

О. И. Родионова¹, С. А. Медведская-Мартынова²,
С. С. Родько¹, Н. И. Неборская²

СЛУЧАЙ ВПЕРВЫЕ УСТАНОВЛЕННОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ У ПОДРОСТКА С ЛОР-ПАТОЛОГИЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,¹
УЗ «3-я городская детская клиническая больница»²

Гранулематоз с полиангиитом в целом редкое заболевание, хотя данные о распространенности разнятся. В детском возрасте данное заболевание встречается с частотой 1 случай на 2 млн детей. Определенной статистики в отношении данной патологии по Беларуси нет. В клинической картине для гранулематоза с полиангиитом характерна триада: поражение ЛОР-органов, легких и почек. Поражение верхних дыхательных путей у взрослых встречается в 87–94 % случаев. У детей, по разным данным, поражение верхних дыхательных путей в начале заболевания встречается в 35–90 %. Диагностика гранулематоза с полиангиитом затруднена, только у 50 % пациентов заболевание диагностируется в первые 3–6 месяцев от начала болезни, а у 7 % это заболевание не диагностируется даже в течение 5–16 лет от появления первых клинических симптомов, поскольку не существует «золотого стандарта» для диагностики. В статье приведено собственное клиническое наблюдение редкого случая гранулематоза с полиангиитом у подростка с жалобами на длительную заложенность носа, носовое кровотечение, неприятный (гнойный) запах из носа при дыхании, длительную субфебрильную лихорадку в вечернее время, головные боли, повышение артериального давления, потливость по ночам, увеличение лимфатических узлов, снижение веса. В результате поиска причины ригидного течения ЛОР-патологии и сопутствующих синдромов у данного пациента был установлен диагноз гранулематоз с полиангиитом.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, дети, синусит, носовое кровотечение.

V. Radzionava, S. Medvedskaya-Martynova, S. Radzko, N. Neborskaya

A CASE OF NEWLY DIAGNOSED GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS IN AN ADOLESCENT WITH ENT-PATHOLOGY

Granulomatosis with polyangiitis is generally a rare disease although prevalence data are varying. In children this disease occurs at a rate of 1 per 2 million. There are no definite statistics about this pathology in Belarus. The clinical picture of granulomatosis with polyangiitis is characterized by a triad: involvement of ENT-organs, lungs and kidneys. Affection of the upper respiratory tract in adults occurs in 87–94 % of cases. According to various data, in children upper respiratory tract involvement at the beginning of the disease occurs in 35–90 %. Diagnosis of granulomatosis with polyangiitis is difficult. Only 50 % of patients are diagnosed within the first 3–6 months of onset, and 7 % are not diagnosed even within 5–16 years of the first clinical symptoms because there is no “gold standard” for diagnosis. The article presents its own clinical observation of a rare case of granulomatosis with polyangiitis in an adolescent who complained of prolonged nasal congestion, nasal bleeding, unpleasant (purulent) smell from the nose when breathing, prolonged subfebrile fever

in the evening, headaches, increased blood pressure, night sweats, increased lymph nodes, weight loss. As a result of the search for the rigid course of ENT-pathology and concomitant syndromes this patient was diagnosed with granulomatosis with polyangiitis.

Key words: *granulomatosis with polyangiitis, children, sinusitis, nasal breathing.*

Гранулематоз с полиангиитом, или гранулематоз Вегенера (авторы по-разному сокращают его название: ГП, ГПА, ГСП, ГВ) относится к наиболее распространенным системным васкулитам (СВ), представляет собой некротизирующий васкулит с преимущественным поражением мелких сосудов, ассоциированный с антинуклеарными цитоплазматическими антителами (АНЦА (ANCA) – ассоциированный васкулит) [1, 3, 8].

Данные о распространенности разнятся, вероятно, из-за изменения классификационных критериев (PRES (Европейское общество детских ревматологов) 2005 г., EULAR (Европейская лига против ревматизма) 2008 г., СНСС (Консенсусная Конференция в Чэпел-Хилл, 2012 г.), но в целом ГПА – редкое заболевание. По данным разных авторов, среди жителей Северной Европы распространенность ГПА составляет 5–10 на 1 миллион населения, в США – от 2,5 до 6 случаев на 100 тысяч [1, 2]. По другим данным, в странах Европы распространенность ГПА менее чем 1 на 2 миллиона человек, результаты Канадского исследования приводят более высокие цифры – 6,39 на миллион [3]. В Российской Федерации распространенность СВ не установлена, также на сегодняшний день не существует определенной статистики по ГПА в Беларуси [4, 7].

Начало заболевания приходится на возрастной период 40–65 лет. ГПА редко встречается в детском возрасте – 1 случай на 2 миллиона детей. Среди взрослых риск заболеть ГПА у мужчин в 1,1 – 1,5 раз выше, чем у женщин, в то время как у детей, наоборот, заболеваемость ГПА преобладает среди девочек и проявляется преимущественно в подростковом возрасте [1–3, 6, 8].

Этиология заболевания не известна. В клинической картине для ГПА характерна триада: поражение ЛОР-органов (носоглотки, околоносовых пазух, уха, гортани), легких и почек. Описывают варианты с поражением верхних дыхательных путей и легких, легких и почек, реже – изолированный вариант с поражением только легких. В детском возрасте заболевание имеет несколько ключевых особенностей: часто манифестирует с общих конституциональных симптомов (лихорадки, потери аппетита и веса), характеризуется полиорганным и генерализованным поражением. У взрослых реже наблюдаются системные симптомы (повышенная температура тела, потеря массы тела). Респираторные симптомы у детей включают одышку (59 %), хронический кашель (52 %), хрипоту (12 %), стридор (29 %) и кровохарканье (18 %). Поражение верхних дыхательных путей у взрослых встречается в 87–94 % наблюдений, как правило, в дебюте болезни. У детей, по разным данным, пораже-

ние верхних дыхательных путей в начале заболевания встречается, по разным данным, в 35–90 %. Синдром крупа – специфическая особенность детского ГПА, до 50 % сталкиваются с крупом вне зависимости от формы системного васкулита, круп был включен в перечень новых классификационных критериев [3, 5].

Воспаление в верхних дыхательных путях сопровождается появлением гранулематозно-некротических разрастаний в полости носа околоносовых пазух, среднего уха, со склонностью к деструкции и распаду, что приводит к с носовым кровотечениям, изъязвлению и перфорации носовой перегородки с формированием седловидной формы носа, изъязвлению слизистой оболочки полости рта, деструкции костных стенок околоносовых пазух и височной кости (определяемой при рентгенологическом обследовании пациента). Возможно развитие хронического отита или нейросенсорной тугоухости, с поражением вестибулярного аппарата и парезом лицевого нерва [3, 4, 8].

По течению выделяют острую, подострую и хроническую форму заболевания, а также описывают три основных стадии: начальная (изменения верхних дыхательных путей имеют локальный характер, затрагиваются слизистые оболочки носовой полости, глотки, гортани, трахеи, иногда среднего уха); генерализованная (в процесс поражения вовлекаются внутренние органы, легкие и почки в частности); терминальная (наиболее тяжелая, отягощается присоединением почечной, легочной и сердечной недостаточности). Около 1/3 больных имеют так называемую «обезглавленную» форму заболевания, при которой нет поражения верхних дыхательных путей, патологический процесс преобладает в легких, сопровождается легочными кровотечениями, может развиваться геморрагический плеврит. Изменения в легких сочетаются с поражением почек, что приводит к выраженной почечной недостаточности [3, 8].

Диагностика ГПА затруднена, только у 50 % пациентов заболевание диагностируется в первые 3–6 месяцев от начала болезни, а у 7 % это заболевание не диагностируется даже в течение 5–16 лет от появления первых клинических симптомов, поскольку не существует «золотого стандарта» для диагностики ГПА. Согласно рекомендациям EULAR/PRES, основанием для постановки диагноза ГПА является наличие 3 из 6 критериев: гистологическое подтверждение гранулематозного воспаления, поражение верхних дыхательных путей, гортанный, трахеальный или эндобронхиальный стеноз, поражение легких (рентгенологическое/томографическое подтверждение), обнаружение АНЦА, поражение почек. Однако в начальной стадии до 25 % пациентов не имеют признаков

поражения почек или легких, 10–30 % пациентов с ГПА имеют отрицательные титры АНЦА. Более того, АНЦА могут определяться и при таких заболеваниях как ревматоидный артрит, туберкулез, различные инфекционные заболевания, склерозирующий холангит, септический шок, у наркопотребителей (кокаин), при ВИЧ инфекции. Гистологический диагноз ГВ ставят при обнаружении в биоптате некротического васкулита, сопровождающегося гранулематозным воспалением [1, 6].

Что касается прогноза, то АНЦА – ассоциированные системные васкулиты являются потенциально смертельными заболеваниями, особенно при поздней постановке диагноза и, соответственно, позднем назначении терапии. Известно, что чем острее начало ГПА, тем агрессивнее его дальнейшее течение. Последние данные показывают, что прогноз кардинально изменился после введения в практику лечения комбинации глюкокортикоидов и циклофосфана, смертность больных с ГПА в настоящее время на фоне такой терапии снизилась до 5 %. В отдельных исследованиях показано, что продолжительность жизни больных с ГВ сейчас может составлять до 20 лет и более. Однако существуют опасения относительно кумулятивной токсичности циклофосфана, особенно у детей, что может приводить к развитию геморрагического цистита, токсического гепатита, бесплодия, оппортунистических инфекций, повышению риска злокачественных образований и др. [1–4, 6, 8].

Приводим собственное наблюдение ГПА у подростка.

Пациент Ф., 16 лет, поступил в ЛОР – отделение УЗ «З ГДКБ» г. Минска в июле 2022 года с жалобами на: заложенность носа, кровянистые выделения из носа, неприятный запах в носу (ощущал сам пациент), гнойное отделяемое из носа при высмаркивании, повышение температуры тела в вечернее время до 37,9 °С, головные боли в это же время суток, повышение артериального давления до 130/80 мм рт. ст., потливость по ночам, увеличение подчелюстных, переднешейных и околоушных лимфатических узлов, болезненность и резкое увеличение лимфоузла заушной области справа, снижение веса. К моменту поступления в стационар считал себя больным около 2-х месяцев, когда появились вышеперечисленные жалобы. Получал амбулаторное лечение (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат, ацетилцистеин, фенкарол, циннабсин, интраназально назонекс более месяца, ринодекса с фенилэфрином), положительного эффекта на фоне проводимой терапии не отмечалось, пациент направлен на стационарное лечение. Из числа перенесенных заболеваний отмечал: простудные, инфекционный мононуклеоз в 2 года, вероятно ковид-19 (омикрон) – по анамнезу; имела пищевая аллергия – фисташки (сыпь). Наследственность: у мамы – аутоиммунный тиреоидит, артериальная гипертензия, у бабушки – артериальная гипертензия, псориаз.

Состояние ребенка на момент поступления оценено как средней степени тяжести. Температура тела

не повышена. Носовое дыхание резко затруднено. Ребенок диспластической, астенической конституции. Подкожно-жировой слой истончен. Пастозности ткани нет. Пациент пониженного питания (ИМТ 18,7), рыжеволосый. Вес при поступлении 64 кг (вес при выписке – 58 кг 800 г). АД 118/62 мм рт. ст. Кожные покровы бледные, с элементами акне вульгарис, небольшой периорбитальный цианоз. Увеличены переднешейные и подчелюстные лимфатические узлы до 1,5–2,5 см, больше справа. Аускультативно: дыхание везикулярное, проводится по всем отделам, хрипов нет. Тоны сердца несколько приглушены, умеренная синусовая тахикардия (121 уд/мин.) Систолический шум на верхушке по левому краю грудины. Размеры сердца не увеличены. Живот мягкий, не вздут, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

ЛОР-статус: в области заушной складки с обеих сторон кожа сухая с признаками шелушения, сосцевидные отростки безболезненны при пальпации. В правой заушной области определялся лимфатический узел, увеличен в размере, кожа гиперемирована, при пальпации определяется флюктуация, размер: 0,5×1 см, вскрыт и дренирован, по дренажу – гнойное отделяемое. Отоскопически: в наружных слуховых проходах отделяемого нет, барабанная перепонка справа серая, опознавательные знаки четкие, слева – гиперемирована, опознавательные знаки «смазаны». При передней риноскопии: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, резко инъецирована сосудами, в зоне Киссельбаха сосуды расположены поверхностно, носовые раковины резко отечны, не имеют четких контуров, после анемизации не сокращаются, гнойно-геморрагическое отделяемое в области преддверия носа, при попытке установки и извлечения турунд, пропитанных лекарственными препаратами, отмечается носовое кровотечение, носовая перегородка искривлена влево. При пальпации и перкуссии в проекции передних стенок околоносовых пазух болезненности нет. Ротоглотка: слизистая оболочка умеренно гиперемирована, чистая, налетов на небных миндалинах нет. Гортань без патологии.

В общем анализе крови при поступлении отмечалось: ускоренное СОЭ 25 мм/час, умеренный лейкоцитоз $12 \times 10^9/\text{л}$. Так же выполнен общий анализ мочи, анализ крови на глюкозу и лактат – все показатели в пределах нормы. Серологический анализ крови на антитрепонемные антитела, экспресс-анализ крови на ВИЧ – отрицательные. На ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм, ЧСС 73–83 в мин. Аудиологическое обследование при поступлении: слух в норме, тимпаногаммы типа А с обеих сторон. По данным Р-КТ при поступлении: КТ-признаки утолщения слизистой оболочки полости носа, обеих верхнечелюстных пазух (слева минимально), обеих ячеек основной пазухи (субтотально снижена пневматизация левой) и единичных ячеек решетчатой кости с обеих сторон, минимальное количество патологического субстрата в левой барабанной полости и левой слуховой трубе. Искривление носовой перегородки.

На основании имеющихся клинических данных, пациенту выставлен диагноз: Подострый полириносинусит. Абсцесс заушной области справа. Подострый левосторонний катаральный средний отит. Искривление носовой перегородки.

Назначено противовоспалительное лечение. На фоне проводимого лечения у пациента улучшения не отмечалось, наблюдались повторные эпизоды носового кровотечения, повышение артериального давления к вечеру до 136/65 мм рт. ст., эпизоды подъема температуры тела до 37,5 °С в вечернее время, увеличение протромбинового времени (15,2 сек) и фибриногена А (4,8 г/л), увеличивалась и оставалась высокой СОЭ (до 37 мм/ч), СРБ (до 24,4 мг/л), отмечено снижение креатинина (до 57,9 мкмоль/л), железа (до 9,1 мкмоль/л), повышение АСЛО (361,3 IU/ml) и IgG (21.18 г/л). Носовое дыхание не улучшалось, сохранялась выраженная гиперемия и инфильтрация слизистой оболочки полости носа, гнойно-геморрагическое отделяемое в носовых ходах. Также стал отмечать ухудшение слуха на левое ухо, повторно обследован аудиологически, обнаружена кондуктивная тугоухость II степени (по ВОЗ) слева, выполнен парацентез барабанной перепонки, получен экссудат.

Консультирован педиатром неоднократно, кардиологом, проведено холтер – мониторинг, УЗИ сердца, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ щитовидной железы и шеи. По результатам обследования выставлен сопутствующий диагноз: Аллергический конъюнктивит (купирован). ВД по симпатикотоническому типу. САС: ПМК 1 степени с признаками дисфункции МК. Аномально расположенная хорда ЛЖ. НК 0 степени. Семейная конституциональная высокорослость.

Учитывая отсутствие положительной динамики на фоне проводимой терапии по основному заболеванию (повторяющиеся носовые кровотечения, воспалительные изменения слизистой полости носа и среднего уха), полисиндромность клинических и лабораторных данных – диагностический поиск продолжился. С целью исключения новообразования полости носа и носоглотки, пациенту выполнено МРТ лицевого черепа: выявлены МР-признаки снижения пневматизации придаточных пазух носа, патологический субстрат в ячейках сосцевидного отростка левой височной кости, искривление носовой перегородки, подчелюстная и шейная лимфаденопатия. Далее пациент консультирован специалистами РНПЦ оториноларингологии с результатами проведенных обследований, взята биопсия из полости носа и кровь на АНЦА. Результаты патогистологического исследования: фрагменты волокнистой соединительной ткани с диффузной выраженной полиморфноклеточной воспалительной инфильтрацией с наличием немногочисленных гигантских многоядерных клеток. Отдельно лежащий фрагмент зрелого гиалинового хряща. При соответствующих клинических проявлениях данная гистологическая картина не противоречит диагнозу болезни Вегенера. В сыворотке крови обнаружены АНЦА (6,4),

PR3 > 200 IU/ml. Выполнена Р-КТ органов грудной клетки: с обеих сторон определяются множественные периваскулярные, кольцевые и очаговые уплотнения, отдельные с признаками формирования воздушных полостей (S6 слева), размером до 20,0 мм в диаметре; картина полиморфного мультифокального поражения обоих легких, укладывающаяся в основной диагноз – гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера). Ребенок осмотрен консилиумом с участием кардиоревматолога, а также консультирован фтизиатром и онкогематологом. На основании клинических, лабораторных данных, результатов биопсии из полости носа и консультаций специалистов, был выставлен заключительный диагноз: Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), генерализованная форма. Искривление носовой перегородки. Подострый гиперпластический верхнечелюстной синусит, сфеноидит. Подострый левосторонний катаральный средний отит, рецидивирующее течение. Рецидивирующее носовое кровотечение.

Для продолжения лечения пациент был переведен в профильное кардиоревматологическое отделение УЗ «2-я ГДКБ».

Таким образом, анализ атипичного, резистентного к традиционной терапии течения риносинусита у пациента, полисиндромность клинических и лабораторных данных направило диагностический поиск и позволило своевременно выявить тяжелое системное заболевание – ГПА и начать его лечение, что, как мы надеемся, значительно улучшит прогноз и качество жизни пациента.

Литература

1. Артишевская, Н. И. Гранулематоз с полиангиитом: обзор литературы. Серия клинических случаев (часть I) / Н. И. Артишевская [и др.] // Военная медицина. – 2014. – № 4. – С. 97–101.
2. Беловол, А. Н. Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом) / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Практична ангіологія. – 2012. – Вып. 1–2 (50–51). – Режим доступа: <https://angiology.com.ua/ru/archive/2012/1/granulematoz-vegenera-granulematoz-s-poliangiitom>. – Дата доступа: 12.12.2022.
3. Козыро, И. А. Современные возможности диагностики и лечения системных васкулитов с поражением почек у детей: обзор литературы (часть 1) / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 917–924.
4. Родько, С. С. Современные возможности комплексной диагностики локальной формы гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) с первичным поражением ЛОР-органов / С. С. Родько [и др.] // Материалы IX съезда оториноларингологов Республики Беларусь. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 135–139.
5. Румянцев, А. Г. Классификация, дифференциальная диагностика и лечение системных васкулитов у детей и взрослых / А. Г. Румянцев // Гематология. – 2016. – № 5(122). – С. 6–12. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klassifikatsiya-differentsialnaya-diagnostika-i-lechenie-sistemnyh-vaskulitov-u-detey-i-vzrosly>. – Дата доступа: 12.12.2022.
6. Соболева, М. К. ANCA-ассоциированный васкулит в педиатрической практике / М. К. Соболева [и др.] // Вестник НГУ. Серия: биология, клиническая медицина. – 2014. – Т. 12, вып. 3. – С. 111–115.

7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов / Ассоциация ревматологов России. – Режим доступа: <https://www.mrckb.ru/files/vaskulity.doc>. – Дата доступа: 12.12.2022.

8. Черняев, А. Л. Диагностика гранулематоза Вегенера у пациента 14 лет / А. Л. Черняев [и др.] // Архив патологии. – 2013. – № 3. – С. 40–47.

Referenses

1. Artishevskaya, N. I. Granulematoz s poliangiitom: obzor literatury. Seriya klinicheskikh sluchaev (chast' I) / N. I. Artishevskaya [et al.] // Voennaya medicina. – 2014. – № 4. – С. 97–101.

2. Belovol, A. N. Granulematoz Vegenera (granulematoz s poliangiitom) / A. N. Belovol, I. I. Knyaz'kova I. I. // Praktichna angiologiya. – 2012. – Vol. 1–2 (50–51). – Access of mode: <https://angiology.com.ua/ru/archive/2012/1/granulematoz-vegenera-granulematoz-s-poliangiitom>. – Access of date: 12.12.2022.

3. Kozyro, I. A. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya sistemnykh vaskulitov s porazheniem pochek u detej: obzor literatury (chast' 1) / I. A. Kozyro, A. V. Sukalo // Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski. – 2020. – Vol. 4, № 1. – С. 917–924.

4. Rod'ko, S. S. Sovremennye vozmozhnosti kompleksnoj diagnostiki lokal'noj formy granulematosa s poliangiitom (granulematosa Vegenera) s pervichnym porazheniem LOR-organov / S. S. Rod'ko [i dr.] // Materialy IX s'ezda otorinolaringologov Respubliki Belarus'. – 2022. – Vol. 11, № 3. – С. 135–139.

5. Romyancev, A. G. Klassifikaciya, differencial'naya diagnostika i lechenie sistemnykh vaskulitov u detej i vzroslykh / A. G. Romyancev // Gematologiya. – 2016. – № 5(122). – С. 6–12. – Access of mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/klassifikatsiya-differentsialnaya-diagnostika-i-lechenie-sistemnykh-vaskulitov-u-detey-i-vzrosly>. – Access of date: 12.12.2022.

6. Soboleva, M. K. ANCA-associirovannyj vaskulit v pediatricheskoj praktike / M. K. Soboleva [et al.] // Vestnik NGU. Seriya: biologiya, klinicheskaya medicina. – 2014. – Vol. 12, № 3. – С. 111–115.

7. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu sistemnykh vaskulitov / Associaciya revmatologov Rossii. – Access of mode: <https://www.mrckb.ru/files/vaskulity.doc>. – Access of date: 12.12.2022.

8. Chernyaev, A. L. Diagnostika granulematosa Vegenera u pacienta 14 let / A. L. Chernyaev [et al.] // Arhiv patologii. – 2013. – № 3. – С. 40–47.

Поступила 27.01.2023 г.