

ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ: ОПТИМАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ БЫСТРОЙ ДИАГНОСТИКИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

А.В. Новикова¹, Н.Г. Правдюк¹, Е.И. Шмидт², А.П. Ракша², М.Р. Мазра¹, А.Р. Юняев¹, Ю.С. Жулина¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049 Москва, Ленинский просп., 8

Контакты: Марианна Рамазиевна Мазра mazra.marianna@yandex.ru

Введение. Одной из отличительных особенностей системных васкулитов является их проявление под видом поражения той или иной системы органов, носящих нередко полиорганный характер с признаками системного воспаления. Последнее трактуется в первую очередь в рамках инфекционного или паранеопластического процесса, что обуславливает задержку в постановке диагноза.

Цель исследования – представление разнообразия клинической картины при васкулите, ассоциированном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, быстроты и большого объема диагностических мероприятий при эффективном сотрудничестве специалистов терапевтического и хирургического профилей, врачей лучевой диагностики на пути к верификации гранулематоза с полиангиитом у молодой женщины.

Материалы и методы. Пациентка К., 46 лет, госпитализирована в отделение отоларингологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы» с жалобами на снижение слуха, боль и чувство заложенности в левом ухе, непродуктивный кашель, осиплость голоса и повышение температуры тела до 38,5 °С. По данным рентгенографии (РГ) органов грудной клетки (ОГК) выявлена правосторонняя среднедолевая пневмония. Проведена антибиотикотерапия без эффекта. В рамках дифференциально-диагностического поиска исключались следующие нозологии: инфекционный эндокардит, сепсис, туберкулез, первично-множественный или центральный рак легких, осложненный параканкротозной пневмонией, метастатическое поражение, инфекционный, бруцеллезный спондилит.

Результаты. В анализе крови обращало на себя внимание снижение уровня гемоглобина до 111 г/л, повышение скорости оседания эритроцитов до 45 мм/ч и уровня С-реактивного белка до 142 мг/л, микрогематурия согласно данным общего анализа мочи. Результаты Диаскинтеста, анализа на вирусные гепатиты, ВИЧ и сифилис, бактериологического исследования крови, отделяемого среднего уха, анализа лаважа из бронхов, прокальцитонинового теста, исследования крови на выявление иммуноглобулина G к бруцеллам – отрицательны. Инструментальные методы исследования – РГ ОГК от 16.02.22 г., мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) ОГК (17.02.22, 27.02.22, 10.03.22 г.) – показали прогрессирующую двустороннюю очаговую пневмонию с очагом консолидации в средней доле; эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, РГ височной кости, бронхоскопия с проведением бронхоальвеолярного лаважа и микроскопическим анализом на атипичные клетки и бактериологическим исследованием патологии не выявили. Исключен туберкулез и онкопатология. На основании данных анамнеза и клинической картины (женский пол, молодой возраст, двусторонний отит, осиплость голоса и деструктивный характер пневмонии) заподозрен гранулематоз с полиангиитом, назначены анализы на антинейтрофильные цитоплазматические антитела, выявлены антитела к протеиназе-3 более 200 МЕ/мл. Проведена трансторакальная биопсия правого легкого, выявлены признаки продуктивного пневмонита и гранулемы без признаков туберкулеза. Врачом-ревматологом назначена индукционная пульс-терапия глюкокортикоидами и иммуносупрессивная терапия циклофосфамидом. На фоне патогенетического лечения, по данным МСКТ ОГК (27.03.22 г.) отмечен выраженный клинико-лабораторный эффект – уменьшение площади поражения легких.

Заключение. В данной клинической ситуации одновременное привлечение специалистов разного профиля, выполнение большого количества лабораторных и инструментальных исследований в динамике, отсутствие задержки в гистологической верификации позволили в короткие сроки заподозрить системный васкулит и установить корректный диагноз в течение 5 нед госпитализации.

Ключевые слова: антинейтрофильные цитоплазматические антитела, васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, гистологическое исследование, гранулематозное воспаление, гранулематоз с полиангиитом, двусторонняя пневмония, синдром средней доли

Для цитирования: Новикова А.В., Правдюк Н.Г., Шмидт Е.И. и др. Гранулематоз с полиангиитом: оптимальные возможности быстрой диагностики в многопрофильном стационаре. Клиницист 2022;16(4):45–55. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K673

Case of granulomatosis with polyangiitis: optimal possibilities for rapid diagnosis in a multidisciplinary hospital

A.V. Novikova¹, N.G. Pravdyuk¹, E.I. Shmidt², A.P. Raksha², M.R. Mazra¹, A.R. Yunyaev¹, J.S. Zhulina¹

¹*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia;*

²*N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Health Department; 8 Lenin Ave., Moscow 119049, Russia*

Contacts: Mazra Marianna Ramazievna *mazra.marianna@yandex.ru*

Introduction. One of the distinguishing features of systemic vasculitis is their manifestation under the guise of a lesion of one or another organ system, which is often multi-organ in nature with signs of systemic inflammation. The latter is interpreted primarily as part of an infectious or paraneoplastic process, which causes a delay in the diagnosis.

The aim of the study was to present the diversity of the clinical picture in vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), the speed and large volume of diagnostic measures with the effective cooperation of therapeutic and surgical specialists, radiologists on the way to verifying granulomatosis with polyangiitis in a young woman.

Materials and methods. Patient K., 46 y. o., was hospitalized in the Otolaryngology Department of the N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Health Department with complaints of hearing loss, pain and stuffiness in the left ear, unproductive cough, hoarseness and fever up to 38.5 °C. According to the radiography (RG) of the chest organs, right-sided pneumonia was detected. Conducted antibiotic therapy without effect. As part of the differential diagnostic search, the following nosologies were excluded: infective endocarditis, sepsis, tuberculosis, primary multiple or central lung cancer complicated by paracancer pneumonia, metastatic lesion, infectious, brucellosis spondylodiscitis.

Results. In the blood test, attention was drawn to a decrease in the level of hemoglobin to 111 g/l, an increase in the rate of erythrocyte sedimentation to 45 mm/h and the level of C-reactive protein to 142 mg/l, microhematuria according to the general urine analysis. Instrumental research methods – RG of 16.02.22, MSCT of the chest organs on 17.02.22, 27.02.22, 10.03.22 showed progressive bilateral focal pneumonia with a focus of consolidation in the middle lobe, EchoCG, ultrasound of the abdominal cavity and small pelvis, RG of the temporal bone, bronchoscopy with bronchoalveolar lavage and microscopic analysis, for atypia and bacteriological culture. A gynecological examination and a smear from the cervical canal for microscopic analysis were performed, atypical cells, consulted by a phthisiatrician (no data for tuberculosis), consulted three times by a thoracic surgeon (exclusion of volumetric formation of the middle lobe of the right lung). Given the history and clinical presentation (female gender, young age, bilateral otitis media, hoarseness, and destructive nature of pneumonia), granulomatosis with polyangiitis was suspected, and tests for ANCA were prescribed. A transthoracic biopsy of the right lung was performed. A rheumatologist prescribed induction pulse therapy with corticosteroids, and after serological and histological confirmation (antibodies to Proteinase-3 Anti-PR3 > 200 IU/ml, productive pneumonitis, granulomas without signs of tuberculosis), immunosuppressive therapy with cyclophosphamide. Against the background of pathogenetic treatment, a pronounced clinical and laboratory effect was noted.

Conclusion. In this clinical situation, the simultaneous involvement of specialists of various profiles, the performance of a large number of laboratory and instrumental studies in dynamics, the absence of delay in histological verification made it possible to quickly exclude common diseases in the population and suspect systemic vasculitis, establishing a correct diagnosis within 5 weeks of the hospitalization period.

Keywords: antineutrophil cytoplasmic antibodies, vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies, histological examination, granulomatous inflammation, granulomatosis with polyangiitis, bilateral pneumonia, middle lobe syndrome

For citation: Novikova A.V., Pravdyuk N.G., Shmidt E.I. et al. Case of granulomatosis with polyangiitis: optimal possibilities for rapid diagnosis in a multidisciplinary hospital. Klinitsist = The Clinician 2022;16(4):45–55. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K673

Введение

Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) – это группа системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний, поражающих сосуды мелкого и, в меньшей степени, среднего калибра. АНЦА-ассо-

цированный васкулит включает 3 фенотипа заболевания: гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит и эозинофильный ГПА [1–3].

ГПА характеризуется гранулематозным воспалением артерий мелкого калибра и сочетается с язвенно-некротическими изменениями дыхательной системы,

реже вовлекаются почки. Частота встречаемости ГПА – 3 случая на 100 тыс. населения, в равной степени встречается как у мужчин, так и у женщин, с пиком заболеваемости в 40 лет [4].

В настоящее время обсуждается два предполагаемых механизма васкулита: 1) аномальный клеточный иммунный ответ на антигены, населяющие верхние дыхательные пути или попадающие в них; 2) и наиболее изученный механизм: выработка аутоантител против цитоплазматических белков нейтрофилов и лизосомальных белков в моноцитах миелопероксидазой (МПО) или протеиназой-3 (ПР-3) [5]. Показано, что аутоантитела соединяются с МПО или ПР-3 белками Fab-фрагментами (fragment antigen binding), а с Fc-рецепторами на поверхности нейтрофилов – Fc-фрагментами (fragment crystallizable). Такая АНЦА-индуцированная активация нейтрофилов ведет к активации молекул адгезии на клетках эндотелия сосудов, миграции нейтрофилов внутрь сосудистой стенки с выбросом медиаторов воспаления (реактивных форм кислорода – кислородных радикалов), развитию васкулита и тканевому повреждению [6] (табл. 1). Однако существуют данные, опровергающие ведущую роль АНЦА в патогенезе ГПА: во-первых, у пациентов с активной формой ГПА могут отсутствовать АНЦА [7, 8], во-вторых, титр АНЦА не коррелирует с активностью заболевания и, наконец, в-третьих, люди с неактивной формой ГПА могут обладать очень высоким титром АНЦА [8]. Классические проявления ГПА – это общие воспалительные симптомы (повышение температуры

тела, озноб, артралгии, миалгии) в сочетании с поражением и верхних, и нижних отделов дыхательной системы со склонностью к деструкции (появление язв на слизистой оболочке носа, гнойно-геморрагические выделения, вплоть до перфорации носовой перегородки с формированием «седловидного» носа) [3]. Из рентгенологических симптомов чаще встречаются воспалительные инфильтраты в легких, которые протекают либо бессимптомно, либо с признаками абсцедирующей пневмонии, а также симптом множественных «кольцевидных теней» [5].

ГПА можно условно разделить на локализованную и генерализованную формы. При локализованной форме болезни воспаление охватывает слизистую носа, придаточных пазух, глотки, гортани, трахеи, различные отделы слухового и зрительного анализатора, что рассматривается большинством ученых как самостоятельное заболевание [9]. В случае генерализованной формы болезни развивается поражение легких, почек, кожи, периферической нервной системы, сердца. К клиническим признакам заболевания относят лихорадку, иногда с ознобом, миалгию, артралгию, геморрагическую сыпь, изнуряющий кашель, кардиалгию, одышку, аритмию, почечную дисфункцию. У пациентов с генерализованной формой отмечается более тяжелое течение с развитием легочно-сердечной и почечной недостаточности, которые ведут к гибели пациента [2, 3].

Приводим клинический случай ГПА у молодой женщины, имевший яркую клиническую манифестацию и потребовавший проведения широкого дифференциально-

Таблица 1. Краткая характеристика ферментов-мишеней антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА)

Table 1. Brief description of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) target enzymes

Фермент Enzyme	Локализация Localization	Функция unction
Протеиназа-3* Proteinase-3*	<ul style="list-style-type: none"> • Азурофильные гранулы, секреторные пузырьки и специфические гранулы нейтрофилов. • Поверхность цитоплазматической мембраны активированных нейтрофилов [10] • Azurophilic granules, secretory vesicles and specific granules of neutrophils. • The surface of the cytoplasmic membrane of activated neutrophils [10] 	<ul style="list-style-type: none"> • Деградация внеклеточного матрикса для хемотаксиса нейтрофилов [9]. • Активация эндотелия [11], фактора некроза опухоли-альфа [12]. • Разрушение ингибитора C1 [13] • Degradation of the extracellular matrix for neutrophil chemotaxis [9]. • Endothelial activation [11], tumor necrosis factor-alpha [12]. • Destruction of C1 inhibitor [13]
Миелопероксидаза** Myeloperoxidase**	<ul style="list-style-type: none"> • Азурофильные гранулы нейтрофилов [14]. • Поверхность цитоплазматической мембраны активированных нейтрофилов [6] • Azurophilic granules of neutrophils [14]. • The surface of the cytoplasmic membrane of activated neutrophils [6] 	<p>Выработка активных форм кислорода (гипохлорит-ион, нитриты) с целью элиминации бактерий</p> <p>Production of reactive oxygen species (hypochlorite ion, nitrites) to eliminate bacteria</p>

*Активность протеиназы-3 регулируется альфа-1-антитрипсином [15]. **Миелопероксидаза является гемопротеином, который находится в гранулах неактивных нейтрофилов, поэтому данный фермент доступен АНЦА только в случае наличия активированных гранулоцитов.

*Proteinase-3 activity is regulated by alpha-1-antitrypsin [15]. **MPO is a hemoprotein that is located in the granules of inactive neutrophils, therefore this enzyme is available to ANCA only in the presence of activated granulocytes.

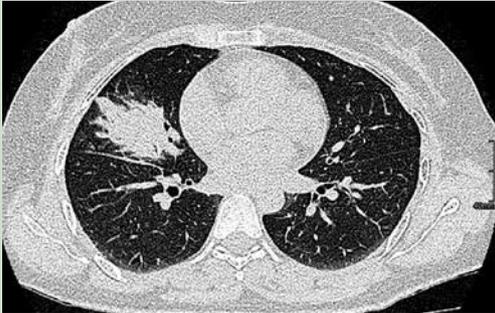
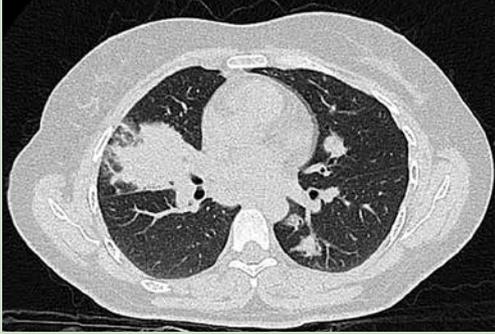
диагностического поиска на пути к верификации АНЦА-ассоциированного васкулита в условиях стационара ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова).

Описание случая

Больная К., 46 лет, домохозяйка, мать троих детей, уроженка Узбекистана, 15.02.2022 г. госпитализирована в отоларингологическое (лор) отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова по поводу острого левостороннего экссудативного и правостороннего катарального среднего отита с жалобами на заложенность левого уха, непродуктивный кашель, осиплость голоса, повышение температуры до 38,5 °С и выраженную общую слабость. Из анамнеза известно, что после тяжелого стресса (смерть близких) 24.01.2022 г. появились признаки ОРВИ в виде сухого кашля, осиплости голоса, лихорадки (38 °С), а также заложенность и боль в левом ухе, амбулаторно лечи-

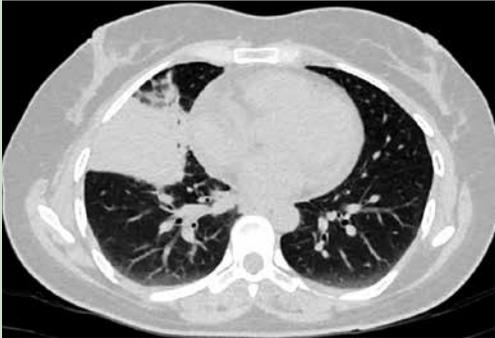
лась (цеффиксим, амоксициллин, азитромицин) по поводу отита без эффекта. Оториноларингологический статус: с 2 сторон слуховой проход широкий с патологическим отделяемым, визуализируется барабанная перепонка серого цвета, инъецированная сосудами. При осмотре носа область проекции околоносовых пазух без изменений, безболезненная, слизистая полости носа розовая, влажная, отделяемого нет. При осмотре гортани отмечено, что надгортанник развернут в виде лепестка, слизистая гортани розовая, голосовые складки светло-серые, при фонации смыкаются полностью, на вдохе голосовая щель равна 1,5 см. При госпитализации на рентгенографии органов грудной клетки (РГОГК) от 16.02.2022 г. и мультиспиральной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) от 17.02.22 г. выявлены признаки правосторонней пневмонии — очаговое затемнение легочной ткани в нижних отделах правого легкого с нечеткими контурами, усиление легочного рисунка и уплотнение корня правого легкого (табл. 2). Назначены левофлоксацин

Таблица 2. Рентгенологическая динамика поражения легких больной К.
Table 2. X-ray dynamics of lung lesions in patient K.

Компьютерная томограмма органов грудной клетки Computed tomography of the chest organs	Описание, заключение Description, conclusion
<p>17.02.2022 2-й день госпитализации, 27-й день болезни 2nd day of hospitalization, 27th day of illness</p> 	<p>В легочной ткани с обеих сторон определяется очаговая консолидация легочной ткани с нечеткими контурами, справа в передних отделах зона консолидации с симптомом воздушной бронхографии, единичный очаг с полостью распада. Заключение: двусторонняя очаговая пневмония с абсцедированием In the lung tissue on both sides, focal consolidation of the lung tissue with fuzzy contours is determined, on the right in the anterior sections there is a consolidation zone with a symptom of air bronchography, a single focus with a decay cavity. Conclusion: bilateral focal pneumonia with abscess formation</p>
<p>27.02.2022 12-й день госпитализации, 37-й день болезни 12th day of hospitalization, 37th day of illness</p> 	<p>В динамике по сравнению с 17.02.22 множественные очаги консолидации с нечеткими контурами в легочной ткани с обеих сторон увеличились в размерах: в S10 нижней доли справа увеличение с 1,3 см до 1,7 см; в S6 слева — с 1,4 и 1,5 см до 1,9 см. В средней доле справа зона консолидации с симптомом воздушной бронхографии расширилась в размерах до субтотальной консолидации. Единичный очаг с полостью распада. Заключение: КТ (компьютерно-томографическая)-картина соответствует прогрессированию двусторонней очаговой пневмонии с абсцедированием In dynamics compared to February 17, 22, in the lung tissue on both sides, multiple foci of consolidation with fuzzy contours increased in size: in S10 of the lower lobe on the right, it increased from 1.3 cm to 1.7 cm; in S6 on the left it increased from 1.4 and 1.5 cm to 1.9 cm. In the middle lobe on the right, the area of consolidation with a symptom of air bronchography enlarged in size to subtotal consolidation. A single focus with a decay cavity. Conclusion: the CT (computed tomography)-picture corresponds to the progression of bilateral focal pneumonia with abscess formation</p>

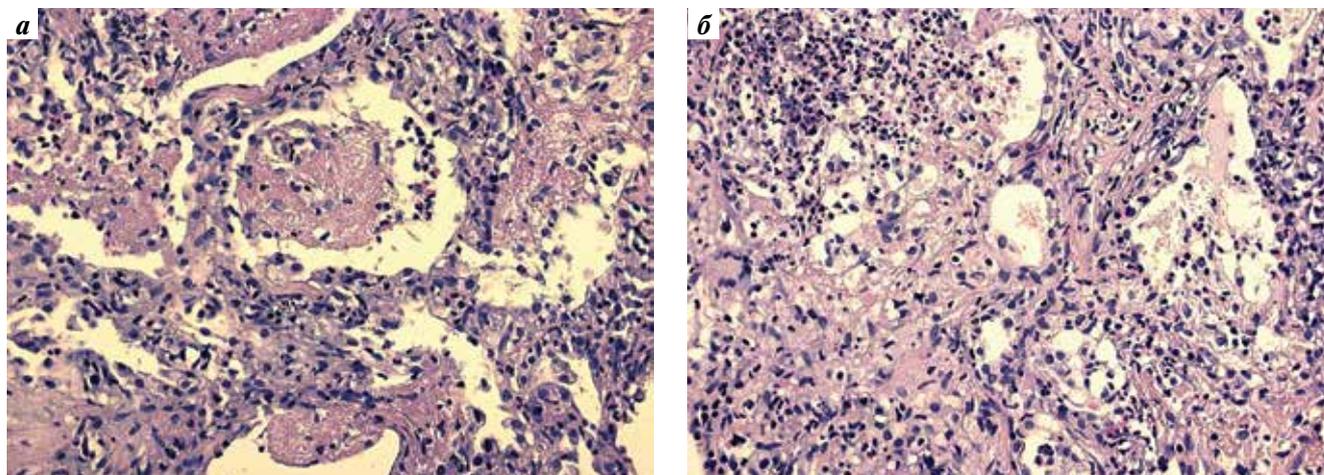
Окончание табл. 2

End of table 2

Компьютерная томограмма органов грудной клетки Computed tomography of the chest organs	Описание, заключение Description, conclusion
<p>10.03.2022 (с внутривенным болюсным контрастированием) (with intravenous bolus contrast) 24-й день госпитализации, 48-й день болезни 24th day of hospitalization, 48th day of illness</p> 	<p>Зона консолидации с неровными контурами, интенсивно накапливающая контрастное вещество, 61 × 68 мм. Обрыв сегментарного бронха Б4. Множественные разнокалиберные очаги с нечеткими контурами, накапливающие контрастный препарат. Лимфатические узлы 14 × 10 мм. Заключение: объемное образование средней доли правого легкого. Лимфаденопатия прикорневых лимфатических узлов справа Consolidation zone with uneven contours, intensively accumulating contrast agent 61 × 68 mm. Breakage of the segmental bronchus B4. Multiple foci of various sizes with indistinct contours, accumulating a contrast agent. Lymph nodes 14 × 10 mm. Conclusion: volumetric formation of the middle lobe of the right lung. Lymphadenopathy of the hilar lymph nodes on the right</p>
<p>27.03.2022 41-й день госпитализации, 65-й день болезни 41st day of hospitalization, 65th day of illness</p> 	<p>Положительная динамика: уменьшение перибронхиальных инфильтратов с формированием очагов неправильной формы с лучистыми контурами преимущественно в базальных отделах. Заключение: гранулематозное поражение легочной ткани Positive dynamics: decrease in peribronchial infiltrates with the formation of irregularly shaped foci with radiant contours, predominantly in the basal regions. Conclusion: granulomatous lesion of lung tissue</p>
<p>10.06.2022 116-й день госпитализации, 154-й день болезни 116th day of hospitalization, 154th day of illness</p>	<p>Положительная динамика по сравнению с 27.03.2022 г.: в средней доле правого легкого определяются субсегментарные ателектазы, в S6, S9 правого легкого — перилобулярные уплотнения (ранее определялись перибронховаскулярные зоны консолидации). Легкие без инфильтративных изменений. Заключение: перилобулярные уплотнения и субсегментарные ателектазы правого легкого — регресс зон консолидации Positive dynamics compared to 03.27.2022: in the middle lobe of the right lung, subsegmental atelectases are determined, in S6, S9 of the right lung — perilobular seals (previously, peribronchovascular consolidation zones were determined). Lungs without infiltrative changes. Conclusion: perilobular seals and subsegmental atelectasis of the right lung — regression of consolidation zones</p>

по 500 мг 2 раза в день внутрь в течение 14 дней и диклофенак по 75 мг 2 раза в день. В связи с клинико-лабораторным ухудшением (рис. 1) 24.02.2022 г. прописан амикацин по 1000 мг внутривенно 1 раз в сутки на 16 дней. Больная К. проконсультирована торокальным хирургом 28.02.22 г. на предмет проведения бронхоскопии с забором биоматериала бронхоальвеолярного лава-

жа для бактериологического и цитологического анализа с учетом вероятности метастатического поражения легких, по результатам которого патогенной флоры и атипичных клеток не обнаружено. Находясь в лор-отделении, пациентка была проконсультирована сотрудниками кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «Российский национальный



Микропрепарат легочной ткани из очага консолидации средней доли правого легкого: а – хронический продуктивный альвеолит; б – формирование неказеифицирующей гранулемы с многоядерным макрофагом. Окрашивание гематоксилином и эозином ($\times 400$)

Histological specimen of lung tissue from the focus of consolidation of the middle lobe of the right lung: a – chronic productive alveolitis; б – formation of a non-caseating granuloma with a multinucleated macrophage. Staining with hematoxylin eosin ($\times 400$)

исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

При осмотре состояние больной К. средней тяжести. Положение пассивное из-за выраженной слабости. Кожный покров бледный, лихорадка ($38,5^{\circ}\text{C}$). Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. Дыхание в легких везикулярное, ослаблено справа в средних и нижних отделах, крепитирующие хрипы, частота дыхательных движений 18/мин. Тоны сердца приглушены, низкоинтенсивный систолический шум в I точке аускультации без проведения. Частота сердечных сокращений 110/мин. Артериальное давление 105/70 мм рт. ст. на обеих руках. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка перкуторно и пальпаторно не увеличены. Стул в норме. Поколачивание по поясничной области болезненное, мочеиспускание не нарушено. Перкуссия остистых отростков позвоночника резко болезненная в зоне проекции 2-го поясничного позвонка. По данным МСКТ ОГК в динамике, за 10 дней терапии наблюдалось увеличение в объеме полостей деструкции (см. табл. 2). Пациентке проведен ряд исследований в рамках дифференциально-диагности-

ческого поиска. Назначены эхокардиография и бактериологический анализ крови для исключения инфекционного эндокардита, по результатам которых не выявлены признаки поражения клапанов сердца и бактериемия. Диаскинтест и тест на прокальцитонин для исключения сепсиса – отрицательные. Общий анализ мочи без патологии. Пациентка проконсультирована фтизиатром – туберкулезный процесс маловероятен. На РГ височной кости от 15.02.2022 г. подтвердились признаки отита. С 03.03.2022 г., по согласованию с клиническим фармакологом, назначен эртапенем по 1 г раз в сутки внутривенно на 7 дней, однако динамика клинических и лабораторных показателей оставалась отрицательной: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 54 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 145,4 мг/л, гемоглобин 110 г/л (табл. 3). По данным серии МСКТ ОГК нельзя было исключить вторичный характер множественных очагов поражения легочной ткани. Проведенный бактериологический анализ содержимого среднего уха отрицательный. В рамках онкологического поиска назначено УЗИ органов брюшной полости (ОБП) и малого таза. Проведен гинекологический

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей больной К.

Table 3. Dynamics of laboratory parameters in patient K.

Лабораторный показатель Laboratory parameter	Дата Date			
	15.02.2022	23.02.2022	09.03.2022	25.03.2022
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	43,6	54,7	145,4	7,2
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	128	118	103	119
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	35	50	55	38

осмотр на предмет рака шейки матки, выполнен мазок из цервикального канала и микроскопический анализ на атипичные клетки. С помощью трансабдоминального УЗИ малого таза выявлены киста правого яичника и кисты эндометрия. При повторном осмотре сотрудница кафедры состояние пациентки оставалось средней тяжести. Сохранялись фебрильная лихорадка и выраженная слабость, осиплость голоса, появились редкий сухой кашель с эпизодами кровохарканья, артралгии кистей, коленных и плечевых суставов, боль в нижней части спины в ночные часы, эпизод ухудшения зрения и покраснения глаз, аускультативно в правом легком ослаблено дыхание в средней и нижней долях и слева в нижних отделах, тоны сердца приглушены, систолический шум низкой интенсивности на верхушке сердца на фоне тахикардии (110 уд/мин). Живот мягкий, печень на 2 см выступает из-под реберной дуги, селезенка и периферические лимфатические узлы не увеличены. Клинический анализ крови: гемоглобин 103 г/л, лейкоциты $12,4 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз (677×10^9 /л), СОЭ 49 мм/ч. Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза 100 ЕД/л, СРБ 148,05 мг/л (в норме <10,0), остальные показатели, в том числе уровень креатинина (73,2 мкмоль/л), — без клинически значимых изменений. В анализах мочи появилась гематурия «+++» и лейкоцитурия. Анализ мочи по Нечипоренко: эритроциты 1200/мл (в норме <1000), лейкоциты 7500/мл (в норме <2000). По данным КТ ОГК от 10.03.2022 г. с контрастированием наблюдалась отрицательная динамика с формированием зоны консолидации с неровными контурами, интенсивно накапливающей контрастное вещество, до 68 мм в диаметре, обрыв сегментарного бронха и множественные разнокалиберные очаги с нечеткими контурами, накапливающие контрастный препарат, что соответствовало синдрому «объемного образования средней доли» правого легкого, лимфаденопатия прикорневых лимфатических узлов справа, признаки гидроперикарда. В связи с очаговым поражением средней доли правого легкого в целях исключения онкологического процесса 10.03.2022 г. проведена КТОБП с внутривенным болюсным контрастированием, на которой выявлено: печень увеличена (краниокаудальный размер 230 мм), с ровными четкими контурами, однородная по структуре. Кроме того, по данным УЗИ щитовидной и паращитовидных желез, обнаружены диффузные изменения щитовидной железы в виде повышения эхогенности, уровень тиреотропного гормона в норме. Пациентка повторно проконсультирована торакальным хирургом, рекомендована оценка полости деструкции в динамике. С учетом боли при перкуссии в зоне L2, лихорадки и эпидемиологического анамнеза (больная К. — жительница Узбекистана) требовалось исключить инфекционный, бруцеллезный спондилит — реакция иммуноглобулина G к бруцелле отрицательная, рекомендована МРТ поясничного отдела позвоночника.

Принимая во внимание двустороннюю деструктивную пневмонию, кровохарканье и поражение лор-орга-

нов (отит в дебюте заболевания), экссудативный перикардит, полиартралгии, неэффективность нескольких курсов антибиотикотерапии, назначен анализ на АНЦА, антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор. Ввиду исключения другой природы заболевания ведущей диагностической концепцией стал АНЦА- васкулит с поражением верхних и нижних дыхательных путей, перикарда, печени. Пациентка К. проконсультирована ревматологом и торакальным хирургом 17.03.2022 г., проведена трансторакальная биопсия легких и инициирована пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг/сут в течение 3 дней (табл. 4).

Результат на АНЦА от 21.03.2022 г.: анти-ПП-3 >200 МЕ/мл, анти-МПО 0,9 ГЭ/мл (геномный эквивалент на миллилитр биоматериала). Получен результат гистологического исследования пункционных биоптатов легкого от 21.03.2022 г. (рис. 1): определяются утолщенные межальвеолярные перегородки с инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками; в просветах альвеол — фибрин, скопления лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов и десквамированных альвеолоцитов (рис. 1, а). При относительно сохранной гистоархитектонике обнаруживается небольшое количество участков деструкции с инфильтрацией лимфоцитами, гранулоцитами, плазматическими клетками и макрофагами с наличием единичных многоядерных гигантских клеток (рис. 1, б).

Таким образом, установлен диагноз «гранулематоз с полиангиитом, ассоциированный с анти-ПП-3, с поражением лор-органов (левосторонний экссудативный средний отит, острый правосторонний тубоотит), легких (инфильтрат с распадом в стадии разрешения); BVAS (индекс оценки активности заболевания) 9/33, по критериям ACR/EULAR (Американской коллегии ревматологов и Европейского альянса ассоциаций ревматологов) — 12 баллов (2022 г.) и 3 из 4 баллов (1990 г.); анемия хронического заболевания легкой степени; дыхательная недостаточность 0 степени». С 21.03.2022 г. больной К. проведена инфузия циклофосфида с выраженным клинико-лабораторным эффектом за последующие 3 дня в виде снижения температуры тела до $37,1^\circ\text{C}$, уменьшения СОЭ (38 мм/ч), СРБ (7,4 мг/л), а также с положительной динамикой КТ-картины (уменьшение площади участков поражения легких) (см. табл. 2). В качестве патогенетической терапии продолжены инфузии циклофосфана (1000 мг) в сочетании с уромитексаном (400 мг 1 раз в 4 нед) и преднизолона (60 мг/сут) с постепенным снижением дозы до 40 мг/сут (см. табл. 4).

Состояние на протяжении 6 последующих месяцев удовлетворительное, жалоб нет. В клиническом анализе крови от 10.06.2022 г. показатели — в пределах референсных значений (СОЭ 2 мм/ч, СРБ 0,64 мг/л, гемоглобин 158 г/л, креатинин сыворотки 68 мкмоль/л), на контрольной МСКТ ОГК от 10.06.2022 г. сохраняется положительная динамика в виде регресса объема консолидации в средней доле правого легкого. Последняя инфузия циклофосфида проведена 04.07.2022 г.

Таблица 4. Режимы лекарственной терапии больной К.

Table 4. Drug regimens in patient K.

Препарат, доза, курс лечения Drug, dose, course of treatment	Дата Date					
	24.01.2022	17.02.2022	28.02.2022	03.03.2022	17.03.2022	21.03.2022
Цефиксим, амоксициллин, азитромицин Cefixime, Amoxicillin, Azithromycin	+		–			
Левофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки внутри 14 дней Levofloxacin 500 mg twice a day orally for 14 days	–	+				
Амикацин 1000 мг внутривенно 1 раз в сутки 16 дней Amikacin 1000 mg intravenously once daily for 16 days	–		+		–	
Эртапенем по 1 г 1 раз в сутки внутри- венно 7 дней Ertapenem 1 g once a day intravenously for 7 day.	–			+		
Метилпреднизолон 500 мг/сут 3 дня Methylprednisolone 500 mg/day No. 3					+	–
Бисептол 480 мг 1 раз в сутки 5 дней Biseptol 480 mg once a day 5 days	–				+	–
Преднизолон 60 мг/сут <i>per os</i> Prednisolone 60 mg/day <i>per os</i>					–	+
Циклофосфан 1000 мг внутривенно Cyclophosphamide 1000 mg infusion intravenously				–		+

Обсуждение

Невысокая распространенность системных васкулитов в популяции обуславливает слабую настороженность в отношении данной патологии, редкую выявляемость на ранних стадиях и достаточно позднюю диагностику в манифестном периоде. Средняя продолжительность постановки диагноза АНЦА-васкулита в России, Европе и других странах составляет год [16–19]. Кроме того, проявления васкулитов формируют известные «клинические маски», ассоциированные с более значимым поражением того или иного органа, что требует времени на исключение/подтверждение изолированного заболевания органов и систем [3] с использованием многочисленных лабораторных и инструментальных методов исследования. В рамках дифференциально-диагностического поиска у пациентки исключался следующий спектр нозологий: инфекционный эндокардит, сепсис, туберкулез, первично-множественный или центральный рак легких, осложненный параканкрозной пневмонией, метастатическое поражение легких, инфекционный, бруцеллезный спондилит. В приведенном случае особого внимания заслуживает прогрессирующий очаг консолидации легочной ткани в средней

доле правого легкого, так называемый синдром средней доли. Данный рентгенологический синдром предполагает исключение сужения среднедолевого бронха вследствие экзофитного центрального рака легкого или сдавления увеличенными лимфатическими узлами неспецифической, онкологической и туберкулезной природы [20]. Пациентке проведено 10 видов лабораторной диагностики (в том числе дорогостоящей, с эндоскопическим пособием), 5 исследований МСКТ ОГК за 5 нед, 1 МСКТ органов брюшной полости, в том числе с контрастированием, 5 консультаций узких специалистов: торакального хирурга (3), фтизиатра, терапевта, гинеколога, клинического фармаколога (3) и, наконец, ревматолога. С помощью иммунодиагностики исключены системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка). Выявленные АНЦА и морфологическая верификация позволили подтвердить диагноз системного васкулита.

В соответствии с обновленными критериями ACR/EULAR 2022 г. (табл. 5) для постановки диагноза необходимо 5 и более баллов из 10 пунктов, а по критериям ACR/EULAR 1990 г. (табл. 6) – наличие 2 и более критериев из 4 представленных [21].

Таблица 5. Критерии классификации гранулематоза с полиангиитом Американской коллегии ревматологии и Европейского альянса ассоциаций ревматологов 2022 г. (цит. по [21])

Table 5. Classification criteria for granulomatosis with polyangiitis of the American College of Rheumatology/European Alliance of Rheumatology Associations 2022 (quoted by [21])

Клинические критерии Clinical Criteria	Баллы Points
Назальные симптомы: кровянистые выделения, язвы, корочки, застой, закупорка носовых ходов или дефект/перфорация носовой перегородки Nasal symptoms: spotting, ulcers, crusts, congestion, blockage of the nasal passages, or defect/perforation of the nasal septum	+3
Поражение хрящевых структур (воспаление хрящей носа или уха, хриплый голос или стридор, поражение эндобронхиальных хрящей или седловидная деформация носа) Cartilage lesions (inflammation of the cartilages of the nose or ear, hoarse voice or stridor, endobronchial cartilage lesions or saddle nose deformity)	+2
Кондуктивная или сенсоневральная тугоухость Conductive and sensorineural hearing loss	+1
Лабораторные критерии, данные визуализации и биопсии Laboratory criteria, imaging and biopsy findings	
Положительный тест на цитоплазматический тип антинейтрофильных цитоплазматических антител или антитела к протеиназе-3 Positive test for cytoplasmic type of antineutrophil cytoplasmic antibodies or antibodies to proteinase-3	+5
Узловые, объемные образования в легких или полости на РГ-снимках органов грудной клетки Nodules, masses in the lungs or cavities on chest x-ray	+2
Гранулема, экстравазкулярное гранулематозное воспаление или гигантские клетки в биопсии Granuloma, extravascular granulomatous inflammation, or giant cells on biopsy	+2
Воспаление, уплотнение или выпот в носовых/околоносовых пазухах, или мастоидит на снимках Inflammation, induration, or effusion in the nasal/paranasal sinuses, or mastoiditis on imaging	+1
Пауцииммунный гломерулонефрит по данным биопсии Pauci Immune glomerulonephritis on biopsy	+1
Положительный тест на перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела или антитела к миелопероксидазе Positive test for perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies or anti-myeloperoxidase antibodies	-1
Содержание эозинофилов в крови более $1 \times 10^9/л$ The content of eosinophils in the blood over $1 \times 10^9/l$	-4

Таблица 6. Критерии классификации гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) Американской коллегии ревматологии и Европейского альянса ассоциаций ревматологов 1990 г.

Table 6. Classification criteria of granulomatosis with polyangiitis (for Wegener's granulomatosis) of the American College of Rheumatology and European Alliance of Rheumatology Associations 1990

Клинический критерий Clinical criteria	Определение Definition
Воспаление носа и полости рта Inflammation of the nose and mouth	Язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа Ulcers in the mouth, purulent or bloody discharge from the nose
Изменения в легких Changes in the lungs	Узлы, инфильтраты или полости в легком при рентгенологическом исследовании Nodules, infiltrates, or cavities in the lung in x-ray examination
Изменения мочи Urine changes	Микрогематурия (более 5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи Microhematuria (over 5 red blood cells per field of view) or accumulation of red blood cells in the urine sediment
Биопсия Biopsy	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном пространстве Granulomatous inflammation in the wall of an artery or in the perivascular space

Примечание: наличие у больного 2 и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88 % и специфичностью 92 %.

Note: if a patient has two or more of any criteria, a diagnosis can be made with a sensitivity of 88 % and a specificity of 92 %.

В приведенном клиническом случае у пациентки наблюдалось поражение хрящей: воспаление хрящей носа или уха, хриплый голос (+2 балла), проводниковое снижение слуха (+1 балл), положительный анализ на цитоплазматический АНЦА или анти-ПП-3 (+5 баллов), наличие узелков, инфильтратов и полостей в легких, по данным рентгенографии (+2 балла), наличие гранулем, экстравазкулярного воспаления или гигантских клеток в биоптате (+2 балла) – итого 12 баллов. В соответствии с критериями ACR/EULAR 1990 г. – 3 из 4 баллов – это патологические данные лучевой диагностики грудной клетки, транзиторная микрогематурия и гранулематозный характер воспаления легочной ткани, по данным биопсии легких.

Таким образом, благодаря участию специалистов разного профиля одного многопрофильного стационара, проведению малых и значимых инвазивных диагностических манипуляций (бронхоскопия, катетеризация слуховой трубы, трансторакальная биопсия), участию врача-патоморфолога с оценкой биоптата, стало возможным, несмотря на тяжелое состояние пациентки, в короткие сроки исключить распространенные

заболевания лор-органов и легких и идентифицировать системный васкулит у молодой женщины, установив корректный диагноз в течение 1,5 мес со дня госпитализации и 2,0 мес от манифестации заболевания.

Закключение

Воспаление лор-органов наряду с мультифокальным поражением легких является одной из визитных карточек ГПА, однако эти состояния редко рассматриваются как проявление одного патогенетического про-

цесса, тем самым задерживая постановку диагноза. В данной клинической ситуации одномоментное привлечение специалистов разного профиля, выполнение большого количества лабораторных и инструментальных исследований, отсутствие задержки в гистологической верификации позволили в короткие сроки исключить распространенные в популяции заболевания данных органов и заподозрить системный васкулит, установив корректный диагноз в течение 5 нед госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kronbichler A., Lee K.H., Denicolò S. et al. Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Int J Mol Sci* 2020;21(19):7319. DOI: 10.3390/ijms21197319
- Щекина С.А., Балькова Л.А., Селезнева Н.М. Гранулематоз с полиангиитом. *Клиническая медицина* 2020;98(5):378–82. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-5-378-382
- Shchekina S.A., Balykova L.A., Selezneva N.M. Granulomatosis with polyangiitis. *Klinicheskaya medicina = Clinical Medicine (Russian Journal)* 2020;98(5):378–82. (In Russ.) DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-5-378-382
- Бекетова Т.В., Попов И.Ю., Бабак В.В. Обзор рекомендаций по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, представленных в 2021 г. Американской коллегией ревматологов и Фондом васкулитов. *Научно-практическая ревматология* 2021;59(6):684–92. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-684-692
- Beketova T.V., Popov I.Yu., Babak V.V. Review of guideline for the management of ANCA-associated vasculitis, presented in 2021 by the American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2021;59(6):684–92. (In Russ.) DOI: 10.47360/1995-4484-2021-684-692
- Jameson J.L., Fauci A., Kasper D. et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Twentieth edition. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 2018.
- Sarraf P., Sneller M.C. Pathogenesis of Wegener's granulomatosis: current concepts. *Expert Rev Mol Med* 2005;7(8):1–19. DOI: 10.1017/S146239940500921X
- Falk R.J., Terrell R.S., Charles L.A., Jennette J.C. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(11):4115–9. DOI: 10.1073/pnas.87.11.4115
- Boomsma M.M., Stegeman C.A., van der Leij M.J. et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):2025–33. DOI: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<2025::AID-ANR13>3.0.CO;2-O
- Kerr G.S., Fleisher T.A., Hallahan C.W. et al. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1993;36(3):365–71. DOI: 10.1002/art.1780360312
- Pezzato E., Donà M., Sartor L. et al. Proteinase-3 directly activates MMP-2 and degrades gelatin and Matrigel; differential inhibition by (–)epigallocatechin-3-gallate. *J Leukoc Biol* 2003;74(1):88–94. DOI: 10.1189/jlb.0203086
- David A., Kacher Y., Specks U., Aviram I. Interaction of proteinase 3 with CD11b/CD18 (beta2 integrin) on the cell membrane of human neutrophils. *J Leukoc Biol* 2003;74(4):551–7. DOI: 10.1189/jlb.1202624
- Ballieux B.E., Zondervan K.T., Kievit P. et al. Binding of proteinase 3 and myeloperoxidase to endothelial cells: ANCA-mediated endothelial damage through ADCC? *Clin Exp Immunol* 1994;97(1):52–60. DOI: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06579.x
- Robache-Gallea S., Morand V., Bruneau J.M. et al. *In vitro* processing of human tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem* 1995;270(40):23688–92. DOI: 10.1074/jbc.270.40.23688
- Leid R.W., Ballieux B.E., van der Heijden I. et al. Cleavage and inactivation of human C1 inhibitor by the human leukocyte proteinase, proteinase 3. *Eur J Immunol* 1993;23(11):2939–44. DOI: 10.1002/eji.1830231132
- Fang F.C. Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. *Nat Rev Microbiol* 2004;2(10):820–32. DOI: 10.1038/nrmicro1004
- Dolman K.M., van de Wiel B.A., Kam C.M. et al. Determination of proteinase 3-alpha 1-antitrypsin complexes in inflammatory fluids. *FEBS Lett* 1992;314(2):117–21. DOI: 10.1016/0014-5793(92)80955-g
- Зубкова Л.Л., Балданова И.Р., Борхонова И.В., Эрдынеева Э.Б. Гранулематоз Вегенера (случай из практики). *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация* 2009;1(12):99–101.
- Zubkov L.L., Baldanova I.R., Borhonova I.V., Erdineeva E.B. Wegener's granulomatosis (case studies). *Vestnik Buryatskogo Gosudarstvennogo Universiteta = Herald of the Buryat State University. Medicine and Pharmacy* 2009;1(12):99–101. (In Russ.)
- Мочалина В.В., Иванникова А.С., Разгоняева Е.А. Гранулематоз Вегенера у подростка. *Российский педиатрический журнал* 2019;22(5):294.
- Mochalina V.V., Ivannikova A.S., Razgonyayeva E.A. Wegener's granulomatosis in a teenager. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian pediatric journal* 2019;22(5):294. (In Russ.)
- Месова А.М., Сагымбаева Г.К., Кажиекберова А.Т. и др. Гранулематоз Вегенера. *Вестник Казахского национального медицинского университета* 2016;1(1):77–9.
- Messova A.M., Sagymbayeva G.K., Kazhyekberova A.T. et al. Wegener's granulomatosis. *Vestnik Kazahskogo Nacionalnogo Medicinskogo Universiteta = Herald of the Kazakh National Medical University* 2016;1(1):77–9. (In Russ.)
- Скрябина Е.Н., Сафонова В.Н., Агарева Т.А. Редкий случай эндокардита Леффлера как проявление эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017;13(4):823–8.
- Skryabina E.N., Safonova V.N., Agareva T.A. A rare case of Loeffler endocarditis associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017;13(4):823–8. (In Russ.)
- Дифференциальная диагностика и лечение очаговых и диссеминированных заболеваний легких / Сост. Л.А. Панченкова, Е.Ю. Майчук, А.И. Маргын, Х.А. Хамидова; под ред. Л.А. Панченковой / МГМСУ. М.: РИО МГМСУ, 2018.

Differential diagnosis and treatment of focal and disseminated lung diseases 2018 / Comp. L.A. Panchenkova, E.Y. Maychuk, A.I. Martynov, H.A. Khamidova; ed. by L.A. Panchenkova / MGMSU. M.: RIO MGMSU, 2018.

21. Robson J.C., Grayson P.C., Ponte C. et al. 2022 American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2022;74(3):393–9. DOI: 10.1002/art.41986

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

А.В. Новикова: анализ литературы, консультирование пациента в клинике, написание текста;

Н.Г. Правдюк: консультирование пациента в клинике, научное редактирование рукописи;

Е.И. Шмидт: курация пациента в клинике, научное редактирование рукописи;

А.П. Ракша: анализ и описание гистологического материала для публикации;

М.Р. Мазра: анализ литературы, написание текста;

А.Р. Юняев: анализ литературы, написание текста;

Ю.С. Жулина: анализ литературы, написание текста.

Authors' contributions

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

A.V. Novikova: analysis of the literature, counseling the patient in the clinic, writing the text;

N.G. Pravdyuk: counseling the patient in the clinic, scientific editing of the manuscript;

E.I. Schmidt: patient care in the clinic, scientific editing of the manuscript;

A.P. Raksha: analysis and description of histological material for publication;

M.R. Mazra: literature analysis, text writing;

A.R. Yunyaev: literature analysis, text writing;

J.S. Zhulina: literature analysis, text writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Новикова А.В. / Novikova A.V.: <https://orcid.org/0000-0002-8104-9791>

Правдюк Н.Г. / Pravdyuk N.G.: <https://orcid.org/0000-0002-9710-699X>

Шмидт Е.И. / Schmidt E.I.: <https://orcid.org/0000-0001-8814-9704>

Мазра М.Р. / Mazra M.R.: <https://orcid.org/0000-0001-8064-2406>

Юняев А.Р. / Yunyaev A.R.: <https://orcid.org/0000-0002-6777-3652>

Жулина Ю.С. / Zhulina J.S.: <https://orcid.org/0000-0001-9046-2193>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Сведения об источниках финансирования. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Information about the sources of financing. Transparency of financial activities: none of the authors shows a clear interest in the presented materials or methods.

Информация о получении согласия пациентки на публикацию. Пациентка подписала информированное согласие на использование ее данных в публикации.

Information about obtaining the consent of the patient for publication. The patient signed an informed consent for the use of her data in the publication.

Статья поступила: 01.11.2022. Принята в печать: 30.12.2022.

Article submitted: 01.11.2022. Accepted for publication: 30.12.2022.