

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-2-K717>

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНА СЛУХА И ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ВАСКУЛИТАХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНТИНЕЙТРОФИЛЬНЫМИ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ АНТИТЕЛАМИ

А.А. Клименко^{1,2}, Т.К. Логинова¹, Ю.М. Саакян¹, В.И. Петрикова¹, Д.Ю. Андрияшкина¹

¹Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

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

Контакты: Алеся Александровна Клименко aaklimenko@yandex.ru

Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-АВ), – это системные некротизирующие гранулематозные васкулиты, поражающие преимущественно сосуды мелкого калибра. Они занимают особое место среди системных васкулитов, для которых характерна высокая активность, жизнеугрожающее течение заболевания, требующее быстрой дифференциальной диагностики и агрессивной иммуносупрессивной терапии. Группу АНЦА-АВ составляют 3 нозологии: гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит. «Визитная карточка» АНЦА-АВ – поражение верхних дыхательных путей, особенно ЛОР-органов (70–100 % больных). Наиболее частыми (85–100 %) мишенями АНЦА-АВ оказываются полость носа и околоносовые пазухи, тогда как вовлечение уха встречается примерно в 35 % (от 19 до 61 %) случаев. Поражение ЛОР-органов характерно для дебюта АНЦА-АВ, что затрудняет раннюю диагностику, так как заболевания верхних дыхательных путей крайне распространены во всех возрастных группах. Верификация диагноза происходит главным образом на этапе генерализованного вовлечения многих органов и систем, обуславливая тяжелое течение с развитием легочно-сердечной и почечной недостаточности, что ведет к гибели пациента. Основные ЛОР-проявления АНЦА-АВ можно разделить на несколько групп: синоназальные, отологические, трахеобронхиальные, поражение ротовой полости и др. При АНЦА-АВ часто встречаются псевдоопухоли с характерным появлением парафарингеальных, околоушных, подчелюстных, паратрахеальных объемных образований. Как правило, опухолевидные образования возникают на ранней стадии заболевания и ассоциируются с наличием антител к протеиназе 3 и системными проявлениями васкулита. Псевдоопухоль в ЛОР-области может сопровождаться вторичными невротизациями черепных нервов, деструкцией костной ткани, что требует гистологической верификации заболевания.

Ключевые слова: васкулит, гранулематоз с полиангиитом, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, АНЦА-ассоциированные васкулиты, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, ЛОР-патология, седловидная деформация носа, псевдоопухоль, средний отит

Для цитирования: Клименко А.А., Логинова Т.К., Саакян Ю.М. и др. Поражение органа слуха и верхних дыхательных путей при васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Клиницист 2024;18(2):12–20.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-2-K717>

Damage to the organ of hearing and upper respiratory tract in vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies

A.A. Klimenko^{1,2}, T.K. Loginova¹, Yu.M. Sahakyan¹, V.I. Petrikova¹, D.Yu. Andriyashkina¹

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

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 119049, Russia

Contacts: Alesya Aleksandrovna Klimenko aaklimenko@yandex.ru

Antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis (ANCA-AV) is a systemic necrotizing granulomatous vasculitis affecting mainly small-caliber vessels. ANCA-AV occupy a special place among systemic vasculitis, which is characterized by a highly active life-threatening course of the disease, requiring rapid differential diagnosis and aggressive immunosuppressive therapy. The ANCA-AV group consists of 3 nosologies: granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. The “calling card” of ANCA-AV is the lesion of the upper respiratory tract, especially the ENT organs (70–100 % of patients). The nasal cavity and paranasal sinuses are the most common areas of lesion in the head and neck (85–100 %), whereas ear damage occurs in about 35% (range, 19–61 %) of cases. Lesion of the ENT organs is typical for the debut of ANCA-AV, which makes early diagnosis difficult, since diseases of the upper respiratory tract are extremely common in all age groups. Diagnosis verification occurs mainly at the stage of generalized involvement of many organs and systems, causing severe course with the development of pulmonary-cardiac and renal insufficiency, which lead to the death of the patient. The main ENT manifestations of ANCA-AV can be grouped into several groups: sinonasal, otological, tracheobronchial, oral cavity lesions and others. Pseudotumors are often found in ANCA-AV. They are characterized by the appearance of parapharyngeal, parotid, submandibular, paratracheal volumetric formations. As a rule, the appearance of tumor-like formations is observed at an early stage of the disease and is associated with the presence of antibodies to proteinase 3, systemic manifestations of vasculitis. Pseudotumor in the ENT region may be accompanied by secondary neuropathies of cranial nerves, destruction of bone tissue, which requires histological verification of the disease.

Keywords: vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, ANCA, ANCA-associated vasculitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, ENT pathology, saddle deformity, psedotumor, otitis media

For citation: Klimenko A.A., Loginova T.K., Sahakyan Yu.M. et al. Damage to the organ of hearing and upper respiratory tract in vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. Klinitsist = The Clinician 2024;18(2):12–20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-2-K717>

Введение
Системные васкулиты (СВ) — это большая гетерогенная группа заболеваний, сопровождающаяся воспалением и некрозом сосудистой стенки, тромбозами и кровоизлияниями, нарушениями перфузии органов

и тканей. Классифицируют СВ на основании номенклатуры васкулитов Международной консенсусной конференции Чапел-Хилл 2012 г. (International Chapel Hill Consensus, CHCC-2012), которая включает информацию обо всех формах васкулитов (табл. 1) [1].

Таблица 1. Номенклатура системных васкулитов Международной консенсусной конференции Чапел-Хилл 2012 г. (International Chapel Hill Consensus, CHCC-2012)
Table 1. Nomenclature of Systemic Vasculitis of International Chapel Hill Consensus, 2012 (CHCC-2012)

Группа васкулитов Vasculitis Group		Нозологическая форма Nosological form
Васкулиты с поражением Vasculitis with lesion	крупных сосудов large vessels	Неспецифический аортоартериит. Nonspecific aortoarteritis. Гигантоклеточный артериит Giant Cell Arteritis
	сосудов среднего калибра vessels of medium caliber	Узелковый полиартериит. Polyarteritis nodosa. Болезнь Kawasaki Kawasaki disease
	мелких сосудов small vessels	АНЦА-ассоциированные васкулиты: ANCA-associated vasculitis: • гранулематоз с полиангиитом, • granulomatosis with polyangiitis, • эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, • eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, • микроскопический полиангиит • microscopic polyangiitis
		Иммунокомплексные васкулиты: Immune complex vasculitis: • заболевания, ассоциированные с антителами к базальной мембране клубочков, • diseases associated with antibodies to the glomerular basement, • васкулит, ассоциированный с иммуноглобулином А, • immunoglobulin A-associated vasculitis, • гипокомплементемический уртикарный васкулит • hypocomplementemic urticarial vasculitis

Окончание табл. 1

End of table 1

Группа васкулитов Vasculitis Group		Нозологическая форма Nosological form
Васкулиты с поражением Vasculitis with lesion	сосудов различного калибра vessels of various calibers	Болезнь Бехчета. Behçet's disease. Синдром Когана Cogan syndrome
	одного органа single organ	Кожный лейкоцитокластический васкулит. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Кожный артериит. Cutaneous arteritis. Первичный васкулит центральной нервной системы. Primary central nervous system vasculitis. Изолированный аортит. Isolated aortitis. Другие формы васкулита Other forms of vasculitis
Васкулиты Vasculitis	ассоциированные с системными заболеваниями associated with systemic diseases	Волчаночный васкулит. Lupus vasculitis. Ревматоидный васкулит. Rheumatoid vasculitis. Васкулит при саркоидозе. Sarcoidosis-associated vasculitis. Васкулит при других системных заболеваниях Vasculitis in other systemic diseases
	с установленной этиологией with established etiology	Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с гепатитом С. Hepatitis C-associated cryoglobulinemic vasculitis. Васкулит, ассоциированный с гепатитом В. Hepatitis B-associated vasculitis. Сифилис-ассоциированный аортит. Syphilitic aortitis. Лекарственно-индуцированный иммунокомплексный васкулит. Drug-induced immunocomplex vasculitis. Лекарственно-индуцированный антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулит. Drug-induced antineutrophil cytoplasmic antibodies vasculitis. Васкулит, ассоциированный со злокачественными новообразованиями. Vasculitis associated with malignancies. Другие формы васкулита Other forms of vasculitis

Группу АНЦА-АВ составляет 3 нозологии: гранулематоз с полиангиитом (ГПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), микроскопический полиангиит (МПА), которые ассоциируются с наличием антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). На основании реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) АНЦА подразделяют:

- на типичные формы, к которым относят перинуклеарные (п-АНЦА) с образованием антител к миелопероксидазе и цитоплазматические (ц-АНЦА) с антителами к протеиназе-3 (ПР3-АНЦА),
- и атипичные формы, клиническая значимость последних в настоящее время уточняется [2].

Средний возраст манифестации для АНЦА-АВ составляет 50 лет, при этом среди всех васкулитов соотношение мужчин и женщин для «типичной» возрастной группы составляет примерно 1 : 1 [3]. Отмечены этни-

ческие различия в заболеваемости АНЦА-васкулитами. Так, по данным литературы, распространенность МПА выше в азиатских странах, в частности в Японии и Китае [4, 5]. И напротив, заболеваемость ГПА высока в Северной Европе и низкая в странах Азии [6, 7]. Эпидемиологические особенности АНЦА-васкулитов представлены в табл. 2.

Поражение лор-органов при васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

«Визитной карточкой» АНЦА-АВ является поражение верхних дыхательных путей, особенно ЛОР-органов, которое встречается у 70–100 % больных. Полость носа и околоносовые пазухи — наиболее частая локализация патологического процесса в области головы и шеи (85–100 % случаев), тогда как

Таблица 2. Эпидемиологические особенности васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА)

Table 2. Epidemiological characteristics of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis (ANCA)

Особенность васкулита Vasculitis characteristics	Гранулематоз с полиангиитом Granulomatosis with polyangiitis	Микроскопический полиангиит Microscopic polyangiitis	Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis
Распространенность, случаев на 1 млн населения Prevalence, cases per 1 million population	2,3–146,0	9,0–9,4	2,0–22,3
Возраст манифестации, лет Manifestation age, years	45–65	55–75	38–54
Соотношение случаев, мужчины/ женщины Case ratio, men/women	1 : 1	1 : 1	1 : 1
Частота встречаемости, %: Frequency of occurrence, %:			
– PR3-АНЦА – PR3-ANCA	65–75	20–30	<5
– МПО-АНЦА – MPO-ANCA	20–30	55–65	30–40
– АНЦА – ANCA	5	5–10	55–65

Примечание. PR3 – протеиназа 3, МПО – миелопероксидаза.

Note. PR3 – proteinase 3, MPO – myeloperoxidase.

поражение уха встречается реже (19–61 %). При ЭГПА поражение головы и шеи может наблюдаться в 48–96 % случаев уже в дебюте заболевания. Поражение органов головы и шеи при МПА встречается реже – у 20–30 % пациентов [8].

Нередко заболевание манифестирует с поражения ЛОР-аппарата, но может проявляться только его поражением, без других признаков системного заболевания. В таких случаях постановка диагноза становится трудной задачей, так как заболевания верхних дыхательных путей крайне распространены во всех возрастных группах. Особенности АНЦА-АВ в детской популяции – это более высокая заболеваемость среди девочек, риск развития подскладочного стеноза гортани в 5 раз выше, чем у взрослых, часты случаи седловидной деформации носа [9–11].

Основные ЛОР-проявления АНЦА-АВ можно разделить на несколько групп: синоназальные, отолгические, трахеобронхиальные, поражение ротовой полости и другие.

Синоназальные проявления

Наиболее частым ЛОР-проявлением АНЦА-АВ является поражение синоназального отдела, наблюдаемое у 60–85 % пациентов [12]. Один из первых признаков – заложенность носа в сочетании с гипо- или аносмией, когда возникает отек слизистой оболочки. Гнойные выделения из носа, связанные с ростом

золотистого стафилококка или синегнойной палочки, могут вызвать какосмию (обонятельную дизестезию). Избыточный синтез слезы и ее постоянное течение может быть признаком поражения носослезного протока и слезного мешка в результате гранулематозного поражения, инфекции или сдавления, вызванного воспалением слизистой оболочки.

Во время активного патологического процесса слизистая оболочка носа покрывается диффузной коркой с кровоизлияниями и гнойными выделениями, что приводит к заложенности носа, причем симптомы, о которых сообщают пациенты, варьируют от легких до очень тяжелых [12]. Наиболее распространенный очаг активности заболевания – передняя часть носовой перегородки, где сходятся все сосуды септального хряща; здесь начинается перфорация перегородки и распространяется по всему хрящу. Также могут быть задействованы другие структуры носа, например носовые раковины. При эндоскопическом исследовании слизистая оболочка носа может казаться гранулирующей, с кровянистыми подслизистыми участками или изъязвлениями. На поздних стадиях могут наблюдаться синехии. В дальнейшем воспаление и деструкция носового хряща могут привести к типичной седловидной деформации носа. Поражение околоносовых пазух также очень распространено и может быть диагностировано с помощью компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии.

У пациентов с МПА поражение области головы и шеи встречается реже. В исследовании J. Wojciechowska и соавт. [13], сравнивающем пациентов с ГПА и МПА, наиболее частым проявлением со стороны ЛОР-органов в обеих группах был хронический риносинусит, за которым следовали носовые кровотечения и гнойные выделения из носа.

Значительная часть пациентов с ЭГПА страдает от ЛОР-симптомов, обычно проявляющихся в виде аллергического ринита и хронического риносинусита с полипами или без них [14]. При ЭГПА описаны случаи пансинусита (80 %), полипов носа (50 %) и корок в носу (36 %). Хронический риносинусит при ЭГПА выявляется в 14,2 % случаев, он характеризуется двусторонними полипами носа с выраженной эозинофильной инфильтрацией ткани и хроническим рецидивирующим течением почти в трети случаев, несмотря на проводимое лечение [15].

Отологические проявления

Среди патологии головы и шеи поражения органа слуха при АНЦА-АВ распространены и встречаются у 20–70 % пациентов [12]. Наиболее часто поражается среднее ухо (23–70 %), что нередко приводит к потере

слуха, особенно при ГПА. К другим распространенным симптомам относятся шум в ушах, оталгия, заложенность или выделения из уха и головокружение [16, 17]. Потеря слуха может быть кондуктивной, нейросенсорной или смешанной. Наличие выпота или грануляций в среднем ухе вызывают кондуктивную тугоухость, в то время как точные механизмы нейросенсорной тугоухости неясны. Была выдвинута гипотеза, что васкулитное воспаление внутреннего уха может быть причиной нейросенсорной глухоты [18]. Большинство пациентов является PR3-АНЦА-положительными, хотя есть данные о высокой частоте ЛОР-симптомов у пациентов с MPO-АНЦА-положительным ГПА, что чаще отличается от классического фенотипа МПА легким течением и редким вовлечением почек [19, 20].

При отоскопическом исследовании обнаруживают серозный выпот в среднем ухе, перфорация барабанной перепонки. Аудиометрический паттерн описан как типично плоский с нарушением воздушно-костной проводимости [12]. На КТ-снимках височной кости обычно выявляются тени в мягких тканях и затемнение в среднем ухе и сосцевидном отростке, а разрушение кости может наблюдаться в области сосцевидных отростков [12].

Таблица 3. Диагностические критерии среднего отита с васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (адаптировано из [12, 21])

Table 3. Diagnostic criteria for otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (adapted from [12, 21])

Диагностическое правило Diagnostic rule	Основные критерии Main criteria
<p>A. Наличие по крайней мере одного из следующих клинических симптомов</p> <p>A. Having at least one of the following clinical symptoms</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Труднолечимый средний отит с выпотом или грануляциями, устойчивый к антибактериальной терапии и установке тимпаностомической трубки. • Intractable otitis media with effusion or granulation resistant to antibiotic therapy and tympanostomy tube placement. • Прогрессирующая кондуктивная тугоухость • Progressive conductive hearing loss
<p>B. Наличие по крайней мере одной из следующих ситуаций</p> <p>B. Having at least one of the following situations</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее диагностирован АНЦА-васкулит. • The ANCA-vasculitis was previously diagnosed. • Положительный анализ крови на MPO- или PR3-АНЦА. • Positive blood test for MPO- or PR3-ANCA. • Гистологическая картина, соответствующая АНЦА-васкулиту с наличием некротизирующего васкулита мелких сосудов с гранулематозным воспалением или без него. • Histological pattern consistent with ANCA vasculitis with the presence of necrotizing small vessel vasculitis with or without granulomatous inflammation. • По крайней мере один из следующих сопутствующих признаков/симптомов: • At least one of the following associated signs/symptoms: <ul style="list-style-type: none"> a) поражение верхних дыхательных путей, a) damage to the upper respiratory tract, b) паралич лицевого нерва, b) facial nerve paralysis, c) гипертрофический пахименингит c) hypertrophic pachymeningitis, d) множественная мононевропатия, d) multiple mononeuropathy, e) временное уменьшение симптомов при назначении 0,5–1 мг/кг преднизолона, рецидив при отмене глюкокортикоидов e) temporary reduction of symptoms under administration of 0.5–1 mg/kg prednisone, relapse with glucocorticoid withdrawal

Окончание табл. 3
End of table 3

Диагностическое правило Diagnostic rule	Основные критерии Main criteria
С. Дифференциальный диагноз C. Differential diagnosis	Наружный отит, холестеатома, холестериновая гранулема, эозинофильный средний отит, остеомиелит основания черепа, новообразования, средний отит или воспаление внутреннего уха, связанные с аутоиммунными заболеваниями или васкулитами, отличными от АНЦА-АВ Otitis externa, cholesteatoma, cholesterol granuloma, eosinophilic otitis media, skull base osteomyelitis, neoplasms, otitis media or inflammation of the inner ear associated with autoimmune diseases or vasculitis other than ANCA-AV
Диагностическое правило: диагностируется, если выполняются критерии А, В, С. Diagnostic rule: is diagnosed if criteria A, B, C are met	

Примечание. PR3-АНЦА — антитела к протеиназе 3, МПО — антитела к миелопероксидазе, АНЦА-АВ — васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами.

Note. PR3-ANCA — antibodies to proteinase 3, MPO — antibodies to myeloperoxidase, ANCA-AV — vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies.

При ЭГПА также часто отмечаются потеря слуха и выпот в среднем ухе. Типично проявление гранулематозного отита с хроническими густыми выделениями, который приводит к кондуктивной тугоухости в сочетании с хроническим поражением околоносовых пазух, эозинофилией и бронхиальной астмой [22].

Реже локализованный АНЦА-АВ проявляется только отолгическими симптомами, без признаков поражения других органов, что объединено в понятии «средний отит с АНЦА-АВ», клинические критерии которого приведены в табл. 3 [12, 21]. Начальный симптом — это потеря слуха, сопровождается отореей, шумом в ушах и головокружением. Пахименингит или паралич лицевого нерва могут осложнить течение «среднего отита с АНЦА-АВ». Несмотря на лечение, необратимая глухота развивается у 3,5–7,2 % пациентов [21].

Трахеобронхиальные проявления

Поражение крупных дыхательных путей менее распространено среди проявлений АНЦА-АВ [12]. Наиболее частый тип трахеобронхиального стеноза — это подъязычный стеноз, частота которого, по оценкам, составляет у взрослых пациентов с ГПА 16–23 %, в то время как при ЭГПА он встречается редко [12, 23]. Поражение крупных дыхательных путей — одно из наиболее распространенных проявлений поражения ЛОР-органов у детей [24]. Подъязычный стеноз определяется как сужение дыхательных путей между голосовыми связками и нижней частью перстневидного хряща [25, 26]. Поражение голосовой щели и надгортанника могут возникать реже, однако это приводит к многоуровневому стенозу дыхательных путей [26, 27]. Стеноз может также распространяться на дистальные отделы трахеи и бронхов, включая язвенный трахеобронхит с воспалительными псевдоопухолями или без них [28, 29].

Подъязычный стеноз в отличие от трахеобронхиального чаще встречается у лиц женского пола и младше 26–40 лет [12, 24]. Патогенез подъязычного стеноза при ГПА остается неясным, но чаще выявляется ассоциация васкулита с активным воспалением на фоне имеющегося ларингофарингеального рефлюкса и механических воздействий, которые связаны с турбулентным подъязычным воздушным потоком, что может стимулировать гиперактивную реакцию заживления с формированием фиброзного рубцевания и стеноза [30].

Подчелюстной стеноз, вероятно, постепенно усиливается, позволяя пациенту регулировать свой режим дыхания до тех пор, пока не будет достигнут критический стеноз [30]. Некоторые пациенты сообщают об «астматических» приступах за много лет до постановки диагноза. При подъязычном стенозе симптомы развиваются также постепенно, сопровождаясь сначала неспецифическим кашлем, охриплостью и болью в горле, одышкой, иногда кровохарканьем с последующим появлением стридора, одышки при физической нагрузке при достижении критической точки стеноза [31].

Обструкция дыхательных путей может быть обусловлена корочками, густой мокротой с образованием слизистых пробок [12, 31]. Поражение голосовых связок, как правило, связано с вовлечением перстнечерпаловидного сустава. Патологический процесс в подчелюстной области чаще ассоциирован с негативностью по АНЦА, наличием эндобронхиальной, ЛОР-пато-логии (в том числе деструктивной синоназальной патологии), конституциональных симптомов с редким вовлечением нервной системы и почек [12]. Наличие стенозов любого уровня с респираторными симптомами должно быть основанием для скринингового обследования на АНЦА-АВ [31].

При постановке дифференциального диагноза стеноза гортани на разных уровнях должны быть исключены

опухолевые и инфекционные заболевания, врожденные и идиопатические стенозы, другие системные васкулиты, в том числе рецидивирующий полихондрит.

Поражение полости рта

Поражение полости рта при АНЦА-АВ выявляется в дебюте заболевания у 2 % пациентов и далее развивается у 5–10 % [32]. Поражение полости рта протекает с изъязвлениями, некрозом с инфильтратами, богатыми нейтрофилами, или хроническим гранулематозным локализованным процессом, медленно приводящим к разрушению слизистой оболочки и костей полости рта. При осмотре описываются изъязвления слизистой оболочки неба и языка, длительно незаживающие афты ротовой полости.

В редких случаях встречаются специфические поражения десен, известные как «клубничный гингивит», когда имеется экзофитный отек десен красновато-фиолетового цвета с точечными кровоизлияниями, напоминающими клубнику [33, 34]. Описаны случаи гранулематозного поражения слизистой оболочки полости рта при ЭГПА [35].

Дифференциальный диагноз язв слизистой оболочки полости рта должен включать саркоидоз, болезнь Крона, инфекции (микобактериоз, лейшманиоз и микозы), злоупотребление наркотическими средствами. При АНЦА-АВ и других гранулематозных инфекционных заболеваниях перфорация неба возникает чрезвычайно редко.

Опухолевидные проявления

Псевдоопухоли часто встречаются при АНЦА-АВ. Они характеризуются появлением парафарингеальных, околоушных, подчелюстных, паратрахеальных объемных образований, поражением синоназальных и верхнечелюстных пазух [12]. Как правило, формирование опухолевидных образований наблюдается на ранней стадии заболевания и ассоциировано с наличием ПРЗ-АНЦА и системными проявлениями васкулита. Псевдоопухоль в ЛОР-области может сопровождаться вторичными невротиями черепных нервов, деструкцией костной ткани.

Необходима гистологическая верификация заболевания при наличии псевдоопухоли ЛОР-области. Следует выполнить несколько биопсий большого (>5 мм) размера у края воспаленной области для повышения диагностической значимости биопсии [12, 36]. Редко выявляются типичные некротизирующие гранулемы

с гигантскими клетками и нейтрофильным васкулитом [37]. Обычно описываются неспецифические признаки, такие как острое или хроническое воспаление в большинстве биоптатов ЛОР-области, области головы и шеи, что затрудняет постановку диагноза АНЦА-АВ [38]. Так, классическая триада васкулита при ГПА наблюдается лишь в 16 % случаев, 2 признака (васкулит и гранулемы) – в 21 %, а васкулит и некроз – в 23 % случаев. Интраназальная биопсия является наиболее распространенным способом подтверждения диагноза при ГПА и ЭГПА, но имеет ограниченную ценность при МПА [38].

Не рекомендуется выполнять биопсию среднего уха или сосцевидной области, учитывая техническую сложность получения биоптата и высокую частоту неубедительных гистологических результатов [39]. При ЭГПА в дебюте заболевания трудно отличить хронический риносинусит от воспаления, связанного с васкулитом. В гистологических образцах, взятых из носа, обычно обнаруживается диффузная эозинофильная инфильтрация ткани, как при полипозе носа эозинофильного типа. Только в 10 % образцов выявляется некротизирующий васкулит или эозинофильная гранулема. Диагностический результат может быть повышен до 50 %, если провести гистологическое исследование глубоких биоптатов или хирургических образцов ткани пазух носа [40].

Заключение

АНЦА-АВ – это системные некротизирующие гранулематозные васкулиты, поражающие преимущественно сосуды мелкого калибра. Характерной чертой данной нозологии является поражение ЛОР-органов, что нередко становится основным клиническим проявлением заболевания. Пациенты, получающие глюкокортикоиды, циклофосфамид, ритуксимаб и другое лечение АНЦА-АВ, подвергаются значительной иммуносупрессии в течение длительного времени, что увеличивает риск развития инфекционных осложнений. Клиническую сложность вызывает дифференциальная диагностика обострения АНЦА-АВ с преимущественным поражением верхних дыхательных путей от инфекции. В некоторых исследованиях выдвигается предположение, что инфекционный процесс может спровоцировать обострение АНЦА-АВ, индуцируя экспрессию антигенов АНЦА (ПРЗ и МПО) на поверхности циркулирующих нейтрофилов с дегрануляцией клеток, высвобождением кислородных радикалов и повреждением сосудов.

1. Шостак Н.А., Клименко А.А. Системные васкулиты: новое в классификации, диагностике и лечении. Клинист 2015;9(2):8–12. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-2-8-12 Shostak N.A., Klimenko A.A. Systemic vasculitis: new in classification, diagnosis and treatment. Klinitsist = The Clinician 2015;9(2):8–12. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-2-8-12
2. Новикова А.В., Правдюк Н.Г., Шмидт Е.И. и др. Гранулематоз с полиангиитом: оптимальные возможности быстрой диагностики в многопрофильном стационаре. Клинист 2022;16(4):45–55. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K673 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
3. Kitching A.R., Anders H.J., Basu N. et al. ANCA-associated vasculitis. Nat Rev Dis Primers 2020;6(1):71. DOI: 10.1038/s41572-020-0204-y
4. Liu L.J., Chen M., Yu F. et al. Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2008;47(5):708–12. DOI: 10.1093/rheumatology/ken079
5. Watts R.A., Scott D.G., Jayne D.R. et al. Renal vasculitis in Japan and the UK – are there differences in epidemiology and clinical phenotype? Nephrol Dial Transplant 2008;23(12):3928–31. DOI: 10.1093/ndt/gfn354
6. Watts R.A., Gonzalez-Gay M.A., Lane S.E. et al. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. Ann Rheum Dis 2001;60(2):170–2. DOI: 10.1136/ard.60.2.170
7. O'Donnell J.L., Stevanovic V.R., Frampton C. et al. Wegener's granulomatosis in New Zealand: evidence for a latitude-dependent incidence gradient. Intern Med J 2007;37(4):242–6. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2006.01297.x
8. Hartl D.M., Aidan P., Brugière O. et al. Wegener's granulomatosis presenting as a recurrence of chronic otitis media. Am J Otolaryngol 1998;19(1):54–60. DOI: 10.1016/s0196-0709(98)90067-9
9. Cotch M.F., Hoffman G.S., Yerg D.E. et al. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. Arthritis Rheum 1996;39(1):87–92. DOI: 10.1002/art.1780390112
10. Koldingsnes W., Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. Arthritis Rheum 2000;43(11):2481–7. DOI: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2481::AID-ANR15>3.0.CO;2-6
11. Puteliene B., Aleksyniene V., Kasparaviciene J. Vaiku Vegerio granulomatoze [Wegener's granulomatosis in childhood]. Medicina (Kaunas) 2003;39(5):494–7.
12. Wasserman I., Chari D.A., Gray S.T. et al. Ear, nose, and throat manifestations of vasculitis and other systemic autoimmune diseases: otologic, sinus, and airway. Rheum Dis Clin North Am 2023;49(3):633–45. DOI: 10.1016/j.rdc.2023.03.012
13. Wojciechowska J., Krajewski W., Krajewski P., Kręćicki T. Granulomatosis with polyangiitis in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. Clin Exp Otorhinolaryngol 2016;9(1):8–13. DOI: 10.21053/ceo.2016.9.1.8
14. White J., Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. Autoimmun Rev 2023;22(1):103219. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103219
15. Suzuki M., Nakazono A., Morita S. et al. Comparison of clinical characteristics of the nasal manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) and eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS). Allergol Int 2021;70(1):143–4. DOI: 10.1016/j.alit.2020.05.009
16. Martinez Del Pero M., Walsh M., Luqmani R. et al. Long-term damage to the ENT system in Wegener's granulomatosis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2011;268(5):733–9. DOI: 10.1007/s00405-010-1421-x
17. Girasoli L., Cazzador D., Padoan R. et al. Update on vertigo in autoimmune disorders, from diagnosis to treatment. J Immunol Res 2018;2018:5072582. DOI: 10.1155/2018/5072582
18. Nogaki T., Keskin N., Azuma T. et al. Quantitative assessment of vestibular otopathology in granulomatosis with polyangiitis: a temporal bone study. Laryngoscope Invest Otolaryngol 2018;3:473–7. DOI: 10.1002/lio2.182
19. Ono N., Niuro H., Ueda A. et al. Characteristics of MPO-ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis: a retrospective multi-center study in Japan. Rheumatol Int 2015;35(3):555–9. DOI: 10.1007/s00296-014-3106-z
20. Seccia V., Fortunato S., Cristofani-Mencacci L. et al. Focus on audiologic impairment in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Laryngoscope 2016;126(12):2792–7. DOI: 10.1002/lary.25964
21. Schirmer J.H., Wright M.N., Herrmann K. et al. Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-positive granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) is a clinically distinct subset of ANCA-associated vasculitis: a retrospective analysis of 315 patients from a German vasculitis referral center. Arthritis Rheumatol 2016;68(12):2953–63. DOI: 10.1002/art.39786
22. Harabuchi Y., Kishibe K., Tateyama K. et al. Clinical characteristics, the diagnostic criteria and management recommendation of otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV) proposed by Japan Otolological Society. Auris Nasus Larynx 2021;48(1):2–14. DOI: 10.1016/j.anl.2020.07.004
23. Seccia V., Cristofani-Mencacci L., Dallon I. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and laryngeal involvement: Review of the literature and a cross-sectional prospective experience. J Laryngol Otol 2018;132(7):619–23. DOI: 10.1017/S0022215118000737
24. Martinez Del Pero M., Jayne D., Chaudhry A. et al. Long-term outcome of airway stenosis in granulomatosis with polyangiitis (Wegener Granulomatosis): An observational study. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014;140(11):1038–44. DOI: 10.1001/jamaoto.2014.2430
25. Jordan N.P., Verma H., Siddiqui A. et al. Morbidity and mortality associated with subglottic laryngotracheal stenosis in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): a single-centre experience in the United Kingdom. J Laryngol Otol 2014;128(9):831–7. DOI: 10.1017/S0022215114001650
26. Quinn K.A., Gelbard A., Sibley C. et al. Subglottic stenosis and endobronchial disease in granulomatosis with polyangiitis. Rheumatology (Oxford) 2019;58(12):2203–11. DOI: 10.1093/rheumatology/kez217
27. Guardiani E., Moghaddas H.S., Lesser J. et al. Multilevel airway stenosis in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Am J Otolaryngol 2015;36(3):361–3. DOI: 10.1016/j.amjoto.2014.12.010
28. Terrier B., Dechartres A., Girard C. et al. Granulomatosis with polyangiitis: Endoscopic management of tracheobronchial stenosis: Results from a multicentre experience. Rheumatology (Oxford) 2015;54(10):1852–7. DOI: 10.1093/rheumatology/kev129
29. Rottem M., Fauci A.S., Hallahan C.W. et al. Wegener granulomatosis in children and adolescents: clinical presentation and outcome. J Pediatr 1993;122(1):26–31. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)83482-1
30. Alam D.S., Rahul S., Raj S. et al. Upper airway manifestations of granulomatosis with polyangiitis. Cleve Clin J Med 2012;79(Suppl 3):16–21. DOI: 10.3949/ccjm.79.s3.04
31. Marroquín-Fabián E., Ruiz N., Mena-Zúñiga J. et al. Frequency, treatment, evolution, and factors associated with the presence of tracheobronchial stenoses in granulomatosis with polyangiitis.

- Retrospective analysis of a case series from a single respiratory referral center. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(4):714–9. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.005
32. Trimarchi M., Sinico R.A., Teggi R. et al. Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Autoimmun Rev* 2013;12(4):501–5. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.08.010
 33. Hernández G., Serrano C., Porras L. et al. Strawberry-like gingival tumor as the first clinical sign of Wegener's granulomatosis. *J Periodontol* 2008;79(7):1297–303. DOI: 10.1902/jop.2008.070572
 34. Hanisch M., Fröhlich L.F., Kleinheinz J. Gingival hyperplasia as first sign of recurrence of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): case report and review of the literature. *BMC Oral Health* 2016;17(1):33. DOI: 10.1186/s12903-016-0262-4
 35. Lin L., Yu R., Zheng L. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis presenting with oral granuloma as the initial symptom: a case report. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:842137. DOI: 10.3389/fmed.2022.842137
 36. Coates M.L., Martinez Del Pero M. Updates in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis for the ENT surgeon. *Clin Otolaryngol* 2020;45(3):316–26. DOI: 10.1111/coa.13524
 37. Greco A., Marinelli C., Fusconi M. et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016;29(2):151–9. DOI: 10.1177/0394632015617063
 38. Pendolino A.L., Unadkat S., Zhang H. et al. The role of surgery in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides affecting the nose and sinuses: a systematic review. *SAGE Open Med* 2020;8:205031212093673. DOI: 10.1177/2050312120936731
 39. Devaney K.O., Travis W.D., Hoffman G. et al. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol* 1990;14(6):555–64. DOI: 10.1097/00000478-199006000-00006
 40. Vega Villanueva K.L., Espinoza L.R. Eosinophilic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2020;22(1):5. DOI: 10.1007/s11926-020-0881-2

Вклад авторов

A.A. Клименко: редактирование статьи, утверждение финального варианта статьи;
T.K. Логинова: дизайн статьи, написание текста;
Ю.М. Саакян, В.И. Петрикова, Д.Ю. Андрияшкина: поиск и анализ литературы для статьи.

Authors' contributions

A.A. Klimenko: editing of the article, approval of the final version of the article;
T.K. Loginova: article design, text writing;
Yu.M. Sahakyan, V.I. Petrikova, D.Yu. Andriyashkina: search and analysis of literature for the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.A. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
T.K. Логинова / T.K. Loginova: <https://orcid.org/0000-0002-5582-7094>
Ю.М. Саакян / Yu.M. Sahakyan: <https://orcid.org/0000-0002-0457-8921>
В.И. Петрикова / V.I. Petrikova: <https://orcid.org/0009-0001-1256-8889>
Д.Ю. Андрияшкина / D.Yu. Andriyashkina: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>

Конфликт интересов. A.A. Клименко является заместителем главного редактора журнала «Клиницист» с 2023 г., но к решению о публикации статьи не имеет отношения. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of interest. A.A. Klimenko has been the deputy editor-in-chief of the Clinician magazine since 2023, but is not related to the decision to publish the article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 17.08.2024. Принята в печать: 22.08.2024. Опубликовано онлайн: 31.08.2024.

Article submitted: 17.08.2024. Accepted for publication: 22.08.2024. Published online: 31.08.2024.