



Родько С.С.¹ ✉, Затолока П.А.¹, Рожкова А.В.², Толмачев О.А.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко, Минск, Беларусь

Ринологические проявления гранулематоза с полиангиитом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Родько С.С., Затолока П.А.; сбор материала – Родько С.С., Рожкова А.В., Толмачев О.А.; статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста, подбор литературы – Родько С.С.; редактирование – Затолока П.А.

Подана: 01.05.2023

Принята: 08.11.2023

Контакты: svetlana.rodko@mail.ru

Резюме

Цель. Выявить закономерности поражения носа и околоносовых пазух у пациентов с гранулематозом с полиангиитом (ГПА).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование клинических данных 14 пациентов с симптомами поражения носа и околоносовых пазух, консультированных и находившихся на стационарном обследовании и лечении в оториноларингологических отделениях УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» в период с 2018 по 2022 год, которым диагноз «гранулематоз с полиангиитом» был выставлен впервые. Всем пациентам проведено комплексное обследование, включающее эндоскопическое исследование лор-органов, общеклинические исследования, КТ черепа, биопсию лор-органов с последующим гистологическим исследованием, иммунологические методы (анализ крови на АНЦА).

Результаты. В исследуемой группе пациентов (4 мужчин (28,5%) и 10 женщин (71,5%)) с симптомами поражения носа и околоносовых пазух при ГПА в возрасте от 16 до 66 лет средний возраст на момент постановки диагноза составил $46,5 \pm 17,7$ года (медиана возраста 51 год). У пациентов в подавляющем большинстве случаев (12 человек; 86%) поражение носа и околоносовых пазух (ОНП) было первым и у 2 (14%) из них единственным проявлением заболевания. У 3 (21%) пациентов были рецидивирующие носовые кровотечения и корки в носу с сильными болями и перфорацией носовой перегородки, у 1 (7%) из них лишенный своей опоры наружный нос приобрел седловидную форму. У 4 (29%) пациентов было поражение околоносовых пазух (что было подтверждено компьютерной томографией), а дальнейшее прогрессирование заболевания привело к развитию деструктивного пансинусита. У 2 (14%) пациентов с поражением ОНП гранулематозная ткань распространилась в орбиту. Симптомы на ранних стадиях ГПА варьируемы, однако заложенность носа, ринорея и образование корок в носу наиболее распространены. У 12 (86%) пациентов в крови были выявлены антитела к протеиназе-3, еще у 2 (14%) пациентов АНЦА в крови не определялись. Биопсия носа и ОНП подтвердила гистологические критерии ГПА у 5 (36%) пациентов. Длительность от появления первых симптомов до констатации диагноза системного заболевания составила 10,5 мес.

Заключение. Результаты данного исследования подтверждают важную роль оториноларинголога в наблюдении и лечении пациентов с ГПА на разных стадиях течения заболевания. Тщательное диагностическое обследование, включая эндоскопическое, рентгенологическое, гистопатологическое и серологическое исследование, необходимо для постановки правильного диагноза и начала лечения.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, нос, околоносовые пазухи, компьютерная томография, биопсия, АНЦА

Sviatlana S. Radzko¹ ✉, Pavel A. Zatoloka¹, Alexandra V. Rozhkova²,
Olga A. Tolmachevets²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko, Minsk, Belarus

Rhinological Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Sviatlana S. Radzko, Pavel A. Zatoloka; collection of the materials – Sviatlana S. Radzko, Alexandra V. Rozhkova, Olga A. Tolmachevets; statistical data processing, analysis and interpretation of results, text writing, literature sources selection – Sviatlana S. Radzko; editing – Pavel A. Zatoloka.

Submitted: 01.05.2023

Accepted: 08.11.2023

Contacts: svetlana.rodko@mail.ru

Abstract

Purpose. To identify patterns of lesions of the nose and paranasal sinuses in patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA).

Materials and methods. A retrospective study of the clinical data of 14 patients with symptoms of lesions of the nose and paranasal sinuses, who were consulted, examined in in-patient settings and received treatment at the otorhinolaryngological departments of the 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko from 2018 to 2022 (diagnosed with granulomatosis with polyangiitis for the first time). All patients underwent a comprehensive examination, including endoscopic examination of ENT organs, general clinical studies, CT imaging of the skull, biopsy of ENT organs followed by histological examination, immunological methods (blood test for ANCA).

Results. In the study group of patients (4 men (28.5%) and 10 women (71.5%)) with symptoms of nasal and paranasal sinus lesions in GPA aged 16 to 66 years, the average age at the time of diagnosis was 46.5 ± 17.7 years (median age was 51 years). In the vast majority of patients (12 people; 86%), the lesion of the nose and paranasal sinuses (PNS) was the first one; in 2 (14%) of them, it was the only manifestation of the disease. Three (21%) patients had recurrent nosebleeds and crusts in the nose with severe pain and perforation of the nasal septum; in one (7%) patient, the unsupported external nose acquired a saddle shape. In 4 (29%) patients, paranasal sinuses were affected (which was confirmed by computed tomography); further disease progression led to the development of destructive pansinusitis. In 2 (14%) patients with PNS lesion, granulomatous tissue spread

into the orbital cavity. Symptoms at the early stages of GPA are variable. However, nasal congestion, rhinorrhea and the formation of crusts in the nose are the most common symptoms. Proteinase-3 antibodies were detected in the blood of 12 (86%) patients, and ANCA was not detected in the blood of 2 (14%) patients. Nasal and PNS biopsy confirmed histological criteria of GPA in 5 (36%) patients. The duration from the onset of the first symptoms to the diagnosis of a systemic disease was 10.5 months.

Conclusion. The results of this study confirm the important role of an otorhinolaryngologist in the observation and treatment of patients with GPA at different stages of the disease. A thorough diagnostic examination, including endoscopic, radiographic, histopathological, and serological examination, is necessary to make a correct diagnosis and initiate treatment.

Keywords: granulomatosis with polyangiitis, nose, paranasal sinuses, computed tomography, biopsy, ANCA

■ ВВЕДЕНИЕ

Гранулематоз с полиангиитом, ранее гранулематоз Вегенера – это системный васкулит, характеризующийся наличием гранулематозного воспаления и развитием некротического поражения мелких и средних сосудов. ГПА является актуальной проблемой клинической медицины, так как остается одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных вариантов системных васкулитов [1]. В Европе распространенность ГПА составляет 5 случаев на 100 000 населения. По данным различных исследований, число пациентов с ГПА неуклонно возрастает. За последние 30 лет заболеваемость в европейских странах увеличилась в 4 раза, а, по данным Британского общества ревматологии на март 2020 г., ГПА достиг 32,6 случая на 100 000 госпитализаций [2]. Согласно популяционным исследованиям это заболевание поражает преимущественно лиц трудоспособного возраста (40–50 лет). В связи с редкой встречаемостью и недостаточной настороженностью специалистов в настоящее время диагностика ГПА вызывает значительные трудности, что в свою очередь препятствует своевременному лечению и ухудшает прогноз данного заболевания.

Вопросы наблюдения и лечения пациентов с ГПА относятся к сфере компетенции ревматологов. Однако в реальной клинической практике такие пациенты, как правило, обращаются за медицинской помощью к специалистам другого профиля, что объясняется чрезвычайным полиморфизмом клинической картины с возможным вовлечением в патологический процесс любых органов и систем. В диагностике ГПА, особенно на ранних стадиях болезни, особого внимания заслуживает объективная оценка изменений со стороны верхних дыхательных путей, являющихся наиболее распространенными очагами поражения в области головы и шеи, которые часто могут быть первым и нередко единственным проявлением системного васкулита [3]. Поражение носа и ОНП отмечается у 85–95% пациентов с ГПА, поэтому ранняя диагностика заболевания во многом зависит от оториноларинголога. Существующая несвоевременность в диагностике данного заболевания подчеркивает необходимость большей осведомленности, особенно в лор-сообществе.

В 2012 году в Чепел-Хилле была пересмотрена номенклатура системных васкулитов. В настоящее время наиболее часто используется новое название нозологической

формы заболевания: гранулематоз с полиангиитом (ГПА) вместо гранулематоз Вегенера. Условно выделяют следующие клинические формы ГПА:

- локальная, когда имеет место патология лор-органов или глаз. Возможны лихорадка, миалгии, артриты;
- ограниченная форма характеризуется поражением лор-органов и легких, изменения в других органах (кожа, нервная система, почки) в дебюте заболевания отсутствуют;
- генерализованная форма помимо поражений лор-органов предполагает патологию в легких и почках.

Диагноз основывается на сочетании клинических проявлений гранулематоза с полиангиитом, указывающих на заболевание (поражение головы и шеи, легких и почек), и подтверждается сходными гистологическими данными: системный васкулит, поражающий преимущественно мелкие сосуды, и некротизирующее гранулематозное воспаление с гигантскими многоядерными клетками, а также подтверждении наличия АНЦА в крови пациентов.

В классификационные критерии ГПА входят четыре показателя: воспаление слизистой оболочки носа или рта, патологические изменения по данным рентгенографии грудной клетки, аномальный мочевого осадок и наличие гранулематозного воспаления по данным биопсии. При выявлении двух из четырех признаков заболевания может быть классифицировано как ГПА, что указано в таблице.

Начальные изменения при ГПА характеризуются ограниченными изменениями в верхних дыхательных путях и могут продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет. С позиции клинициста именно внимание к ранней симптоматике поражения респираторного тракта у пациентов с гранулематозом Вегенера имеет большое значение. По данным Бекетовой Т.В., у 62% пациентов дебюту ГПА предшествовало острое или хроническое воспалительное заболевание органов респираторного тракта, в первую очередь хроническое поражение лор-органов, которое в среднем за 3,7 года до дебюта ГПА наблюдалось у 56% пациентов [4]. Следовательно, сложно переоценить роль оториноларинголога в диагностике, динамическом наблюдении и лечении пациентов с ГПА, ведь именно лор-врач зачастую является первым специалистом, к которому обращается пациент с ГПА.

Классификационные критерии гранулематоза с полиангиитом Classification criteria for granulomatosis with polyangiitis

Нозологическая форма	Критерии	Характеристика
Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)	1. Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа
	2. Изменения в легких при рентгенологическом исследовании	Узелки, инфильтраты или полости в легких
	3. Изменения мочи	Гематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи
	4. Данные биопсии	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве
	Наличие 2 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%	

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить закономерности поражения носа и околоносовых пазух у пациентов с гранулематозом с полиангиитом (ГПА).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование 14 пациентов с симптомами поражения носа и околоносовых пазух, консультированных и находившихся на стационарном обследовании и лечении в оториноларингологических отделениях УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» в период с 2018 по 2022 год, которым диагноз ГПА был выставлен впервые. Всем пациентам проведено комплексное обследование, включающее эндоскопическое исследование лор-органов, общеклинические исследования, КТ черепа, биопсию лор-органов с последующим гистологическим исследованием, иммунологические методы (анализ крови на АНЦА). Пациентам, у которых ГПА манифестировал с поражения носа и околоносовых пазух, выполняли биопсию слизистой оболочки носа. После подтверждения диагноза пациенты переводились в ревматологическое отделение для дальнейшей терапии.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим клиническим данным, на момент установки диагноза длительность от появления первых симптомов до констатации диагноза системного заболевания составила 10,5 мес. Наиболее часто начальные патогномичные изменения затрагивают синоназальную область с развитием соответствующей симптоматики. В исследуемой группе пациентов (4 мужчин (28,5%) и 10 женщин (71,5%)) с симптомами поражения носа и околоносовых пазух при ГПА возраст на момент постановки диагноза колебался от 14 до 68 лет (средний возраст $46,5 \pm 17,7$ года). У исследуемой группы пациентов в подавляющем большинстве случаев (12 человек; 86%) поражение носа и ОНП было первым и у 2 из них единственным проявлением заболевания. Пациентов беспокоят затруднение носового дыхания, сухость в полости носа, скудные выделения из полости носа слизистого характера, постепенно превращающиеся в гнойные, а затем в кровянисто-гнойные выделения с образованием гнойно-кровянистых корок. При удалении корок визуализируется истонченная слизистая оболочка, местами (чаще в области нижней и средней раковины) некротизирована. В некоторых случаях в носовых ходах наблюдается образование грануляционной ткани, которая имеет ярко-красный цвет, контактно кровоточит. Распространенность ринологических симптомов в исследуемой группе пациентов отражена на рис. 1. Заложенность носа, ринорея и образование корок в носу были наиболее частыми симптомами.

По мере прогрессирования заболевания явления язвенно-некротического ринита нарастают и появляется гнилостный запах отделяемого из носа. Периодически пациентов беспокоят носовые кровотечения, обусловленные развитием сухости слизистой оболочки, разрушением перегородки носа или разрастанием грануляций на носовых раковинах и в верхних отделах носовой перегородки. На поверхности слизистой оболочки передних отделов перегородки носа могут определяться изъязвления. Постепенно с прогрессированием некротического процесса язвенные изменения углубляются до хряща с последующим образованием дефекта как в хрящевой, так и в костной ее части. В исследуемой группе у 3 пациентов были рецидивирующие

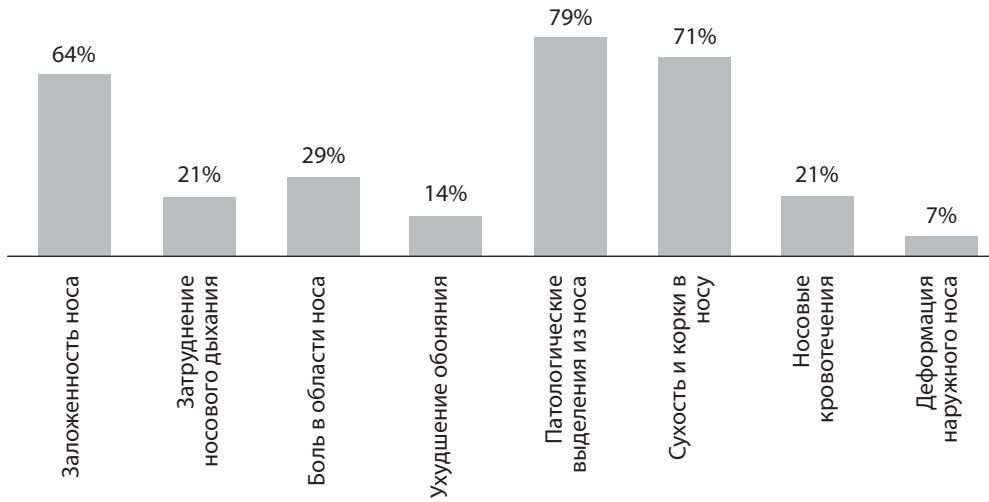


Рис. 1. Распространенность ринологических симптомов у пациентов с ГПА
Fig. 1. Prevalence of rhinological symptoms in patients with GPA

носовые кровотечения и корки в носу с сильными болями и перфорацией носовой перегородки (рис. 2), при этом первым симптомом было образование корок в зоне Киссельбаха, с прогрессирующим некрозом перегородки в дальнейшем. У одного

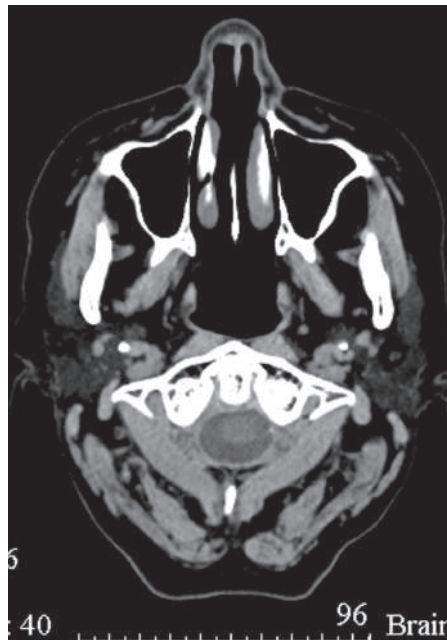


Рис. 2. КТ пациентки, у которой ГПА проявил себя перфорацией носовой перегородки
Fig. 2. CT scan of a patient in whom GPA manifested itself by nasal septum perforation

из них лишенный своей опоры наружный нос приобрел седловидную форму. Дальнейшее прогрессирование заболевания приводит к значительному разрушению лицевого скелета, которое может иметь тяжелые психологические последствия для пациента.

Наряду с воспалительными изменениями в полости носа может возникнуть и патология в околоносовых пазухах. Синуситы обычно протекают на фоне язвенно-некротического процесса и при обострении могут сопровождаться ухудшением общего состояния и лихорадкой. Постепенно некроз прогрессирует. В далеко зашедших стадиях ГПА полость носа и пазухи покрыта большим количеством сухих корок, с трудом удаляемых в виде массивного слепка. Костные стенки разрушаются в результате воспаления и остеокластического процесса, кость замещается грануляционной, а затем рубцовой тканью, возможно развитие остеомиелита лицевого черепа. В патогенезе деструктивных изменений стенок околоносовых пазух лежит нарушение питания кости, что происходит в результате повреждения мукопериоста. Так, в обсуждаемой группе пациентов у четырех было поражение придаточных пазух носа (что было подтверждено компьютерной томографией), а дальнейшее прогрессирование заболевания привело к развитию деструктивного пансинусита (рис. 3). У 2 пациентов с поражением придаточных пазух носа гранулематозная ткань распространилась в орбиту с формированием экзофтальма и офтальмоплегии. Во всех случаях у наблюдаемых пациентов обращало на себя внимание отсутствие положительной динамики от комплексного консервативного лечения.

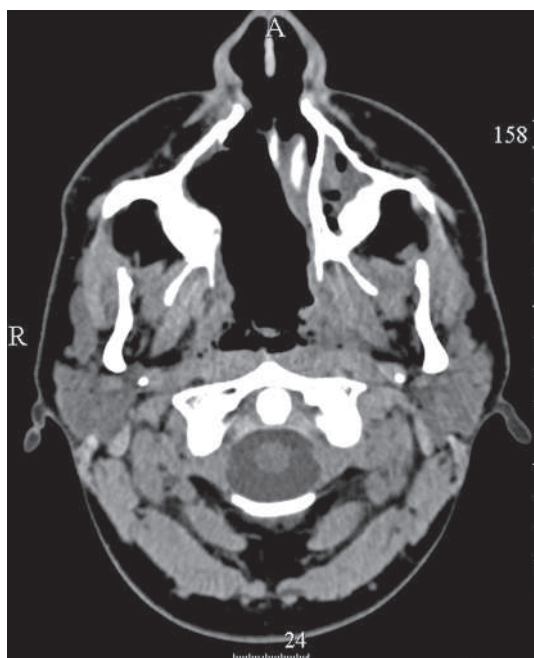


Рис. 3. КТ ОНП пациента с ГПА с деструкцией костных структур полости носа

Fig. 3. PNS CT scan of a patient with GPA with destruction of the bone structures of the nasal cavity

Костные изменения были подтверждены компьютерной томографией, которая в настоящее время является основным из методов диагностики поражений носа и ОНП. Рентген-признаки изменений перегородки носа могут быть визуализированы как «разлохмаченность» или разрыв контура, указывающий на перфорацию носовой перегородки (рис. 2). Носовые раковины пораженной стороны на КТ могут выглядеть увеличенными или уменьшенными, иногда частично или полностью отсутствуют. Изменения при поражении околоносовых пазух проявляются рентгенологически снижением пневматизации и могут различаться по интенсивности и распространенности в зависимости от объема гранулематозной ткани, присоединения вторичной инфекции и прогрессирования костной деструкции. В период обострения диагностическое значение КТ при поражении носа и ОНП в рамках ГПА может быть несколько переоценено ввиду невозможности отифференцировать гранулематозное воспаление при васкулите от инфекционного гранулематозного воспаления. Для хронической же стадии заболевания характерно заполнение ОНП рубцовой тканью, а пазухи часто уменьшаются в объеме. Как правило, выявляются деструктивные изменения медиальной («разрыв контура») (рис. 3), реже верхней стенки ВЧП. Решетчатый лабиринт может быть расширен по сравнению с противоположной стороной, рисунок межклеточных перегородок может плохо дифференцироваться или отсутствовать. Поражение основной и лобной пазухи при ГПА встречается значительно реже, что проявляется на КТ истончением стенок пазух и снижением их пневматизации [5].

Присутствие антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) имеет большое значение в установлении диагноза ГПА. Определение АНЦА является высокоспецифичным лабораторным признаком для ГПА. Почти в 90% случаев АНЦА-ассоциированного ГПА определяются антитела к протеиназе-3 (ПР3), в то время как антитела к миелопероксидазе (МПО) присутствуют менее чем в 5% случаев. Наличие АНЦА в сыворотке крови значительно суживает диагностический поиск, но их отсутствие не исключает диагноз ГПА. В исследуемой группе у 12 из 14 пациентов (86%) в крови были выявлены антитела к протеиназе-3 (ПР3), еще у 2 пациентов (14%) АНЦА в крови не определялись. У пациентов с отрицательным результатом на АНЦА была исключительно локальная форма заболевания с лор-проявлениями. Следует учитывать, что при локальной форме ГПА, в том числе при изолированном поражении носа и околоносовых пазух, в 30% и более случаев АНЦА могут не выявляться [6]. Распознавание таких форм ГПА представляет собой наибольшую трудность. В этих случаях высокая настороженность лор-врача и, как результат, проведение биопсии имеют ключевое значение для диагностики ГПА и своевременного начала лечения. В противоположной ситуации, т. е. при повышенном титре АНЦА и отсутствии четких признаков поражения верхних дыхательных путей, некоторые исследователи также рекомендуют проведение биопсии макроскопически не измененной слизистой оболочки носа для подтверждения диагноза [7].

Когда АНЦА присутствуют в крови пациента, чьи симптомы или признаки свидетельствуют о ГПА, вероятность диагноза значительно увеличивается. Однако в большинстве случаев все еще очень важно провести биопсию пораженного органа, то есть верифицировать диагноз. В связи с потенциально возможными многочисленными масками ГПА гистологическое исследование имеет очень важное значение для дифференциальной диагностики, но интерпретация полученных данных в значительной степени зависит как от взятого образца ткани, так и от квалификации и

опыта гистолога. По литературным данным, только лишь в 32% биоптатов слизистой оболочки носа пациентов с ГПА были выявлены изменения, характерные для этого васкулита. При этом даже при наличии всех трех патологических признаков (гранулематозного воспаления, васкулита и некроза) диагноз ГПА требует тщательной интеграции с клиническими, лабораторными и радиологическими данными. Даже выявление нескольких признаков триады при биопсии подтверждает диагноз только при условии наличия других признаков заболевания [8].

Положительные данные биопсии играют важную роль в подтверждении васкулита. Хотя при ГПА диагностическая ценность крайне редко выполняемой открытой биопсии легкого значительно выше, чем трансбронхиальной или биопсии слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, но верхние дыхательные пути гораздо более доступны для осмотра и взятия биопсии, которая может подтвердить или опровергнуть диагноз ГПА. Всем пациентам, у которых ГПА манифестировал с поражения носа и околоносовых пазух (12 человек, 86%), выполняли биопсию слизистой оболочки носа. Это подтвердило гистологические критерии ГПА у пяти из них. В двух случаях, когда синоназальные симптомы были первым или единственным проявлением системного васкулита и АНЦА в крови пациентов не определялись (так называемый АНЦА-отрицательный вариант ГПА), была выполнена биопсия слизистой оболочки носа, которая также подтвердила диагноз в обоих случаях (рис. 4): при биопсии у этих пациентов с ГПА обнаружены деструктивно-продуктивный васкулит и гигантоклеточные некротизирующие гранулемы.

Изменения лор-органов нередко малоспецифичны, что затрудняет раннюю диагностику и своевременное назначение адекватной терапии. Диагноз гранулематоза Вегенера должен особенно рассматриваться у пациентов, которые сообщают об

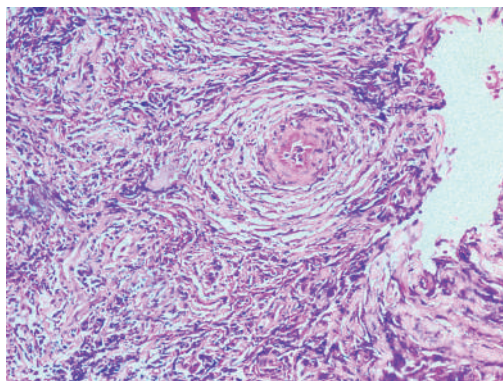


Рис. 4. Гистологическое исследование слизистой оболочки решетчатого лабиринта пациента с локальной формой ГПА с отрицательным анализом крови на АНЦА-антитела. Окраска гематоксилином и эозином. На микропрепаратах картина, характерная для васкулита, с фибриноидным некрозом стенки, инфильтрацией ее лимфоцитами, гистиоцитами, плазмócитами, с субтотальной или полной облитерацией просвета сосудов

Fig. 4. Histological examination of the mucous membrane of the ethmoidal labyrinth of a patient with a local form of GPA with a negative blood test for ANCA antibodies. Hematoxylin and eosin staining. The micro slides reveal a pattern characteristic of vasculitis, with fibrinoid necrosis of the wall, its infiltration with lymphocytes, histiocytes, plasmocytes, with subtotal or complete obliteration of the lumen of the vessels

уровнях недомогания, которые непропорциональны их лор-симптомам. Конституциональные признаки и симптомы, такие как лихорадка, потеря веса и утомляемость, распространены, но редко доминируют в клинической картине. Выявление клинических и лабораторных признаков системности процесса, таких общепатологических симптомов, как лихорадка, потеря массы тела, артралгии, миалгии, вовлечение ряда органов и систем, может помочь в быстрой установке диагноза основного заболевания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку синоназальные и другие лор-симптомы столь часто встречаются при гранулематозе с полиангиитом, очевидно, что отоларинголог играет важную роль в его диагностике и лечении. Наиболее часто патогномичные изменения при ГПА затрагивают синоназальную область, что проявляется атрофическими явлениями в полости носа с формированием перфорации носовой перегородки, носовыми кровотечениями, рецидивирующими синуситами. Дальнейшее прогрессирование заболевания приводит к значительному разрушению лицевого скелета. Симптомы на ранних стадиях ГПА вариабельны, однако заложенность носа, ринорея и образование корок в носу наиболее распространены. Исключать ГПА следует у всех пациентов с симптомами воспалительного поражения лор-органов, не отвечающих на антибактериальную и местную противовоспалительную терапию.

Проведение биопсии не всегда бывает информативным методом диагностики, поэтому наличие АНЦА способствует подтверждению диагноза. В случаях локального ГПА с изолированным поражением лор-органов высокая настороженность лор-врача и, как результат, проведение биопсии имеют ключевое значение для диагностики ГПА и своевременного начала лечения. При повышенном титре АНЦА рекомендовано проведение биопсии макроскопически не измененной слизистой оболочки носа для подтверждения диагноза. Тщательное диагностическое обследование, включая эндоскопическое, рентгенологическое, гистопатологическое и серологическое исследование, необходимо для постановки правильного диагноза и начала лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Semenkova E. *Systemic necrotizing vasculitis*. M.: Russkij vrach; 2001; 95 p. (in Russian)
2. Ungprasert P., Koster M.J., Cheungpasitporn W. Inpatient epidemiology and economic burden of granulomatosis with polyangiitis: a 10-year study of the national inpatient sample. *Rheumatology*. 2020;59(12):3685–3689. doi: 10.1093/rheumatology/keaa069
3. Pakalniskis M.G. The many faces of granulomatosis with polyangiitis: a review of the head and neck imaging manifestations. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(6):619–629. doi: 10.2214/AJR.14.13864
4. Beketova T. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):19–28. (in Russian)
5. Ralli M., D'Aguzzo V., Falasca V. Nasal manifestations in granulomatosis with polyangiitis: A case report and review of the literature. *Otolaryngol Open J*. 2018;4(2):22–25. doi: 10.17140/OTLOJ-4-149
6. Smirnova I., Bulanov N., Zykova A. ANCA-positive and ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;29(1):36–40. (in Russian)
7. Knopf A., Chaker A., Stark T. Clinical aspects of granulomatosis with polyangiitis affecting the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272(1):185–193. doi: 10.1007/s00405-014-2973-y
8. Belovol A., Kryazkova I., Shapovalova L. Wegener's granulomatosis (granulomatosis with polyangiitis). *Prakticheskaya angiologiya*. 2012;1(2):2736. (in Russian)