

DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-1-K677



ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ ПОД МАСКОЙ ЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Е.И. Шмидт^{1,2}, М.Р. Мазра¹, А.П. Ракша^{1,2}, А.В. Новикова¹, М.Е. Дмитриева², В.В. Азаровская²

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 г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, Ленинский просп., 8

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

Цель работы – представление клинического случая поздней диагностики гранулематоза с полиангиитом (ГПА), длительное время трактовавшегося как легочная форма туберкулеза (с безуспешной противотуберкулезной терапией), приведшего к тяжелым структурным изменениям, резекции легких и деформации костей лицевого скелета.

Материалы и методы. Пациент С., 31 год, поступил в ревматологическое отделение с жалобами на кровянистые выделения из носа с образованием корочек, снижение слуха с обеих сторон, слабость, деформацию носа. Из анамнеза: в 2012 г. появился кашель со слизистой мокротой. При обследовании в Центре по борьбе с туберкулезом на основании множественных округлых фокусов обоих легких, несмотря на отрицательный диаскин-тест и отсутствие в анализе мокроты микобактерий туберкулеза, диагностирован инфильтративный туберкулез. В течение 2 лет получил комбинированную терапию противотуберкулезными препаратами. В 2013 г. проведена этапная комбинированная резекция левого легкого, в 2014 г. – резекция нижней доли правого легкого. В 2015 г. усилились выделения из носа, стали отходить крупные корки с последующим кровотечением, наблюдалось изменение формы носа. В 2016 г. в связи со снижением слуха на левое ухо обратился к оториноларингологу, диагностированы язвенно-некротический ринит, перфорация перегородки носа. Антибиотикотерапия не дала эффекта. При обследовании в анализах крови выявлены положительные антитела к протеиназе-3. В марте 2017 г. госпитализирован в ревматологическое отделение.

Результаты. Наблюдались КТ-признаки фиброзных изменений в легких с кальцинатами, зоны уплотнения по типу «матового стекла» в верхних долях легких. По данным лабораторного обследования выявлены положительные антитела к протеиназе-3, снижение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции. При пересмотре интраоперационного биопсийного материала участка легкого и слизистой полости носа выявлены морфологические признаки гранулематоза с полиангиитом. Впервые за 5 лет диагностирован гранулематоз с полиангиитом генерализованной формы с хроническим течением, средней степени активности, поражением верхних дыхательных путей (пансинусит, ринит, хронический двусторонний адгезивный средний отит), легких (неспецифическая интерстициальная пневмония), почек (микрогематурия, протеинурия) и суставов (артралгии). Индекс активности по Бирмингемской шкале активности васкулита – 16 баллов, индекс повреждения при васкулите – 6 баллов. При ретроспективном анализе туберкулез подтвержден не был, в том числе фтизиатрами. Проводилась терапия преднизолоном, циклофосфамидом (эндоксаном), бисеполом, на этом фоне состояние пациента значительно улучшилось.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует трудности дифференциальной диагностики ГПА с другими гранулематозными процессами. Поздняя диагностика привела к повреждению жизненно важных органов – легких, почек, деформации спинки носа, чего, скорее всего, можно было избежать в случае своевременной диагностики и раннего начала адекватной терапии. В результате ошибочной диагностики в дебюте заболевания пациенту дважды выполнена неоправданная резекция одного легкого и части второго. Своевременная диагностика гранулематозного процесса с привлечением в качестве экспертов нескольких патоморфологов, в том числе при торпидном течении туберкулеза легких, значительно улучшает прогноз заболевания и позволяет избежать фатальных осложнений.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулиты, гистологическое исследование, гранулематозное воспаление

Для цитирования: Шмидт Е.И., Мазра М.Р., Ракша А.П. и др. Гранулематоз с полиангиитом под маской легочного туберкулеза: трудности диагностики. Клиницист 2023;17(1):44–53. DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-1-K677

Granulomatosis with polyangiitis under the guise of pulmonary tuberculosis: difficulties in diagnosis

E.I. Shmidt^{1,2}, M.R. Mazra¹, A.P. Raksha^{1,2}, A.V. Novikova¹, M.E. Dmitrieva², V.V. Azarovskaya²

¹Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia;

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

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

Aim. To present a clinical case of late diagnosis of granulomatosis with polyangiitis (GPA), which for a long time was interpreted as a pulmonary form of tuberculosis with the passage of anti-tuberculosis therapy without effect, which led to severe structural changes and resection of the lungs and deformation of the bones of the facial skeleton.

Materials and methods. Patient S., 31 y. o., was hospitalized in the rheumatology department with complaints of bloody discharge from the nose with the formation of crusts, hearing loss on both sides, weakness, nose deformity. From the anamnesis: in 2012, a cough with mucous sputum appeared. During examination at the Center for Combating Tuberculosis, on the basis of multiple rounded foci of both lungs, despite a negative diaskin test and the absence of mycobacterium tuberculosis in the sputum analysis, infiltrative tuberculosis was diagnosed. For two years, combined therapy with anti-tuberculosis drugs was carried out. In 2013, a staged combined resection of the left lung was performed; in 2014, a resection of the lower lobe of the right lung was performed. In 2015, nasal discharge increased, large crusts began to stand out, followed by bleeding, and a change in the shape of the nose was observed. In 2016, due to hearing loss in the left ear, he turned to an otorhinolaryngologist, diagnosed with ulcerative necrotic rhinitis, perforation of the nasal septum. Antibiotic therapy – no effect. Blood tests revealed positive antibodies to proteinase-3. In March 2017, he was hospitalized in the rheumatology department.

Results. There were CT signs of fibrotic changes in the lungs with calcifications, areas of compaction of the “frosted glass” type in the upper lobes of the lungs. Laboratory examination revealed positive antibodies to proteinase-3, decreased glomerular filtration and tubular reabsorption. Analysis of the biopsy material from the lung and nasal mucosa revealed morphological signs of granulomatosis with polyangiitis. For the first time in 5 years, granulomatosis with polyangiitis was diagnosed, generalized form, chronic course, moderate activity, with damage to the upper respiratory tract (pansinusitis, rhinitis, chronic bilateral adhesive otitis media), lungs (nonspecific interstitial pneumonia), kidneys (microhematuria, proteinuria), joints (arthralgia). The activity index according to the Birmingham BVAS scale is 16 points, the VDI organ damage index is 6 points. In a retrospective analysis, tuberculosis was not confirmed. Therapy with prednisolone, cyclophosphamide (endoxan), biseptol was carried out, against which the patient's condition improved significantly.

Conclusion. The presented clinical case demonstrates the difficulties of differential diagnosis of GPA with other granulomatous processes. Late diagnosis led to damage to vital organs: lungs, kidneys, deformity of the back of the nose, which, most likely, could have been avoided in case of timely diagnosis and early initiation of adequate therapy. As a result of an erroneous diagnosis at the onset of the disease, the patient underwent unjustified resection of both lungs twice. Timely diagnosis of the granulomatous process with the involvement of several pathologists as experts, including those with a torpid course of pulmonary tuberculosis, significantly improves the prognosis of patients and avoids fatal complications.

Keywords: granulomatosis with polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies, antineutrophil cytoplasmic antibodies, vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies, histological examination, granulomatous inflammation

For citation: Shmidt E.I., Mazra M.R., Raksha A.P. et al. Granulomatosis with polyangiitis under the guise of pulmonary tuberculosis: difficulties in diagnosis. *Klinitsist = The Clinician* 2023;17(1):44–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-1-K677

Введение

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) – редкое системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся некротизирующим гранулематозным васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра с поражением верхних и нижних отделов респираторного тракта, гломерулонефритом. Ранее данный васкулит назывался гранулематозом Вегенера [1].

Для клинической оценки тяжести течения и исходов системных васкулитов, в том числе гранулематоза с полиангиитом, за рубежом активно используются

Бирмингемская шкала активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) и индекс повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index, VDI). Последний считается единственным валидированным индексом для исследования необратимого повреждения органов и тканей при системных васкулитах. Оценка VDI основана на анализе 64 проявлений, отражающих вовлечение 11 органов и систем. Так, поражение легких включает в себя несколько самых частых исходов, таких как развитие легочного кровотечения, полостей распада, легочного фиброза, дыхательной

недостаточности. Важно отметить, что принимаются во внимание не только органые поражения в рамках системного васкулита, но и осложнения иммуносупрессивной терапии (остеопороз, сахарный диабет, катаракта, развитие злокачественных новообразований и др.) или проявления атеросклероза (инфаркт миокарда). При естественном клиническом течении заболевания VDI может оставаться на прежнем уровне или увеличиваться, но никогда не уменьшается [2–4].

ГПА ведет к серьезным и нередко смертельным осложнениям. В 90 % случаев заболевание сопровождается некротизирующим гранулематозным воспалением верхних дыхательных путей и органа слуха (например, гайморитом, одно- или двусторонним средним отитом со снижением остроты слуха и в некоторых случаях развитием глухоты), а также эрозивным ринитом вплоть до перфорации носовой перегородки, проседанием спинки носа. При вовлечении в процесс легких образуются инфильтраты с полостями распада, нередко затрагивается плевра, развивается дыхательная недостаточность. По мере прогрессирования заболевания в 80 % случаев может нарушаться функция почечных клубочков с развитием быстро прогрессирующего некротизирующего гломерулонефрита, нефротического синдрома, нарастающей почечной недостаточности, требующей пожизненной заместительной почечной терапии. Поражение органа зрения вследствие формирования периорбитальной гранулемы и развития псевдотумора орбиты у каждого пятого больного ГПА приводит к слепоте [5, 6].

Нельзя не упомянуть и более редкое осложнение, возникающее при распространении воспалительного процесса на сосуды сердца, — безболевого ишемии миокарда, а также стенокардию и инфаркт миокарда, перикардит, миокардит, вальвулит с преимущественным поражением аортального клапана и развитием аортальной регургитации, а также нарушения ритма и проводимости сердца [7].

Поскольку большинство пациентов имеет респираторные симптомы, в первую очередь выполняется рентгенограмма органов грудной клетки. Известно, что результаты рентгенологического исследования органов грудной клетки могут быть нормальными у 20 % пациентов. Для лучшей визуализации предпочтение отдается компьютерной томографии (КТ). Рентгенологические синдромы не обладают высокой специфичностью и могут включать легочные узелки, фиксированные легочные инфильтраты и полости. Кроме того, до установки диагноза патология легких при ГПА является причиной проведения дифференциальной диагностики с широким спектром неревматической патологии, в первую очередь с туберкулезом и саркоидозом [8–10].

Приводим клиническое наблюдение пациента молодого возраста с ГПА и тяжелым поражением легких, имитировавшим туберкулезный процесс.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 31 год, поступил 28.03.2017 г. в ревматологическое отделение ГKB №1 им. Н.И. Пирогова с жалобами на кровянистые выделения из носа с образованием корочек, снижение слуха с обеих сторон, слабость, деформацию носа.

Пациент с детства страдает полинозом. В 2004 г. впервые перенес острый гайморит. В октябре 2012 г. появился кашель со слизистой мокротой. Тогда же при диспансерном обследовании впервые выявлены изменения в легких. В Центре по борьбе с туберкулезом при рентгенологическом исследовании у пациента С. в левом легком в S1–2, S6, S10 определялись множественные округлые фокусы до 3,5 см в диаметре, с четкими, ровными контурами с распадом, в правом легком — округлый фокус до 2 см в диаметре. Проводился дифференциальный диагноз между туберкулезом и саркоидозом. На основании множественных округлых фокусов в обоих легких, несмотря на отрицательный диаскинтест и отсутствие в анализе мокроты микобактерий туберкулеза, диагностирован инфильтративный туберкулез. В течение 2 лет проводилась комбинированная терапия курсом 30 доз противотуберкулезными препаратами (изониазид, пиразинамид, этамбутол, оксифлоксацин).

В связи с резистентностью к терапии в июне 2013 г. была проведена этапная комбинированная резекция левого легкого S1–2, S6, S10. После операции развился двусторонний пневмоторакс, который в последующем разрешился (рис. 1).

При гистологическом исследовании удаленной части легкого: легочная ткань с очагами казеозного некроза, окруженная слоем специфических грануляций с гигантскими клетками Пирогова — Лангханса. Диагноз — очаговый туберкулез легкого.

В марте 2014 г. выполнена резекция S6 нижней доли правого легкого по поводу туберкуломы. Гистологическое заключение: «туберкулома легкого в фазе обсеменения». Продолжена терапия противотуберкулезными препаратами.

В апреле 2015 г. усилились выделения из носа, к врачам не обращался. Через 6 мес стали выделяться крупные корки с последующим кровотечением. Заметил изменение формы носа. В начале 2016 г. в связи со снижением слуха на левое ухо обратился к оториноларингологу, диагностированы язвенно-некротический ринит, перфорация перегородки носа. Проведенная антибиотикотерапия не дала эффекта.

В сентябре 2016 г. пациент С. проконсультирован амбулаторно в отделении оториноларингологии, где ему проведено КТ околоносовых пазух, височных костей. Патологических изменений не выявлено. В связи с нарастающим снижением слуха пятикратно проведена катетеризация слуховой трубы, что не привело к улучшению. В декабре 2016 г. появились снижение слуха справа, отек левой половины лица, повышение температуры тела до 37,5°С. Амбулаторно проводилась антибактериальная

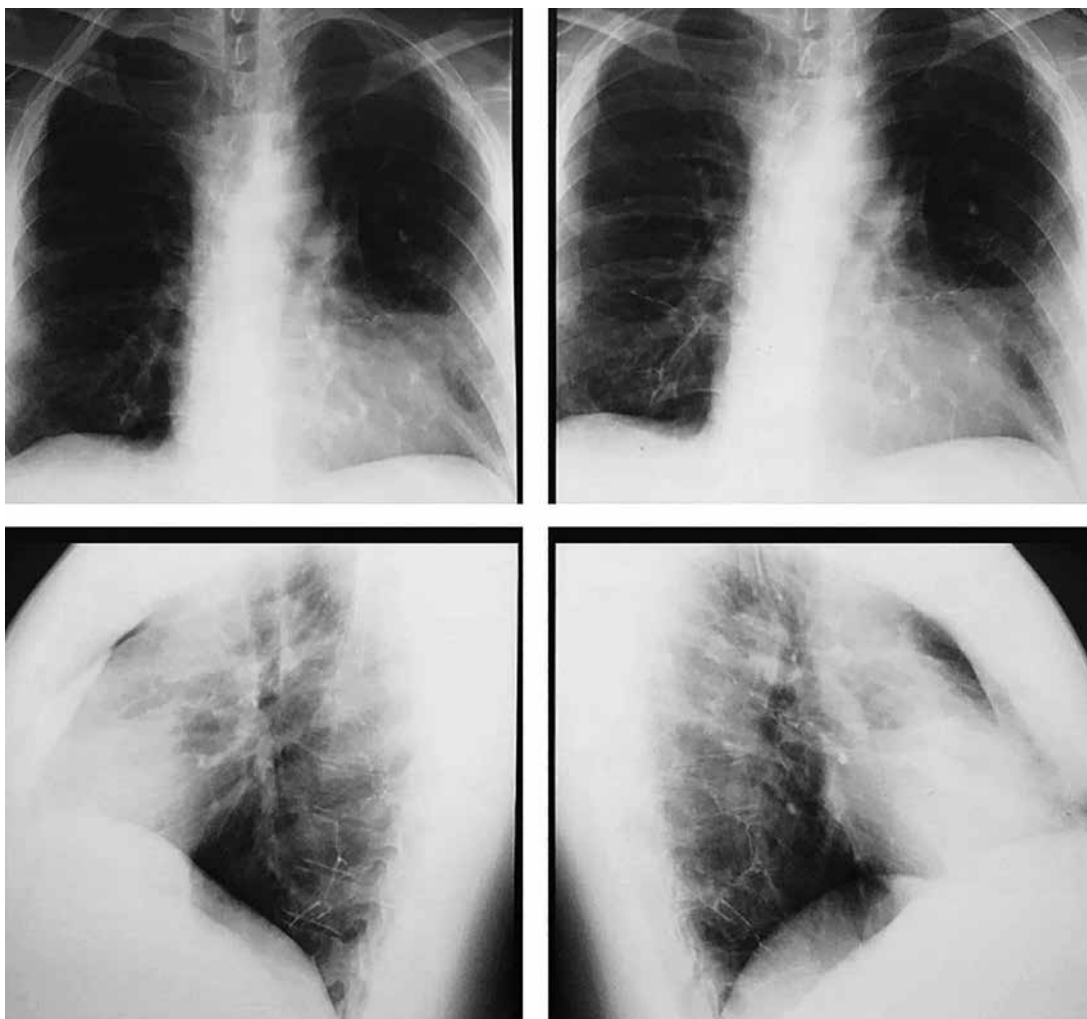


Рис. 1. Рентгенограммы органов грудной клетки 2013 г. пациента С.: корни легких несколько расширены, усиление легочного рисунка и снижение прозрачности легочной ткани в нижней доле правого легкого

Fig. 1. Chest radiographs (2013) of patient S.: the roots of the lungs are somewhat dilated, strengthening of the lung pattern of light tissue and smooth lung tissue in the lobe of the lower right lung



Рис. 2. Седловидная деформация спинки носа пациента С.

Fig. 2. Saddle nose deformity of patient S.

терапия с положительным эффектом. В анализах крови выявлены положительные результаты теста на анти-тела к протеиназе-3. Рекомендована консультация ревматолога.

В марте 2017 г. госпитализирован в ревматологическое отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова. При осмотре состояние удовлетворительное. Больной избыточного питания. Кожные покровы обычной окраски. Отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Суставы внешне не изменены, безболезненны. Движения в них выполняются в полном объеме. Седловидная деформация спинки носа (рис. 2). В легких ослабленное везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 16 в мин. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений — 76 уд./мин, ритм правильный. Артериальное давление — 125/85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

По данным клинического анализа крови: гемоглобин 118 г/л, эритроциты 5×10^{12} /л, лейкоциты $7,4 \times 10^9$ /л,

тромбоциты $400 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов 23 мм/ч.

Биохимический анализ крови: креатинин 118 мкмоль/л, железо 8,0 ммоль/л, ферритин 336 мкг/л, С-реактивный белок 13,00 мг/л, клиренс креатинина 65,51 мл/мин, клубочковая фильтрация 54,19 мл/мин, канальцевая реабсорбция 54,17 % (при норме 97–99 %), суточная экскреция креатинина 1,26 г/сут, креатинин мочи 9276,00 мкмоль/л. Таким образом, имело место снижение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции.

Общий анализ мочи: белок 0,20 г/л, кровь 0,60 мг/дл.

Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты 6200 в 1 мл, эритроциты 400 в 1 мл (нормальное значение: до 1000 в мл), цилиндры 20 в 1 мл.

Диурез: суточный 1200,0 мл, минутный 0,83 мл/мин, концентрационный индекс 78,61 усл. Ед.

Антитела к двуспиральной ДНК 16,56 МЕ/мл, антитела к ядерным антигенам, скрининг 0,79, ревматоидный фактор 20,20 МЕ/л, антистрептолизин-О 176,7 Ед/мл (показатели в пределах референсных значений).

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (апрель 2017 г.) выявлены признаки фиброзных изменений в легких с кальцинациями, зоны уплотнения по типу «матового стекла» в верхних долях легких (рис. 3).

Впервые диагностирован гранулематоз с полиангиитом, генерализованная форма, хроническое течение, средней степени активности, с поражением верхних дыхательных

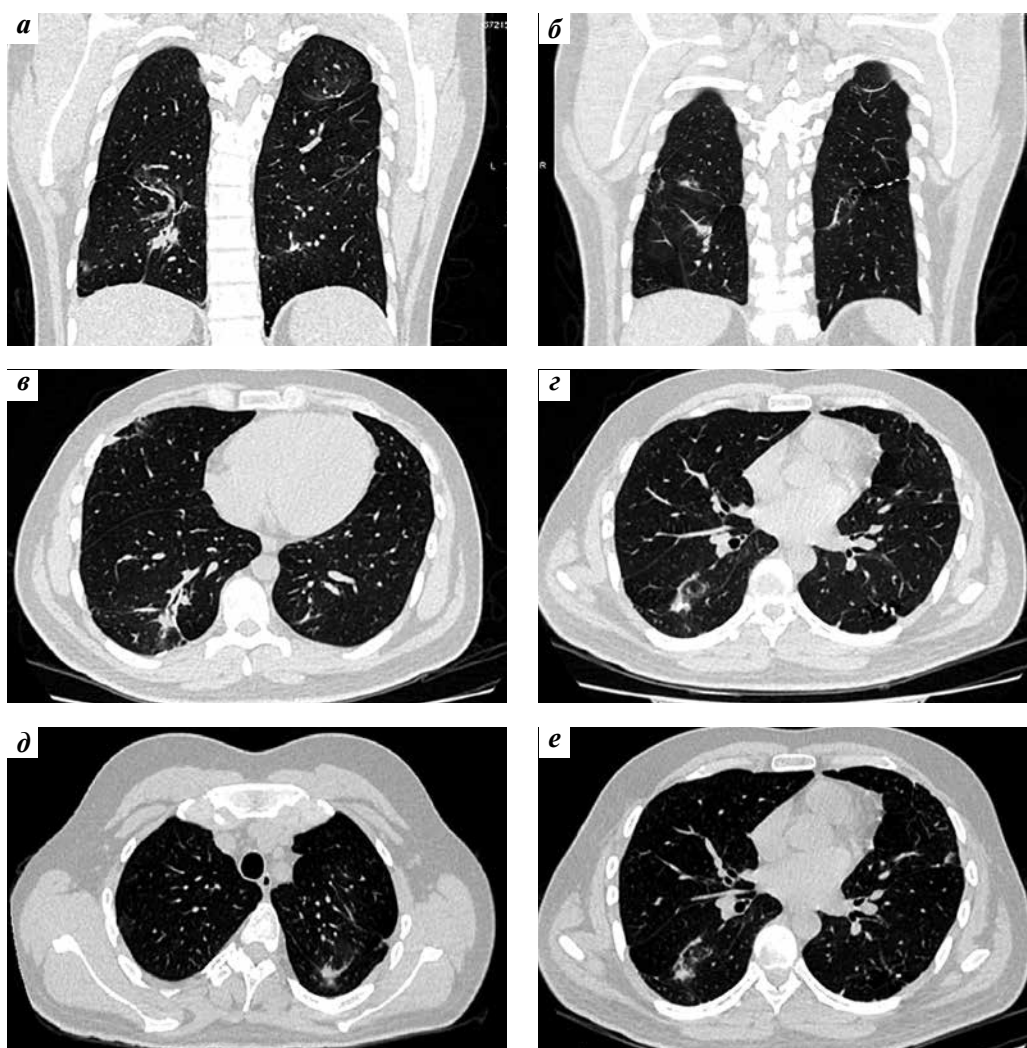


Рис. 3. Мультиспиральные компьютерные томограммы органов грудной клетки (апрель 2017 г.) пациента С. во фронтальных (а, б) и аксиальных срезах (в – е): а, б – коронарный срез: признаки грубых фиброзных изменений в легких с кальцинациями; зоны уплотнения по типу «матового стекла» в верхней доле слева и средней доле справа; уменьшение объема правого легкого; в, г, д, е – аксиальный срез: зоны уплотнения по типу «матового стекла» в базальных отделах справа и средних отделах с обеих сторон; фиброзные изменения по ходу межальвеолярной плевры, в большей степени справа, крупных и средних бронхов с кальцинациями; послеоперационный ателектаз правого легкого

Fig. 3. Multispiral computed tomograms of the chest organs (April 2017) of patient S. in frontal (a, б) and axial sections (в – е): а, б – coronal section: signs of gross fibrous changes in the lungs with calcifications; areas for measuring ground glass corrections in the upper lobe of the left and middle lobe of the right; reducing the volume of the right lung; в, г, д, е – axial cut: areas of compaction of the «frosted glass» type in the basal sections on the right and the middle sections on both sides; fibrous changes along the interalveolar pleura, mostly on the right, large and medium bronchi with calcifications; postoperative atelectasis of the right lung

путей (пансинусит, ринит, хронический двусторонний адгезивный средний отит), легких (неспецифическая интерстициальная пневмония), почек (микрогематурия, протеинурия), суставов (артралгии), анемия хронического заболевания легкой степени. Индекс активности по шкале BVAS — 16 баллов, индекс повреждения VDI — 6 баллов. Резекция S1–2, S6, S10 левого легкого в 2013 г., резекция S6 нижней доли правого легкого в 2014 г.

Консультация оториноларинголога: гранулематоз с полиангиитом. Хронический атрофический ринит. Хронический гиперпластический полисинусит. Хронический двусторонний адгезивный средний отит.

В связи с возникшими сомнениями в правомерности ранее поставленного пациенту С. диагноза «туберкулез» был направлен запрос в Центр по борьбе с туберкулезом с просьбой предоставить гистологические препараты для пересмотра. При повторном анализе ранее полученного биопсийного материала участка легкого выявлены фокусы некроза (наиболее соответствуют фибринозному некрозу) с очаговой эозинофильной реакцией, очертаниями некротизированных сосудов. По периферии очагов некроза имеется выраженная инфильтрация из лимфоидных клеток, плазматических, эозинофильных лейкоцитов, рассеянных гигантских многоядерных клеток. По краю некроза — эозинофильная мелкоочаговая инфильтрация с гигантскими клетками инородных тел, местами формирующих нечеткие гранулемоподобные структуры. Вблизи очагов некроза и в прилежащей легочной ткани — кровеносные сосуды с признаками продуктивного облитерирующего васкулита. В инфильтрате преобладают эозинофильные лейкоциты, плазматические клетки. В просвете альвеол — большое количество сидерофагов. Прилежащая легочная ткань воздушная, с тонкими альвеолярными перегородками, мелкоочаговой лимфоидной инфильтрацией. Морфологическая картина более соответствует системному васкулиту с поражением легкого.

В дальнейшем назначение препаратов было пересмотрено и в Центре по борьбе с туберкулезом, где по результатам пересмотра туберкулез был исключен и сделано заключение о соответствии гистологической картины гранулематозу с полиангиитом. Таким образом, заключения патоморфологов двух учреждений совпали.

Проведена биопсия слизистой полости носа. Гистологически в исследованном материале наблюдаются структурные изменения, соответствующие гигантоклеточному неинфекционному гранулематозно-некротическому системному васкулиту. В ткани слизистой оболочки верхних дыхательных путей определяется пестрая картина, представленная в первую очередь гранулемами из тканевого детрита, распадающимися клетками с карioreксисом, окруженными валом воспалительного клеточного инфильтрата из лимфоцитов, плазматических клеток, нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов, среди которых имеются многоядерные гигантские клетки. Пестрота картины определяется разной степенью выраженности процессов альтерации, экссудации и про-

лиферации. Это проявляется тем, что гранулемы имеют разные размеры с неравномерностью распределения клеточных элементов, однако с преобладанием продуктивной тканевой реакции. В относительно свежих гранулемах основную массу клеточных элементов составляют лимфоциты, гистиоциты и нейтрофилы (рис. 4, а), а в созревающих гранулемах, которых большинство, — макрофаги, клетки фибробластического ряда и плазмоциты (рис. 4, б). Одним из главных диагностических признаков заболевания был выявленный системный васкулит деструктивного характера с отеком, фибриноидным некрозом сосудистой стенки, дистрофией и некрозом эндотелиальных клеток в относительно свежих гранулемах (рис. 4, в), а также изменения сосудистой стенки деструктивно-продуктивного и продуктивного характера с появлением в стенках пораженных сосудов фибробластов и плазматических, что характерно для зрелых гранул (рис. 4, г). Изменения определяются в артериях мелкого и среднего калибра, сосудах микроциркуляторного русла и венах, где сочетаются чередующиеся признаки деструктивных изменений сосудистой стенки с пролиферацией их клеточных элементов. Выявленные разнообразные изменения сосудистого русла в совокупности с полиморфизмом клеточного инфильтрата гранул свидетельствуют о рецидивирующем характере процесса.

Таким образом, морфологически был верифицирован гранулематоз с полиангиитом. При ретроспективном анализе туберкулез подтвержден не был, в том числе фтизиатрами. Проводилась терапия преднизолоном (40 мг/сут с постепенным снижением до 15 мг/сут), циклофосфамидом (эндоксаном) (200 мг парентерально через день), бисептолом (480 мг 2 раза в сутки). На фоне проводимой терапии состояние улучшилось, нормализовалась температура тела, выделение корок из носа уменьшилось, улучшились лабораторные данные: креатинин — 110,0 мкмоль/л, С-реактивный белок — 4,30 мг/л, СОЭ — 17 мм/ч.

В ноябре 2018 г. пациент С. повторно госпитализирован в отделение ревматологии с жалобами на слизистые выделения из носа, появление корок в носу, общую слабость, утреннюю скованность в течение 20 мин.

В целом состояние пациента за время, прошедшее с момента предыдущей госпитализации, улучшилось: сохраняется нормальная температура тела, уменьшились симптомы поражения верхних дыхательных путей. На МСКТ органов грудной клетки отмечена положительная динамика в виде уменьшения зон «матового стекла». Однако длительный прием глюкокортикоидов привел к увеличению веса и появлению множественных стрий на коже туловища и конечностей в рамках экзогенного гиперкортицизма (рис. 5).

Обсуждение

Таким образом, с момента первых симптомов до установления верного диагноза прошло 5 лет. Роковым совпадением явился такой рентгенологический

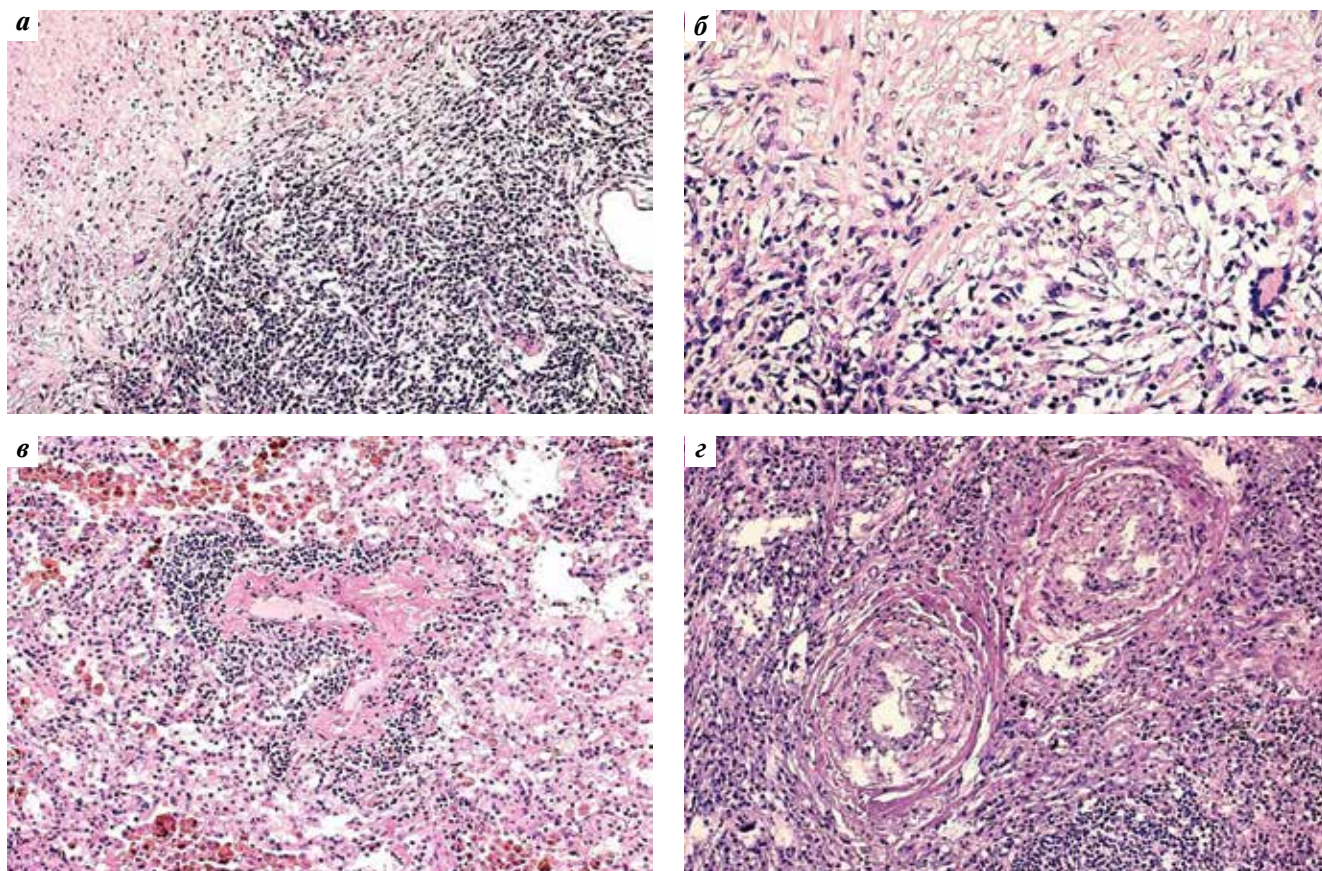


Рис. 4. Гистологическое исследование слизистой полости носа пациента С. (окраска гематоксилином и эозином, $\times 40-60$): а — преобладание деструктивных процессов в грануле с распадающимися клетками, кариорексисом, нейтрофильными гранулоцитами и деструктивным васкулитом в стенке; б — клеточный воспалительный инфильтрат гранулемы, состоящий из лимфоцитов, плазматических клеток и гигантской многоядерной клетки; в — деструктивный васкулит с фибриноидным некрозом стенки, альтерацией эндотелия и периваскулярной воспалительной инфильтрацией; г — продуктивный васкулит с пролиферацией эндотелия, клеточных элементов стенки и склеротическими изменениями в ней

Fig. 4. Histology of the nasal mucosa of the patient (Hematoxylin-eosin stain, $\times 40-60$): а — the predominance of destructive processes in the granuloma with decaying cells, karyorrhexis, neutrophilic granulocytes and destructive vasculitis in the wall; б — cellular inflammatory infiltrate of the granuloma, consisting of lymphocytes, plasma cells and a giant multinucleated cell; в — destructive vasculitis with fibrinoid wall necrosis, endothelial alteration and perivascular inflammatory infiltration; г — productive vasculitis with proliferation of the endothelium, cellular elements of the wall and sclerotic changes in it



Рис. 5. Стрии на передней брюшной стенке пациента С.

Fig. 5. Stretch marks on the anterior abdominal wall of patient S.

синдром, как синдром уплотнения легочной ткани (или синдром консолидации), отражающий процесс заполнения альвеол патологическим содержимым. Важно отметить, что дифференциально-диагностический ряд включал в себя такие заболевания, как туберкулема, саркоидоз, амилоидоз, васкулит, а также опухолевое образование, для которых более характерны мягкотканые образования диаметром более 3 см с включениями кальция. Так, туберкулема, одна из форм туберкулеза легких, часто содержит очаги обызвествления при многолетнем течении. Отличительный ее признак — формирование очаговых, слоистых или диффузных обызвествлений [11, 12]. Часто включения кальция выявляются и при саркоидозе, силикозе и поражениях легких при васкулите. Именно поэтому по данным КТ органов грудной клетки практически невозможно произвести точную дифференциальную диагностику в пользу того или иного диагноза без учета клинико-лабораторных особенностей. В пользу ГПА свидетельствует сочетание поражения верхних дыхательных

путей и деформации лицевого черепа в исходе некротизирующего васкулита.

Отсутствие микобактерий туберкулеза в материале удаленной легочной ткани не стало основанием для пересмотра концепции инфекционного заболевания, а ожидание эффекта от назначенной противотуберкулезной терапии отсрочило установление правильного диагноза и повлекло неоправданное хирургическое вмешательство. Кроме того, камнем преткновения на пути к верификации васкулита явилось морфологическое заключение Центра по борьбе с туберкулезом в связи со сходством морфологической картины данных гранулематозных процессов.

Важно отметить, что длительное время в клинической картине преобладали симптомы поражения легочной ткани без признаков системного воспаления и слабые симптомы поражения ЛОР-органов, являющиеся диагностическими критериями Европейской антиревматической лиги (The European League Against Rheumatism) и Американской коллегии ревматологии (the American College of Rheumatology) – ACR/EULAR (2022) (см. таблицу), хотя на 3-м году болезни возникла «молчаливая» седловидная деформация спинки носа, столь характерная для ГПА [13].

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности дифференциальной диагностики ГПА с другими гранулематозными процессами (туберкулез, саркоидоз). Поздняя диагностика привела к развитию генерализованной формы с поражением жизненно важных органов (легких, почек, деформации спинки носа), чего, скорее всего, можно было бы избежать в случае своевременной диагностики и раннего начала базисной терапии. В результате ошибочной диагностики в дебюте заболевания пациенту дважды выполнена неоправданная резекция сегментов обоих легких. Кроме того, ошибка в диагнозе стала причиной того, что пациент в течение 2 лет получал 4-компонентную терапию противотуберкулезными препаратами, каждый из которых нередко оказывается токсичным, усугубляя повреждение почек.

Заключение

ГПА, являясь редким заболеванием, может представлять диагностические трудности не только для клиницистов, но и для морфологов, что связано со сходством гистологической картины заболеваний с гранулематозным вариантом поражения тканей. При васкулите, с учетом разнообразного вовлечения органов и систем с риском их необратимого повреждения, диагностические и лечебные мероприятия требуют мультидисциплинарного подхода с привлечением узких специалистов (нефрологов, пульмонологов, отоларингологов, хирургов и патоморфологов нескольких медицинских учреждений). Своевременная диагностика васкулитов с привлечением в качестве экспертов нескольких патоморфологов, особенно при торпидном

течении туберкулеза легких, значительно улучшает прогноз пациентов и позволяет избежать фатальных осложнений.

Критерии Европейской антиревматической лиги и Американской коллегии ревматологии, 2022 (адаптировано из [13])

Criteria of the European Anti-Rheumatic League and the American College of Rheumatology, 2022 (adapted from [13])

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	
«+» тест на цитоплазматический тип антинейтрофильных цитоплазматических антител (сANCA) или антитела к протеиназе-3 (антиPR-3) «+» test for cytoplasmic type of antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) or antibodies to proteinase-3 (antiPR-3)	+5
Узловые объемные образования в легких или полости на снимках органов грудной клетки Nodules, masses in the lungs or cavities on chest X-ray	+2
Гранулема, экстравазальное 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
Аутоиммунный гломерулонефрит по данным биопсии Autoimmune glomerulonephritis on biopsy	+1
Положительный тест на перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA) или антитела к миелопероксидазе (анти-MPO) Positive test for perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) or anti-myeloperoxidase antibodies (anti-MPO)	–1
Содержание эозинофилов в крови $>1 \times 10^9/\text{л}$ The content of eosinophils in the blood $>1 \times 10^9/\text{l}$	–4

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Greco A., Marinella C., Fusconi M. et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016;29(2):151–9. DOI: 10.1177/0394632015617063
2. Exley A.R., Bacon P.A., Luqmani R.A. et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997;40(2):371–80. DOI: 10.1002/art.1780400222
3. Kamali S., Erer B., Artim-Esen A. et al. Predictors of Damage and Survival in Patients with Wegener's Granulomatosis: Analysis of 50 Patients. *J Rheumatol* 2010;37(2):374–8. DOI: 10.3899/jrheum.090387
4. Bhamra K., Luqmani R. Damage assessment in ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14(6):494–500. DOI: 10.1007/s11926-012-0291-1
5. Щекина С.А., Балькова Л.А., Селезнева Н.М. Гранулематоз с полиангиитом. *Клиническая медицина* 2020;98(5):378–82. Shchekina S.A., Balykova L.A., Selezneva N.M. Granulomatosis with polyangiitis. *Clinical medicine* 2020;98(5):378–82. (In Russ.). DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-5-378-382
6. 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: 10.47360/1995-4484-2021-684-92 Beketova T.V., Popov I.Yu., Babak V.V. Review of guideline or the management of ANCA-associated vasculitis, presented in 2021 by the American College of Rheumatology / Vasculitis Foundation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologia = Rheumatology Science and Practice* 2021;59(6):684–92. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2021-684-692
7. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Звоноренко М.С. Трудности диагностики гранулематоза Вегенера у взрослых в современной клинической практике (клиническое наблюдение). *Волгоградский научно-медицинский журнал* 2016;(3):49–54. Babaeva A.R., Kalinina E.V., Zvonorenko M.S. Difficulties in diagnosing Wegener's granulomatosis in adults in modern clinical practice (clinical observation). *Volgogradskiy nauchno-medicinskiy zhurnal = Volgograd Journal of Medical Research* 2016;(3):49–54. (In Russ.).
8. Gómez-Gómez A., Martínez-Martínez M.U., Cuevas-Orta E. et al. Pulmonary manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Reumatol Clin* 2014;10(5):288–93. DOI: 10.1016/j.reuma.2013.12.010
9. Li J., Li C., Li J. Thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis: Computed tomography findings and analysis of misdiagnosis. *Exp Ther Med* 2018;16(1):413–9. DOI: 10.3892/etm.2018.6154
10. Буланов Н.М., Новиков П.И., Литвинова М.А., Моисеев С.В. Эволюция классификации системных васкулитов: от эпонимов к современным критериям. *Терапевтический архив* 2022;94(5):704–8. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201503 Bulanov N.M., Novikov P.I., Litvinova M.A., Moiseev S.V. Evolution of the classification of systemic vasculitis: from eponyms to modern criteria. *Tерапевтический архив = Therapeutic archive* 2022;94(5):704–8. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201503
11. Мьякишева Т.В., Дмитриева Е.В. Особенности клинико-рентгенологических проявлений обострения туберкулеза легких у больных молодого возраста. *Пульмонология* 2011;5:39–42. Myakisheva T.V., Dmitrieva E.V. Features of clinical and radiological manifestations of exacerbation of pulmonary tuberculosis in young patients. *Pulmonologiya = Pulmonology* 2011;5:39–42. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-5-39-42
12. Карнаушкина М.А., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. Синдром уплотнения легочной ткани при оценке компьютерно-томографических изображений органов грудной клетки в практике клинициста: патогенез, значение, дифференциальный диагноз. *Пульмонология* 2018;28(6):715–21. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-715-721 Karnauzhkina M.A., Aver'yanov A.V., Lesnyak V.N. Syndrome of compaction of the lung tissue in the evaluation of computed tomography images of the chest in the practice of a clinician: pathogenesis, significance, differential diagnosis. *Pulmonologiya = Pulmonology* 2018;28(6):715–21. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-715-721
13. 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, прочитали и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.
 Е.И. Шмидт: анализ литературы, консультирование и курация пациента в клинике, анализ архивных данных пациента, написание рукописи;
 М.Р. Мазра: анализ литературы, написание рукописи;
 А.П. Ракша: анализ и описание гистологического материала для публикации;
 А.В. Новикова: анализ литературы, написание рукописи, научное редактирование рукописи;
 М.Е. Дмитриева, В.В. Азаровская: курация пациента в клинике, написание рукописи.

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.
 E.I. Shmidt: analysis of the literature, counseling and patient care in the clinic, analysis of archived patient data, writing the text;
 M.R. Mazra: literature analysis, text writing;
 A.P. Raksha: analysis and description of histological material for publication;
 A.V. Novikova: analysis of the literature, writing the manuscript, scientific editing of the manuscript;
 M.E. Dmitrieva, V.V. Azarovskaya: counseling the patient in the clinic, writing the text.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.И. Шмидт / E.I. Shmidt: <https://orcid.org/0000-0001-8814-9704>
 М.Р. Мазра / M.R. Mazra: <https://orcid.org/0000-0001-8064-2406>
 А.В. Новикова / A.V. Novikova: <https://orcid.org/0000-0002-8104-9791>
 М.Е. Дмитриева / M.E. Dmitrieva: <https://orcid.org/0009-0003-8673-3052>
 В.В. Азаровская / V.V. Azarovskaya: <https://orcid.org/0009-0008-3958-7546>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов. Статья не содержит информации, позволяющей идентифицировать пациента. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Respect for the rights of patients. The article contains no information to identify the patient. Patient S. gave written informed consent to participate in the study.