

ЛЕГОЧНО-ПОЧЕЧНЫЙ СИНДРОМ – ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Д.Ю. Андрияшкина, Н.А. Демидова, Н.А. Шостак, Н.А. Тутаев, А.Д. Ершов, Д.К. Дудин

Кафедра факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Дарья Юрьевна Андрияшкина andryashkina.darya@yandex.ru

Цель работы – на клиническом примере продемонстрировать сложность дифференциально-диагностического поиска при легочно-почечном синдроме.

Материалы и методы. Пациент А., 68 лет, пенсионер, госпитализирован в ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» в декабре 2017 г. с жалобами на малопродуктивный кашель, лихорадку до 39 °С, слабость, одышку, снижение массы тела до 10 кг в течение 3 мес. При осмотре: бледность кожи и слизистых, отеки голеней, частота сердечных сокращений – 102 уд/мин, ритм правильный, артериальное давление – 130/80 мм рт. ст., частота дыхательных движений – 22 в минуту. При аускультации: в легких жесткое дыхание, в нижних отделах ослаблено, влажные мелкопузырчатые хрипы. Выявлена анемия (гемоглобин – 53 г/л, эритроциты – $1,85 \times 10^{12}/л$, сывороточное железо – 3,1 мкмоль/л), повышение содержания мочевины до 41,4 ммоль/л, креатинина – до 843,1 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации – 6 мл/мин/1,73 м²), лейкоцитов – до $12,5 \times 10^9/л$, С-реактивного белка – до 124,96 мг/л. В общем анализе мочи – протеинурия 0,47 г/л. По данным компьютерной томографии грудной клетки: выраженные инфильтративные изменения в ткани обоих легких, больше справа, явления альвеолита, бронхоолита в средней доле справа, в 5-м сегменте слева. Лимфаденопатия средостения. После обследования (неоднократное бактериологическое исследование крови, мокроты, тест высвобождения гамма-интерферона, эхокардиография, бронхоальвеолярный лаваж, стерильная пункция, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия и др.) исключены онкопатология, туберкулез легких, сепсис, инфекционный эндокардит и другая инфекционная патология. Назначенные ранее курсы антибактериальной терапии были неэффективны. При иммунологическом анализе крови выявлены высокие титры (1:1280) антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) с перинуклеарным типом свечения (специфичность к миелопероксидазе), отрицательные антитела к базальной мембране клубочков, что позволило диагностировать АНЦА-ассоциированный васкулит.

Результаты. С учетом данных клинического, лабораторного и инструментального обследования пациенту поставлен диагноз: микроскопический полиангиит, АНЦА-ассоциированный, с поражением легких (диссеминированное интерстициальное поражение легких с бронхоолитом), почек (быстро прогрессирующий гломерулонефрит), с внутригрудной лимфаденопатией, III степени активности (индекс BVAS – 23 балла). Дыхательная недостаточность II степени. Хроническая болезнь почек 5Д (скорость клубочковой фильтрации – 6 мл/мин/1,73 м²). Артериальная гипертензия II степени, риск 4. Легочная гипертензия II степени. Хроническая сердечная недостаточность 2А, IV функциональный класс. Анемия смешанного генеза (железодефицитная, хронического заболевания), тяжелого течения. Распространенный полипоз толстой кишки (гиперпластический вариант). В стационаре назначали антибактериальные препараты (цефоперазон сульбактам), противогрибковые (флутиказон), проводили коррекцию анемии (препараты железа и эритропоэтин, гемотрансфузии), гемодиализ. Внутривенно вводили циклофосфан 400 мг, через неделю – 800 мг. Назначен метипред (60 мг/сут), ко-тримоксазол (480 мг 3 раза в неделю). На фоне проводимой терапии отмечено значительное улучшение состояния – нормализация температуры тела, уменьшение одышки, кашля, слабости, повышение аппетита. Пациент был выписан с рекомендациями продолжить цитостатическую терапию по схеме и назначением программного гемодиализа по месту жительства.

Заключение. Данный клинический пример демонстрирует, что при проведении дифференциально-диагностического поиска при легочно-почечном синдроме необходимо помнить об АНЦА-ассоциированном васкулите. Своевременно установленный диагноз и активная цитостатическая терапия имеют принципиальное значение в лечении, способствуя замедлению прогрессирования заболевания и улучшая прогноз.

Ключевые слова: системный васкулит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, АНЦА-ассоциированный васкулит, микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, интерстициальное поражение легких, индекс активности BVAS, глюкокортикоиды, циклофосфамид

Для цитирования: Андрияшкина Д.Ю., Демидова Н.А., Шостак Н.А., Тутаев Н.А., Ершов А.Д., Дудин Д.К. Легочно-почечный синдром – трудности дифференциальной диагностики. Клиницист 2018;12(2):43–50

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-2-43-50

PULMONARY-RENAL SYNDROME: DIFFICULTIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

D. Yu. Andriyashkina, N. A. Demidova, N. A. Shostak, N. A. Tutayev, A. D. Ershov, D. K. Dudin

Acad. A. I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The study objective is to demonstrate the difficulty of differential diagnosis in pulmonary-renal syndrome using a clinical case as an example.

Materials and methods. Male patient A., 68 years old, retired, was hospitalized at the N.I. Pirogov City Clinical Hospital № 1 in December of 2017 with complaints of inefficient cough, fever of 39 °C, weakness, apnea, weight loss up to 10 kg in 3 months. Examination revealed skin and mucosa paleness, calf edema, heart beat of 102 bpm, normal rhythm, arterial pressure 130/80 mm Hg, respiratory rate 22 breaths per min. Auscultation revealed harsh respiration in the lungs, weakened in the lower parts, fine moist rales. Anemia (hemoglobin – 53 g/l, erythrocytes – $1.85 \times 10^{12}/l$, serum iron – 3.1 $\mu\text{mol}/l$), elevated urea up to 41.4 mmol/l, creatinine up to 843.1 $\mu\text{mol}/l$ (glomerular filtration rate – 6 ml/min/1.73 m²), leukocytes up to $12.5 \times 10^9/l$, C-reactive protein up to 124.96 mg/l were diagnosed. Clinical urine analysis showed proteinuria 0.47 g/l. Computed tomography of the chest revealed pronounced infiltrative changes in tissues of both lungs, more on the right, alveolitis, bronchiolitis in the middle lobe on the right, 5th segment on the left. Lymphadenopathy mediastinal was diagnosed. After examination (multiple bacteriological blood, sputum tests, interferon-gamma release assay, echocardiography, bronchoalveolar lavage, sterna puncture, esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy, etc.), oncological pathology, tuberculosis of the lungs, sepsis, infections endocarditis and other infectious pathologies were excluded. Antibacterial courses prescribed earlier were ineffective. Immunological blood test revealed high titers (1:1280) of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) with perinuclear fluorescence type (myeloperoxidase specificity), negative antibodies to glomerular basal membrane which allowed to diagnose ANCA-associated vasculitis.

Results. Considering the data of clinical, lab, and instrumental examination, the patient was diagnosed with microscopic polyangiitis, ANCA-associated, affecting the lungs (disseminated interstitial lung disease with bronchiolitis) and kidneys (rapidly progressive glomerulonephritis), intrathoracic lymphadenopathy, activity grade III (BVAS index – 23 points). Grade II respiratory failure. Chronic kidney disease 5D (glomerular filtration rate – 6 ml/min/1.73 m²). Grade II arterial hypertension, risk 4. Grade II pulmonary hypertension. Chronic heart failure 2A, functional class IV. Mixed anemia (iron-deficient, chronic disease), severe. Disseminated polyposis of the colon (hyperplastic type). At the hospital, antibacterial drugs (cefoperazone sulbactam), antifungal (fluticasone) were administered, anemia was corrected (iron-containing drugs and erythropoietin, hemotransfusion), hemodialysis. Cyclophosphane 400 mg was administered intravenously, a week later – 800 mg. Methylprednisolone (60 mg/day), co-trimoxazole (480 mg 3 times a week) were prescribed. A pronounced improvement was observed due to the therapy: body temperature normalization, decreased apnea, cough, weakness, increased appetite. The patient was discharged with recommendation for continuation of cytostatic therapy per the regimen and prescription for programmed hemodialysis at the place of residence.

Conclusion. This clinical case demonstrates a necessity of considering ANCA-associated vasculitis during differential diagnosis of pulmonary-renal syndrome. Timely diagnosis and active cytostatic therapy play a principal role in treatment and promote deceleration of disease progression and improve prognosis.

Key words: systemic vasculitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA-associated vasculitis, microscopic polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis, rapidly progressive glomerulonephritis, interstitial lung disease, BVAS activity index, glucocorticoids, cyclophosphamide

For citation: Andriyashkina D. Yu., Demidova N.A., Shostak N.A., Tutaev N.A., Ershov A.D., Dudin D.K. Pulmonary-renal syndrome: difficulties of differential diagnosis. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(2):43–50

Введение

Системными васкулитами (СВ) называют гетерогенную группу заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления определяются типом, калибром, локализацией пораженных сосудов и тяжестью иммуновоспалительных изменений [1]. Современная классификация СВ, которая была принята на Согласительной Конференции в 2012 г. в Чапел-Хилле (Chapel Hill, США), выделяет группы СВ в зависимости от калибра преимущественно пораженных сосудов и по возможности учитывает особенности иммунных механизмов [2].

Современная классификация системных васкулитов (Chapel Hill, 2012)

Васкулиты крупных сосудов (преимущественное поражение крупных артерий – аорты и ее главных ветвей, могут быть вовлечены артерии другого калибра):

- артериит Такаясу;
- гигантоклеточный артериит.

Васкулиты средних сосудов (преимущественное поражение артерий среднего калибра – главных вис-

церальных артерий и их ветвей, могут быть вовлечены артерии другого калибра, типично формирование воспалительных аневризм и стеноза):

- узелковый полиартериит.

Васкулиты мелких сосудов (поражение интрапаренхимальных артерий, артериол, капилляров, венул с возможным вовлечением артерий и вен среднего калибра).

Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами:

- микроскопический полиангиит;
- гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера);
- эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа–Стросс).

Иммунокомплексные васкулиты мелких сосудов:

- заболевания, ассоциированные с антителами к базальной мембране клубочков;
- криоглобулинемический васкулит;
- геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна–Геноха);
- гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q-ассоциированный васкулит).

Вариабельные васкулиты (васкулиты без преобладающего типа сосудистого вовлечения, при котором могут поражаться сосуды любого размера (мелкие, средние, большие) и типа (артерии, вены, капилляры)):

- болезнь Бехчета;
- синдром Когана.

Васкулиты единственного органа:

- кожный лейкоцитокластический ангиит;
- кожный артериит;
- первичный васкулит центральной нервной системы;
- изолированный аортит;
- другие заболевания.

Васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями:

- волчаночный васкулит;
- ревматоидный васкулит;
- васкулит при саркоидозе;
- другие.

Васкулиты, ассоциированные с определенной этиологией:

- криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С;
- узелковый полиартериит, ассоциированный с вирусом гепатита В;
- аортит, ассоциированный с сифилисом;
- лекарственный иммунокомплексный васкулит;
- лекарственный АНЦА-ассоциированный васкулит;
- паранеопластический васкулит;
- другие состояния.

Накопленные научные данные, свидетельствующие о патогенетической роли антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) в развитии васкулитов [3], позволили особо выделить васкулиты, ассоциированные с АНЦА. Эксперты трактуют их как некротизирующие васкулиты с поражением в основном мелких сосудов, при которых имеется гиперпродукция АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе или протеиназе-3 [4]. Эта группа объединяет следующие заболевания: гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. В мире за последние десятилетия отмечена тенденция к росту распространенности АНЦА-ассоциированных васкулитов. Ежегодная заболеваемость АНЦА-ассоциированными васкулитами составляет 10–20 на 1 млн в год и зависит от географического региона [5, 6]. Так, например, в России и странах Европы чаще встречается ГПА, в то время как в странах Азии выше распространенность МПА [7]. Заболевают преимущественно лица среднего и пожилого возраста с небольшим преобладанием мужчин [8].

Представленное наблюдение демонстрирует трудности диагностики МПА в клинической практике.

Клинический случай

Пациент А., 68 лет, пенсионер, госпитализирован в ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» в декабре

2017 г. с жалобами на малопродуктивный кашель, лихорадку до 39 °С, слабость, снижение массы тела до 10 кг в течение 3 мес.

Из анамнеза известно, что болен с октября 2017 г., когда отметил повышение температуры тела до 39 °С, сопровождавшееся ознобами и потливостью. Спустя некоторое время к указанным жалобам присоединились малопродуктивный кашель и одышка при физической нагрузке, общая слабость. Обратился в поликлинику по месту жительства, диагностирован «хронический бронхит, обострение», проведен курс антибактериальной терапии. Отмечено улучшение состояния в виде уменьшения одышки, снижения температуры тела до субфебрильных цифр. В ноябре 2017 г. вновь температура повысилась до фебрильной, появилась и стала нарастать одышка, усилился кашель. Обследован в районной больнице с диагнозом «лихорадка неясного генеза». Проведено лечение различными группами антибактериальных препаратов, на фоне которых отмечали незначительное улучшение в виде снижения температуры тела до 37,5 °С, уменьшения кашля и одышки. По данным лабораторного обследования выявлено прогрессирующее увеличение скорости оседания эритроцитов в течение месяца (с 48 до 96 мм/ч), снижение уровня гемоглобина (до 96 г/л), лейкоцитоз (до $13,5 \times 10^9/л$) с палочкоядерным сдвигом, повышение уровня креатинина (до 168,4 мкмоль/л), протеинурия (до 0,63 г/л), повышенные значения СА 19–9 (до 65 Ед/мл). При проведении бактериологического исследования крови роста микрофлоры не получено. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлена мелкоочаговая перибронхиальная инфильтрация в S3 обоих легких; в заключении: бронхопневмония? хронический бронхит? Выполнена стерильная пункция, по результатам которой описана лейкомоидная реакция миелоцитарного типа, анемия хронического заболевания. Пациент консультирован гематологом: данных за системное заболевание нет. В период с конца ноября по декабрь 2017 г. состояние пациента ухудшалось: сохранялась фебрильная лихорадка, усилился кашель, прогрессировали одышка и слабость, заметно снизилась масса тела, появились отеки голеней, в связи с чем 21.12.17 пациент самостоятельно обратился в ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» и был госпитализирован для дообследования и лечения.

При осмотре в отделении: состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Кожный покров и видимые слизистые бледные. Отеки голеней и стоп. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений – 102 уд/мин, артериальное давление – 130/80 мм рт. ст., частота дыхательных движений – 22 в минуту. Аускультативная картина в легких: жесткое дыхание, в нижних отделах ослаблено, там же выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. По другим органам – без видимой патологии.

По данным лабораторных анализов крови выявлены: анемия (гемоглобин – 53 г/л, эритроциты – $1,85 \times 10^{12}/л$,

сывороточное железо — 3,1 мкмоль/л), повышение содержания мочевины до 41,4 ммоль/л, креатинина — до 843,1 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации — 6 мл/мин/1,73 м²), лейкоцитов — до $12,5 \times 10^9$ /л, С-реактивного белка — до 124,96 мг/л. В общем анализе мочи — протеинурия 0,47 г/л. По данным КТ органов грудной клетки (рис. 1): выраженные инфильтративные изменения в ткани обоих легких, больше справа, явления альвеолита, бронхиолита в средней доле справа, в 5-м сегменте слева. Лимфаденопатия средостения. Первоначально пациенту был поставлен диагноз «двусторонняя нижнедолевая пневмония». Начата антибактериальная терапия, продолжено дообследование. При эзофагогастроудоденоскопии выявлены признаки распространенного кандидозного эзофагита, что потребовало дифференциального диагноза между пневмонией грибковой этиологии

и септическим процессом. Выполнен бактериологический анализ крови: роста аэробной, анаэробной и грибковой флоры нет. При эхокардиографии данных за инфекционный эндокардит не получено.

Несмотря на проводимое лечение, состояние пациента продолжало ухудшаться: нарастала слабость, усиливалась одышка, беспокоил кашель и отеки нижних конечностей. В связи с прогрессирующей почечной недостаточностью пациенту начато проведение программного гемодиализа. Учитывая полученные данные, инфекционный генез заболевания вызывал сомнения.

При повторном проведении КТ органов грудной клетки (рис. 2) отмечена отрицательная динамика в виде нарастания инфильтративных изменений в ткани обоих легких с формированием зон консолидации в нижних долях, в верхушках с обеих сторон, в 4-м и 5-м сегментах

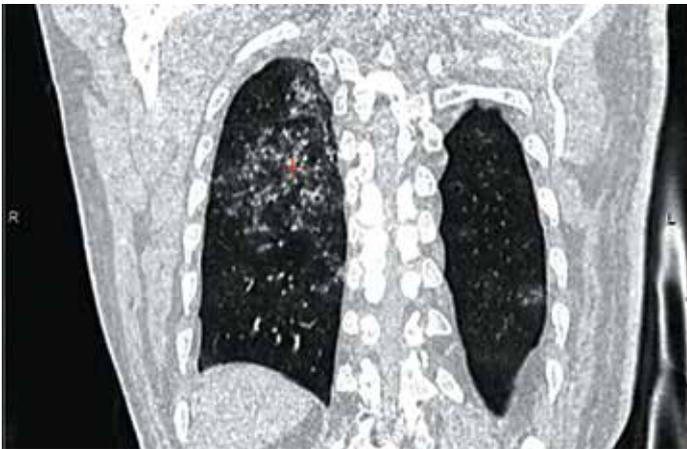


Рис. 1. Мультиспиральная КТ грудной полости от 21.12.2017. В верхней доле правого легкого на фоне матового стекла определяются множественные сливающиеся очаги инфильтрации, выраженные инфильтративные изменения в ткани обоих легких, явления альвеолита, бронхиолита, лимфаденопатия средостения

Fig. 1. Spiral computed tomography of the thoracic cavity performed at 21.12.2017. In the upper lobe of the right lung, ground glass opacity multiple merging foci of infiltration, pronounced infiltrative changes in both lungs, alveolitis, bronchiolitis, lymphadenopathy mediastinal are observed



Рис. 2. Мультиспиральная КТ грудной полости от 08.01.2018. Отрицательная динамика в виде формирования зон консолидации в периплевральных отделах нижней и средней доли правого легкого

Fig. 2. Spiral computed tomography of the thoracic cavity performed at 08.01.2018. Negative dynamics corresponding to formation of areas of consolidation in the peripleural parts of the lower and middle lobes of the right lung are observed

слева, увеличения паратрахеальных и бифуркационных лимфоузлов. Пациент был консультирован фтизиатром, рекомендовано дообследование: диаскин-тест, тест высвобождения гамма-интерферона (T-SPOT.Ib), полимерная цепная реакция *M. tuberculosis* в бронхоальвеолярном лаваже. Результаты всех исследований оказались отрицательными.

Кроме того, был проведен поиск онкологического заболевания, учитывая наличие по данным ректосигмоколоноскопии множественных полипов ободочной кишки (результат биопсии: гиперпластические полипы), повышение СА 19–9 и анемию.

Принимая во внимание наличие легочно-почечного синдрома, пациента обследовали на наличие системного заболевания. Выполнен иммунологический анализ: определен титр АНЦА, антитела к базальной мембране клубочков. Результат: титр АНЦА антител – 1:1280 с перинуклеарным типом свечения (специфичность к миелопероксидазе), антитела к базальной мембране клубочков – отрицательные, что позволило диагностировать АНЦА-СВ.

Учитывая данные клинического, лабораторного и инструментального обследования пациенту поставлен диагноз: микроскопический полиангиит, АНЦА-ассоциированный, с поражением легких (диссеминированное интерстициальное поражение легких с бронхиолитом), почек (быстро прогрессирующий гломерулонефрит), внутригрудной лимфаденопатией, III степени активности (индекс BVAS – 23 балла). Дыхательная недостаточность II степени. Хроническая болезнь почек 5Д (скорость клубочковой фильтрации – 6 мл/мин/1,73 м²). Артериальная гипертензия II степени, риск 4. Легочная гипертензия II степени. Хроническая сердечная недостаточность 2А, IV функциональный класс. Анемия смешанного генеза (железодефицитная, хронического заболевания), тяжелого течения. Распространенный полипоз толстой кишки (гиперпластический вариант).

В стационаре пациенту проведено лечение: антибактериальное (цефоперазон сульбактам), противогрибковое (флутиказон), коррекция анемии (препараты железа и эритропоэтин, гемотрансфузии), гемодиализ. С 12.01.18 выполнено внутривенное введение циклофосфана в дозе 400 мг (1-й курс) и 800 мг (2-й курс) 1 раз в 2 нед, назначен метипред (60 мг/сут), ко-тримоксазол (480 мг 3 раза в неделю). На фоне проводимой терапии отмечено значительное улучшение состояния: нормализация температуры тела, уменьшение одышки, кашля, слабости, повышение аппетита. Пациент был выписан с рекомендациями продолжить цитостатическую терапию по схеме и назначением программного гемодиализа по месту жительства.

Обсуждение

Представленный случай демонстрирует, насколько разнообразным может быть спектр дифференциальных диагнозов у пациента с легочно-почечным синдромом (табл. 1). К сожалению, критерии для диагностики

АНЦА-ассоциированных васкулитов отсутствуют. В июне 2017 г. завершен набор пациентов в масштабное исследование DCVAS (Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis), куда включено более 2000 больных с системными васкулитами, более 1500 пациентов с аутоиммунными заболеваниями и заболеваниями, имитирующими васкулит. Анализировали диагностическое и дифференциальное значение различных клинических и лабораторных показателей, диагностических методов и гистологического исследования [9]. Весьма вероятно, результаты этого исследования послужат основой для разработки критериев диагностики АНЦА-СВ.

Хотя общепринятых критериев диагностики пока нет, заподозрить АНЦА-ассоциированный васкулит можно при наличии лихорадки, болей в суставах, поражения верхних и нижних дыхательных путей, почек и других органов в сочетании с наличием лабораторной воспалительной активности. Частота встречаемости поражения различных органов и систем при МПА и ГПА представлена в табл. 2 [10].

При МПА в начале заболевания, как и у нашего пациента, преобладают неспецифические изменения: фебрильная лихорадка, которая носит постоянный характер и плохо поддается лечению антибактериальными препаратами, снижение массы тела, артралгии и поражение кожи [11]. Более чем у половины больных имеется поражение легких с развитием геморрагического или фиброзирующего альвеолита. Клиническими проявлениями вовлечения легких являются наличие кашля, одышки, болей в грудной клетке [12]. Рентгенологически наблюдают инфильтративные изменения в легких в виде двусторонних альвеолярных изменений в средних и нижних легочных полях. Выявленные в ходе обследования у нашего пациента выраженные инфильтративные изменения в легких в сочетании с внутригрудной лимфаденопатией и кандидозом пищевода потребовали дифференциального диагноза между пневмонией грибковой этиологии, септическим процессом, туберкулезом. Основную дифференциально-диагностическую трудность представляло исключение туберкулеза легких, учитывая выраженную отрицательную динамику по данным КТ органов грудной клетки. Однако проведенное дополнительное обследование не подтвердило наличие туберкулезной инфекции.

Наиболее частым проявлением МПА, определяющим течение и прогноз заболевания в целом, является поражение легких и почек [1]. Наличие именно легочно-почечного синдрома у нашего больного послужило основной причиной исследования у него антител к цитоплазме нейтрофилов. Частота встречаемости поражения почек при МПА колеблется от 90 до 100 % [11]. Наиболее характерный признак – сочетание умеренной протеинурии (в нашем клиническом наблюдении – 0,47 г/л) и микрогематурии. У части больных

Таблица 1. Основные группы заболеваний, с которыми проводят дифференциальный диагноз АНЦА-СВ

Table 1. Main disease groups for ANCA-SV differential diagnosis

Системная патология Systemic pathology		
Инфекции Infections	Туберкулез Подострый бактериальный эндокардит Микозы Tuberculosis Subacute bacterial endocarditis Mycoses	Менингококковый менингит Риккетсиозы Нокардиоз Сифилис Meningococcal meningitis Rickettsioses Nocardiosis Syphilis
Злокачественные новообразования и гематологические заболевания Malignant tumors and hematological diseases	НК/Т-клеточная лимфома носа Лимфогранулематоз Неходжкинская лимфома NT/T-cell lymphoma of the nasal cavity Lymphogranulomatosis Non-Hodgkin's lymphoma	Солидные опухоли Опухоли верхних дыхательных путей Метастазирующая карцинома Паранеопластический синдром Solid tumors Tumors of the upper respiratory tract Metastatic carcinoma Paraneoplastic syndrome
Другие Other	Заболевания соединительной ткани Другие первичные васкулиты Connective tissue disorders Other primary vasculitides	Sweet синдром Саркоидоз Болезнь Крона Sweet's syndrome Sarcoidosis Crohn's disease
Окклюзии сосудов Vascular occlusions		
Эмболии Embolisms	Кристаллы холестерина Cholesterol crystals	Миксома предсердия Грибковые инфекции Atrial myxoma Fungal infections
Тромбозы Thromboses	Антифосфолипидный синдром Генетические тромбофилии Antiphospholipid syndrome Genetic thromboembolisms	Кальцификация сосудов Vascular calcification
Другие Other	Болезнь Рейно тяжелого течения Синдром Дегоса Severe Raynaud's disease Degos disease	Эрготизм Радиационное поражение Ergotism Radiation disease
Другая патология сосудов Other vascular pathologies		
Аневризмы Aneurisms	Фибромускулярная дисплазия Fibromuscular dysplasia	Нейрофиброматоз Neurofibromatosis

Примечание. АНЦА-СВ – системный васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами.
Note. ANCA-SV – systemic vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies.

с быстро прогрессирующим течением гломерулонефрита обычно в первые месяцы болезни развивается терминальная почечная недостаточность, что служит показанием к проведению гемодиализа. Стоит отметить, что поражение почек характерно для всех АНЦА-СВ, но наиболее часто и неблагоприятно протекает именно у больных МПА при наличии АНЦА со специфичностью к протеиназе-3 [8]. Мониторинг показателей, отражающих поражение почек (скорость клубочковой фильтрации), требуется на всем протяжении заболевания.

В прошлом без лечения подавляющее большинство больных АНЦА-СВ умирали в течение 2 лет, однако применение комбинированной терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом радикально улучшило ближайший и отдаленный прогноз системных АНЦА-ассоциированных васкулитов и привело к значительному увеличению выживаемости [13]. Выделяют 2 фазы лечения: индукция ремиссии (обычно в течение 3–6 мес) и поддерживающая терапия, которую продолжают по крайней мере 2 года, а нередко – пожизненно. Выбор схемы лечения зависит

Таблица 2. Частота поражения различных органов и тканей при ГПА и МПА

Table 2. Rate of damage of different organs and tissues in GPA and MPA

Органы Organs	ГПА (%) GPA (%)	МПА (%) MPA (%)
Кожа Skin	30–60	40–70
Почки Kidneys	50–80	90–100
Легкие Lungs	60–80	20–60
ЛОР-органы ENT organs	80–90	20–30
Суставы Joints	50–80	30–70
Периферическая нервная система Peripheral nervous system	10–50	20–30
Орган зрения Visual organ	30–60	10–30
Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	<10	10–30
Сердце Heart	5–15	10–20

Примечание. ГПА – гранулематоз с полиангиитом; МПА – микроскопический полиангиит.

Note. GPA – granulomatosis with polyangiitis; MPA – microscopic polyangiitis.

от активности, распространенности и тяжести васкулита. Иммуносупрессивная терапия показана во всех случаях АНЦА-ассоциированных васкулитов с быстро прогрессирующим течением гломерулонефрита [8]. В последние годы наибольший интерес вызывают генно-инженерные биологические препараты, в частности ритуксимаб, эффективность которого была установлена в исследованиях RITUXVAS и RAVE [14,

15]. По мнению экспертов Французской группы по изучению васкулита, ритуксимаб не уступает по эффективности стандартной терапии, может применяться для индукции ремиссии и в качестве поддерживающей терапии у больных ГПА и МПА, а также является препаратом выбора при рефрактерных формах АНЦА-СВ и недостаточной эффективности или плохой переносимости циклофосфида [16].

Заключение

Разнообразие клинических проявлений МПА обусловлено развитием некротического васкулита мелких сосудов различной локализации. Примерно у половины больных МПА протекает в виде легочно-почечного синдрома различной степени тяжести, более выраженного при наличии антител к протеиназе-3. Прогноз при АНЦА-ассоциированных васкулитах всегда серьезный. При наличии поражения почек и отсутствии лечения смертность в течение первого года составляет 90 %. Чаще всего причинами смерти являются почечная и дыхательная недостаточность, а также интеркуррентная инфекция. Среди факторов неблагоприятного прогноза АНЦА-ассоциированных васкулитов, определяющих смертность в ближайшие 5 лет, выделяют: возраст >65 лет, уровень креатинина >150 мкмоль/л, поражение желудочно-кишечного тракта, кардиомиопатию, отсутствие ЛОР-патологии у больных ГПА и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом, а также высокий уровень индекса BVAS в дебюте заболевания [17]. Стоит отметить, что степень выраженности гиперпродукции АНЦА не влияет на прогноз.

Таким образом, при проведении дифференциальной диагностики легочно-почечного синдрома необходимо помнить об АНЦА-СВ. Своевременно установленный диагноз и активная цитостатическая терапия имеют принципиальное значение в лечении, способствуя замедлению прогрессирования заболевания и улучшая прогноз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов, 2013. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/системные-васкулиты-рекомендации-рф/15090>. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic vasculitis, 2013. URL access mode: <https://diseases.medelement.com/disease/системные-васкулиты-рекомендации-рф/15090>. (In Russ.)].
2. Шостак Н.А., Клименко А.А. Системные васкулиты: новое в классификации, диагностике и лечении. Клиницист 2015;9(2):8–12. [Shostak N.A., Klimentko A.A. Systemic vasculitis: new in classification, diagnosis and treatment. Klinitsist = The Clinician 2015;9(2):8–12. (In Russ.)].
3. Jennette J.C., Falk R.J., Hu P, Xiao H. et al. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody – associated small-vessel vasculitis. Annu Rev Pathol 2013;8(1):139–60.
4. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65(1):1–11.
5. Ntatsaki E., Watts R.A., Scott D.G. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. Rheum Dis Clin North Am 2010;36(3):447–61.
6. Watts R.A., Mooney J., Skinner J. et al. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s) and microscopic polyangiitis. Rheumatology (Oxford) 2012;51(5):926–31.
7. Fujimoto S., Watts R.A., Kobayashi S. et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody vasculitis between Japan and the U.K. Rheumatology (Oxford) 2011;50(10):1916–20.
8. Козловская Н.Л., Гордовская Н.Б., Коротчаева Ю.В. ПРОЕКТ Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ANCA-ассоциированных гломерулонефритов (поражение почек при ANCA-ассоциированных васкулитах),

2014. URL: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Рекомендации-по-АНЦА-ГН-оконч.pdf>. [Kozlovskaya N.L., Gordovskaya N.B., Korotchaeva Yu.V. PROJECT of National guidelines for the diagnosis and treatment of ANCA-associated glomerulonephritis (kidney damage in ANCA-associated vasculitis), 2014. URL access mode: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Рекомендации-по-АНЦА-ГН-оконч.pdf>. (In Russ.)].
9. Khan I., Watts R.A. Classification of ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15(12):383. DOI: 10.1007/s11926-013-0383-6.
 10. Моисеев С.В., Новиков П.И., Мешков А.Д., Иваницкий Л.В. АНЦА-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности и современные подходы к лечению. *Клиническая фармакология и терапия* 2014;23(1):44–50. [Moiseev S.V., Novikov P.I., Meshkov A.D., Ivanitskiy L.V. ANCA-associated vasculitis: controversial issues of classification, diagnosis and evaluation of activity and current approaches to treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy* 2014;23(1):44–50. (In Russ.)].
 11. Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. М.: Русский врач, 2001. 96 с. [Semenkova E.N. Systemic necrotizing vasculitis. Moscow: Russian Doctor, 2001. 96 p. (In Russ.)].
 12. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999. 616 с. [Nasonov E.L., Baranov A.A., Shilkina N.P. Vasculitis and vasculopathy. Yaroslavl: Upper Volga, 1999. 616 p. (In Russ.)].
 13. Flossmann O., Berden A., de Groot K. et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):488–94.
 14. Jones R.B., Tervaert J.W., Hauser T. et al. European Vasculitis Study Group: Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):211–20.
 15. Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R. et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):221–32.
 16. Charles P., Biennu B., Bonnotte B. et al. Rituximab: recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Med* 2013;42(10):1317–30.
 17. Guillevin L., Pagnoux C., Seror R. et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine* 2011;90(1):19–27

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ю. Андрияшкина/D.Yu. Andriyashkina: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>

Н.А. Демидова/N.A. Demidova: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

Н.А. Шостак/N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Н.А. Тутаев/N.A. Tutaev: <https://orcid.org/0000-0002-2011-8300>

А.Д. Ершов/A.D. Ershov: <https://orcid.org/0000-0003-1505-7723>

Д.К. Дудин/D.K. Dudin: <https://orcid.org/0000-0002-2668-344X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 16.10.2018. Принята в печать: 29.10.2018.

Article received: 16.10.2018. Accepted for publication: 29.10.2018.