

## ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ У РЕБЕНКА С СОПУТСТВУЮЩИМ АСПЕРГИЛЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

М. А. Бородин<sup>1,2\*</sup>, Д. Б. Исмаилова<sup>3</sup>, С. Х. Испулаева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова Российской академии наук, Россия, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> КГП на ПХВ «Детская городская клиническая больница № 2» Управления ОЗ г. Алматы, Казахстан, Алматы

*\*Корреспондирующий автор*

### Аннотация

Гранулематоз с полиангиитом, ранее известный как гранулематоз Вегенера – аутоиммунные антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ассоциированный системный васкулит с прогрессирующим течением. Гранулематоз с полиангиитом остается одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных системных васкулитов, частота которого растет среди детей. В статье приведен обзор современной литературы, посвященной гранулематозу с полиангиитом, включающий в себя вопросы этиологии, патогенеза, клинических проявлений и диагностики, которая в настоящий момент времени нуждается в актуализации и систематизации во избежание врачебных ошибок. В статье также представлен случай генерализованной формы гранулематоза с полиангиитом у ребенка 12 лет, с поражением верхних дыхательных путей, легких, почек; который отражает трудности диагностики гранулематоза при наличии сопутствующей патологии. На клиническом примере обсуждается важность ранней комплексной оценки состояния органов и систем для назначения адекватной своевременной терапии во избежание необратимых осложнений при гранулематозе с полиангиитом.

**Ключевые слова:** *ребенок пубертатного возраста, гранулематоз с полиангиитом, васкулит, аспергиллезная пневмония, хроническая болезнь почек, антинейтрофильные цитоплазматические антитела.*

### Введение

Гранулематоз с полиангиитом (далее – ГПА), ранее известный как гранулематоз Вегенера – это системный иммунологически опосредованный васкулит, характеризующийся развитием гранулематозного воспаления и некротизирующего васкулита мелких сосудов с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, легких, почек. Для данного заболевания характерно наличие антинейтрофильных цитоплазматических антител (далее – ANCA) [1].

Гранулематоз с полиангиитом остается одним из самых тяжелых и прогностически не-

благоприятных системных васкулитов [2]. Наиболее часто заболевание диагностируется у людей в возрасте 64-75 лет с распространенностью от 24 до 157 случаев на 1 миллион жителей [3]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа больных с ГПА среди детского населения, чаще болеют девочки, с дебютом заболевания в возрасте 11,7 лет с медианой задержки постановки диагноза 4,2 месяца [4]. Подобный длительный диагностический поиск, по мнению авторов, связан с относительной неосведомленностью персонала поликлинического звена и педиатров о существовании ГПА, ростом забо-

леваемости у детей, наличием сопутствующей патологии и многообразием клинических проявлений. Требуется оптимизировать диагностику ГПА у детей для сокращения времени, необходимого для постановки диагноза, потому что это имеет определяющее значение в скорости развития тяжелых осложнений болезни.

Целью данной работы является актуализация информации о гранулематозе с полиангиитом с привлечением внимания к новым диагностическим критериям и особенностям подтверждения диагноза у детей.

Этиология и патогенез. Этиология гранулематоза с полиангиитом изучена недостаточно. Считается, что развитие заболевания связано с наличием генетической предрасположенности и имеющимся в организме триггерным очагом инфекции: бактериальной, вирусной или грибковой. Дефектные иммунорегуляторные реакции на воздействия окружающей среды, такие как инфекции или аутоантигены, приводят к избыточной продукции провоспалительных цитокинов Th1, Th17, TNF- $\alpha$  и IFN $\gamma$  (интерлейкина 17, интерлейкина 1, фактор некроза опухолей и гамма-интерферона), что, в свою очередь, может привести к развитию воспалительного гранулематозного поражения сосудов за счет продукции антинейтрофильных антител ANCA [5]. ANCA активирует нейтрофилы – это усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелию и вызывает дегрануляцию с повреждением эндотелиальных клеток, что приводит к некрозу сосудистой стенки, окклюзии просвета и формированию гранул в стенках сосудов. [6; 7]. В качестве генетической составляющей этиопатогенеза ГПА принято рассматривать дефектный аллель альфа-1-антитрипсина, мутации в гене цитотоксического белка 4 (CTLA-4), мутации гена протеиназы-3 (далее – PRTN 3) и другие [5]. Инфекционными триггерами могут послужить контаминация *Staphylococcus aureus*, грибковое поражение, вирус гепатита С (далее – HCV), цитомегаловирус (далее – CMV), вирус Эпштейна-Барра (далее – EBV) и парвовирус [5].

Клиническая картина. Для системного генерализованного ГПА характерна триада: поражение ЛОР-органов (носоглотки, околоносовых пазух, уха, гортани), легких и почек [8]. Описывают варианты с поражением верхних дыхательных путей и легких, легких и почек, реже – изолированный вариант с поражением только легких. Поражение верхних дыхательных путей встречается в 87 % наблюдений, как правило, в дебюте болезни, при выявленной стадии – в 90-94 % случаев. Поражение легких наблюдается в 69 % случаев, почек – в 48 % [8]. В верхних дыхательных путях развиваются воспаление, носовые кровотечения, изъязвление носовой перегородки и формирование седловидной формы носа. Классическим отоларингологическим проявлением ГПА является ANCA-индуцированный средний отит [9], который не отвечает на терапию антибиотиками и быстро прогрессирует к развитию тугоухости. Задержки в диагностике и начале терапии отрицательно влияют на прогноз тугоухости. Поэтому важно начать лечение до того, как в среднем и внутреннем ухе произойдут необратимые изменения.

Около 1/3 больных имеют так называемую «обезглавленную» форму заболевания, при которой нет поражения носоглотки. При такой форме в легких возникают округлые образования, одиночные или множественные, с деструкцией ткани и образованием полостей по типу абсцессов, с кровотечениями; также может развиваться геморрагический плеврит [10]. Довольно часто изменения в легких сочетаются с поражением почек, где развивается диффузный иммунный серповидно-некротизирующий гломерулонефрит [9], со временем переходящий в склерозирующую форму – ХБП и терминальную почечную недостаточность. Именно поражение почек определяет течение и прогноз заболевания, которое в отсутствие своевременной диагностики и адекватного лечения часто заканчивается летальным исходом. Остальные проявления ГПА представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Основные проявления ГПА

| Органы и системы               | Клинические проявления                                                        |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Общие неспецифические симптомы | Общее недомогание, миалгия, артралгия, анорексия, потеря веса и субфебрилитет |

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кожа                                         | Лейкоцитокластический васкулит, пурпура, кожные язвы и гангрена                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ротовая полость                              | Язвы в полости рта, гранулематозные поражения полости рта, гиперплазия десен с малиновым оттенком, дисфагия                                                                                                                                                                                     |
| Глаза                                        | Эписклерит, склерит, конъюнктивит, кератит, увеит, васкулит сетчатки, артериальный или венозный тромбоз сетчатки, кровоизлияния в сетчатку, нечеткость зрения, слепота, экзофтальм и гранулематозные массы глазницы, эпифора                                                                    |
| Носовая полость и околоносовые пазухи        | Стойкие и рецидивирующие выделения из носа, кровянистые выделения из носа, носовое кровотечение, образование корок, изъязвление слизистой оболочки, гранулематозные поражения носа, воспаление придаточных пазух, региональная болезненность                                                    |
| Уши                                          | Нейросенсорная тугоухость и кондуктивная тугоухость                                                                                                                                                                                                                                             |
| Верхние дыхательные пути                     | Субглотический стеноз, стеноз трахеи                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Нижние дыхательные пути                      | Кашель, одышка, стридор, хрипы, обструкция дыхательных путей, легочные гранулемы, кавитирующие поражения легких, плеврит, гидроторакс, легочные инфильтраты, легочное кровотечение, альвеолярный капиллярит и дыхательная недостаточность                                                       |
| Сердечно-сосудистая система                  | Васкулит мелких сосудов, окклюзионное заболевание сосудов, перикардит, гидроперикард, кардиомиопатия, приобретенные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность                                                                                                        |
| Желудочно-кишечные тракт                     | Последствия васкулита мезентериальных сосудов: острый живот на фоне перитонита или ишемии кишечника                                                                                                                                                                                             |
| Почки                                        | Диффузный иммунный серповидно-некротизирующий гломерулонефрит, гематурия, протеинурия, клеточные цилиндры при цитологическом исследовании мочи, нарушение функции почек, проявляющееся острым повреждением почек, хронической болезнью почек или терминальной стадией почечной недостаточности. |
| Центральная и периферическая нервные системы | Головная боль, менингит, судороги, нарушения мозгового кровообращения, поражения спинного мозга, паралич черепно-мозговых нервов, сенсорная или моторная периферическая невропатия, множественный мононевроит, нейросенсорная тугоухость                                                        |
| Опорно-двигательная система                  | Воспалительный эрозивный или деформирующий артрит, артралгия, миалгия                                                                                                                                                                                                                           |

Источник: [10]

Диагностика. В 2010 г. на Международном конгрессе ревматологов были предложены диагностические критерии ГПА, которые име-

ли более высокую чувствительность, чем предшествующие критерии Американской коллегии ревматологов от 1990 г (Таблица 2).

**Таблица 2.** Диагностические критерии ГПА

| Критерии                               | Определение                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Патоморфология                      | Гранулематозное воспаление в стенке артерии, периваскулярной или экстраваскулярной зоне                                                                                                                                                         |
| 2. Поражение верхних дыхательных путей | 1. Хроническое гнойное или геморрагическое воспаление полости носа, носовые кровотечения, корки, гранулемы<br>2. Перфорация носовой перегородки, седловидная деформация носа<br>3. Хронический или рецидивирующий синусит (64,4 % случаев) [6]. |

|                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3. Поражение гортани, трахеи и бронхов                                 | Подглоточный, трахеальный или бронхиальный стеноз (16,9 % случаев) [6]                                                                                                                                                                                                                            |
| 4. Поражение легких                                                    | Узлы, полости или фиксированные инфильтраты по данным рентгенологического или КТ-обследования                                                                                                                                                                                                     |
| 5. ANCA                                                                | Наличие ANCA по данным иммунофлюоресцентного исследования или ИФА (MPO/pANCA/cANCA)                                                                                                                                                                                                               |
| 6. Поражение почек                                                     | 1. Протеинурия $> 0,3$ г / сут. или альбумин / креатинин $> 30$ ммоль / мг в утренней порции мочи<br>2. Гематурия или число эритроцитов $> 5$ клеток в поле зрения<br>3. Снижение клубочковой фильтрации по формуле Шварца $< 50$ % от нормы<br>4. Некротизирующий рауси-иммунный гломерулонефрит |
| Диагноз ГПА устанавливают при наличии по меньшей мере 3 из 6 критериев |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Источник: [10]

В 2022 году Американская коллегия ревматологов (далее – ACR) и Европейский альянс ассоциаций ревматологов (далее – EULAR) опубликовали обновленные критерии классифика-

ции гранулематоза с полиангиитом, которые обладали более высокой диагностической точностью (Таблица 3).

**Таблица 3.** Критерии классификации гранулематоза с полиангиитом

| Критерии                                                                                                                                                     | Баллы |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Клинические критерии</b>                                                                                                                                  |       |
| Назальные симптомы: кровянистые выделения, язвы, корочки, застой, закупорка носовых ходов или дефект/перфорация носовой перегородки                          | +3    |
| Поражение хрящевых структур (воспаление хрящей носа или уха, хриплый голос или стридор, поражение эндобронхиальных хрящей или седловидная деформация носа)   | +2    |
| Кондуктивная или сенсоневральная тугоухость                                                                                                                  | +1    |
| <b>Лабораторные критерии, данные визуализации и биопсии</b>                                                                                                  |       |
| Положительный тест на цитоплазматический тип антинейтрофильных цитоплазматических антител (с ANCA) или антитела к протеиназе-3 (антиPR-3) (66 % случаев) [6] | +5    |
| Узловые, объемные образования в легких или полости на снимках органов грудной клетки                                                                         | +2    |
| Гранулема, экстравазкулярное гранулематозное воспаление или гигантские клетки в биопсии                                                                      | +2    |
| Воспаление, уплотнение или выпот в носовых/околоносовых пазухах, или мастоидит на снимках                                                                    | +1    |
| Пауцииммунный гломерулонефрит по данным биопсии                                                                                                              | +1    |
| Положительный тест на перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA) или антитела к миелопероксидазе (анти-MPO)                        | -1    |
| Содержание эозинофилов в крови $> 1 \times 10^9 / \text{л}$                                                                                                  | -4    |
| При выявлении критерия из десяти приведенных, следует суммировать баллы. Для классификации гранулематоза с полиангиитом сумма должна быть $\geq 5$ .         |       |

Источник: [10]

Авторы рекомендуют использовать обновленные критерии 2022 года, поскольку именно они помогают дифференцировать ГПА от других системных васкулитов и правильно подобрать терапию.

Для подтверждения диагноза ГПА также необходимо учесть клиническую картину заболевания, провести комплексное клинико-инструментальное обследование, лабораторную диагностику, а по возможности – морфологиче-

ский анализ биопсийного материала из легких и почек, который является «золотым стандартом» диагностики [11].

Среди инструментальных методов исследования применяются рентгенография, компьютерная томография (далее – КТ) легких, а также магнитно-резонансная ангиография для точного определения локализации патологического процесса. Спирометрия, плетизмография и изучение диффузионной способности легких используются для выявления субклинических проявлений заболевания. Более 59 % пациентов имеют obstructивный тип нарушений функции внешнего дыхания, в то время как у 30-40 % выявляется рестриктивный тип нарушений. Бронхоскопия и анализ бронхоальвеолярного лаважа являются неотъемлемыми методами для подтверждения альвеологеморрагического синдрома [12].

Рентгенологические изменения в легких встречаются в 95 % наблюдений, а в дебюте болезни – в 45 % случаев. В легких выявляются солитарные или множественные, иногда «летучие» инфильтраты, имеющие склонность к образованию полостей до 2-5 см в диаметре по типу фибринозно-гнойной пневмонии с некрозом, могут иметь место геморрагические инфаркты. В части наблюдений встречаются мелкоочаговые участки затемнения на фоне усиления легочного рисунка за счет интерстициальной ткани. При КТ в легких определяются множественные, реже – одиночные очаги, диаметром 2-4 см, в большинстве наблюдений двусторонние. Таких очагов может быть до 10, они имеют округлую и овальную форму, могут быть хорошо или плохо очерчены, никогда не обызвествляются, имеют тенденцию к образованию полостей, не имеют предпочтительной локализации. Наличие участков консолидации и/или участков типа «матового стекла» является еще одним признаком ГПА: такие участки могут располагаться изолированно от описанных образований и представляют собой зоны кровоизлияний. Рентгенологические признаки патологии легких в 65 % случаев сочетаются с клиническими проявлениями [13].

При проведении клинического анализа крови можно выявить нормохромную анемию, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ. В биохимическом анализе крови наблюдаются увеличение С-реактивного белка,

изменения содержания креатинина и почечных ферментов. Общий анализ мочи может выявить патологию функции почек. Иммунологическое исследование с ANCA в сыворотке крови подтверждает диагноз ГПА [14; 15].

Оценка активности васкулита проводится на основании индекса клинической активности (далее – BVAS), адаптированного для ГПА в 2001 г. (далее – BVAS / WEG) и модифицированного в 2003 г. (далее – BVAS2003) [12]. При этом учитываются признаки, обусловленные васкулитом, присутствующие во время осмотра, а также появившиеся и прогрессирующие в течение последнего месяца до исследования. В зависимости от активности процесса выделяются следующие фазы заболевания: ремиссия, частичная ремиссия, низкая (персистирующая) активность, неактивная фаза, большое и малое обострение, рефрактерное течение болезни. Персистенция активности ГПА BVAS / WEG определяется наличием клинического проявления и отсутствием его ухудшения в течение 28 суток с момента предыдущего осмотра больного. Кроме того, используется кумулятивный индекс васкулитного повреждения, под которым понимают наличие у больного необратимых изменений органов и систем, развитие которых совпадает с началом воспалительных изменений в стенке сосудов и обусловлено ими [3].

Дифференциальную диагностику при ГПА осуществляют с заболеваниями, сопровождающимися легочно-почечным синдромом, такими как микроскопический полиангиит, синдром Чарджа – Стросса, синдром Гудпасчера, геморрагическим васкулитом, системной красной волчанкой, стрептококковой пневмонией с гломерулонефритом, лимфоматоидным гранулематозом, лимфомой, опухолями, системными микозами, ВИЧ-инфекцией, саркоидозом, туберкулезом, проказой. Особенно сложно проводить дифференциальную диагностику в случае локализованных форм ГПА с поражением только легких [12].

Клинический случай. Приводим результаты собственного наблюдения, которые отражают сложность в диагностике ГПА у конкретного пациента с имеющейся сопутствующей патологией – аспергиллезной пневмонией легких.

Пациентка Г. 12 лет, поступила в кардиоревматологическое отделение детской городской клинической больницы № 2 г. Алматы с

диагнозом: Системный васкулит (пульмонит, нефрит), двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение, ДН II-III степени; для дальнейшего диагностического поиска причин васкулита и лечения пневмонии.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на непродуктивный преимущественно ночной кашель, осиплость голоса, повышение температуры тела (субфебрилитет), общую слабость и снижение аппетита.

Анамнез жизни. Со слов матери живут на съемной квартире с повышенной влажностью, на оконной раме обилие плесени.

Анамнез заболевания. Дебют заболевания с конца июня 2023г, когда отмечались продуктивный кашель с прожилками крови, осиплость голоса, субфебрильная температура, снижение массы тела и потеря аппетита. Пациентка обращалась за помощью в поликлинику и долгое время амбулаторно принимала антибиотики (с подозрением на бактериальную инфекцию) с незначительным эффектом.

14.07.2023 проведена КТ ОГК, в ходе которой обнаружены признаки хронического бронхита, диффузное поражение паренхимы обоих легких, множественными инфильтративными изменениями с КТ-картиной, соответствующей метастатическому поражению. В тот же день в связи с предположением о наличии онкологического процесса, пациентке проведена КТ ОМТ: КТ-признаки кистозно-солидного образования, возможно исходящего из правого яичника; киста левого яичника; выпот в малом тазу. По мнению авторов, неправильная интерпретация результатов рентгенологических исследований на данном этапе с акцентом только на возможном метастатическом поражении легких привела к неверному диагностическому поиску, в результате чего длительное время рассматривалось наличие онкологического процесса.

01.08.2023 г. поступила в отделение онкологии / гематологии Научного центра педиатрии и детской хирургии г. Алматы (далее – НЦПДХ) для дальнейшей диагностики и лечения. По результатам биохимического определения креатинина наблюдалось повышение показателя до 248.2 мкмоль / л (СКФ = 29.4 мл / мин / 1,73 м2). По данным ОАМ в моче обнаружены неизмененные эритроциты в большом количестве, белок до 1 г / сут. Консультирована нефрологом:

острое почечное поражение, 2 стадия, ренальная форма.

07.08.2023 г. повторно проводилась компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием: обнаружена двусторонняя деструктивная плевропневмония. Подозрение на туберкулез легких, грибковую пневмонию, метастатическое поражение. Двусторонний плевральный выпот.

Для верификации диагноза 08.08.2023 г. было проведено исследование мокроты на кислотоустойчивые бактерии (микобактерии) и тестирование G-Xpert / RIF, оба с отрицательным результатом – туберкулез был исключен. На этапе госпитализации по результатам клинико-лабораторных и инструментальных данных онкологическая патология исключена.

Пациентка проконсультирована инфекционистом, установившим предварительный диагноз: деструктивная двусторонняя пневмония, дыхательная недостаточность 2 степени, тяжелая форма. 15.08.2023 г. по результатам консилиума врачей было принято решение о переводе пациентки в профильное отделение для верификации диагноза – гемосидероз? синдром Гудпасчера? и подбора терапии.

16.08.2023 г. пациентка поступила в отделение пульмонологии НЦПДХ. Сохранялась сниженная скорость клубочковой фильтрации (37.8 мл / мин / 1,73 м2), нарастали признаки дыхательной недостаточности – снижение сатурации до 86-90 % без дотации кислорода. На фоне оксигенотерапии уровень сатурации повышался до 95-97 %. Значительное повышение СОЭ до 55 мм / час, С-реактивный белок: 125,7 мг/л. Ряд лабораторных исследований подтверждал наличие у пациентки активного воспалительного процесса. Дополнительных инструментальных методов анализа пациентке не проводилось. Получала антибактериальную терапию меропенемом, бисептолом; внутривенно вводили преднизолон (30 мг/мл), ингаляционно – беродуал.

18.09.2023 г. в связи с отсутствием эффекта от лечения ребенок переводится в областную детскую клиническую больницу Алматинской области, где находилась по 04.10.2023 г. с диагнозом: системный васкулит (пульмонит, нефрит). Двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение, ДН 2-3 степени. Основополагающими исследованиями в поста-

новке диагноза стали определение IgG к грибам рода *Aspergillus* (аспергиллез) в сыворотке крови ИФА-методом. Анализ от 23.08.2023 г. оказался положительным. Это позволило частично объяснить КТ-картину поражения легких (04.09.2023 г.): очагово-инфильтративные изменения с обеих сторон с нечеткими контурами с сохранением воздушности бронхов, двусторонние полости деструктивного характера; выпот в плевральной полости справа. По мнению авторов, подобные изменения в легких связаны с наличием у пациентки самой тяжелой формы аспергиллеза легких – опухолеподобной, для которой характерно образование деструктивных полостей. Это и являлось диагностическим затруднением на этапах прошлых госпитализаций, потому что рентгенологические признаки данного грибкового поражения схожи с онкологическим процессом в легких.

На фоне сохраняющегося поражения почек (18.08.2023 г. СКФ = 31.6 мл / мин / 1,73м<sup>2</sup>) и наличия выраженных неспецифических симптомов системного поражения (длительный стойкий фебрилитет, снижение массы тела, аппетита, наличия полисерозитов) требовалась верификация системного васкулита. 29.08.2023 г. в сыворотке крови методом иммунохемилюменисценции обнаружены антинейтрофильные цитоплазматические антитела IgG с ANCA к протеиназе-3 и миелопероксидазе. Полученные данные подтверждали наличие системного васкулита, который был вынесен в диагноз. Однако он не был верифицирован как гранулематоз с полиангиитом. На данном этапе, по мнению авторов, возможно было установить диагноз ГПА по международным критериям, учитывая наличие у пациентки в анамнезе поражение верхних дыхательных путей (осиплость голоса), ANCA, поражение почек и легких, бронхов.

На госпитальном этапе пациентка продолжала получать антибактериальную терапию: меропенем (1000 мг / 3 р.д. / 8 дн), левофлоксацин (400 мг / 2 р.д. / 3 дн), кометад (1000000 ЕД / 2 р.д. / однократно) и метрид (100 мл / 2 р.д. / однократно) – что объясняется наличием у пациентки сопутствующего бактериального поражения (прокальцитонин от 18.08.2023 повышен – 0,32 нг / мл), в бактериальном посеве из зева – *Klebsiella oxytoca*, в мокроте – *Streptococcus pneumoniae* (мультирезистентные). В каче-

стве терапии грибковой пневмонии пациентка получала флунол. Для терапии васкулита использовали глюкокортикостероиды: метипред (пульс-терапия 1000 мг – 3 дня, затем 48 мг – 12 дней перорально). На фоне терапии состояние ребенка стабилизировалось, кашель купировался, симптомы интоксикации купировались. Сатурация удерживалась в пределах 92-96 % без оксигенации.

04.10.2023 г. пациентка поступила в кардиоревматологическое отделение детской городской клинической больницы №2.

Объективно. Состояние тяжелое за счет основного заболевания, выраженные симптомы интоксикации, ДН II. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски, частота сердечных сокращений – 89 уд / мин, артериальное давление – 120/80 мм рт.ст., тоны сердца ясные, ритмичные. При аускультации дыхание жесткое, ослаблено в нижних долях правого легкого, хрипов нет, частота дыхания – 25 в минуту, сатурация 97 %.

ОАК от 05.10.2023: эритроциты –  $4,12 \cdot 10^{12}$ , гемоглобин – 115 г / л, лейкоциты –  $16,06 \cdot 10^9$ , тромбоциты –  $484 \cdot 10^9$ , нейтрофилы – 70.7 %, лимфоциты – 22.2 %, моноциты – 6.7 %, эозинофилы – 0,2 %, базофилы – 0,2 %, СОЭ – 31мм/ч. У пациентки наблюдался лейкоцитоз с нейтрофилезом, ускоренное СОЭ, что продолжало свидетельствовать об активном воспалительном процессе. ОАМ от 05.10.2023: цвет – бледно-желтый, прозрачная, удельный вес – 1011, лейкоциты – 3 в п/з, эритроциты измененные – 12 в п/з, рН – 6, слизь+++, белок – 0.33г/л. Заключение: микрогематурия, незначительная протеинурия (до 1,0 г), гипостенурия.

КТ легких от 05.10.23 г.: картина воспалительно-деструктивных изменений паренхимы легких. Двусторонняя полисегментарная абсцедирующая пневмония. Подобная КТ-картина с наличием деструктивных изменений на всех рентгенологических исследованиях вызывала определенные сложности в диагностике, так как она характерна как для опухолеподобной формы аспергиллеза легких, так и для гранулематоза с полиангиитом. Клиническая картина и дыхательная недостаточность предрасполагали к акцентированию внимания на грибковой пневмонии, скрывая наличие системного васкулита.

Рентгенография легких от 19.10.23 г.:

двусторонняя полисегментарная пневмония. Правосторонний плеврит.

Повторный анализ на IgG к аспергиллезу от 21.10.23 г. оказался положительным. Креатинин от 05.10.23 – 97,6 мкмоль / л, СКФ – 74,8 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>. С учетом снижения СКФ более 3 месяцев у ребенка выставлен диагноз ХБП 3А стадии.

Таким образом, из 6 международных критериев гранулематоза с полиангиитом у пациентки 4 положительных (критерии 2010 года): поражение верхних дыхательных путей с бронхо-обструктивным синдромом; поражение легких – множественные инфильтраты с полостями деструкции; поражение почек; ANCA – положительно. Согласно обновленным критериям ACR / EULAR, 2022, суммарное количество баллов (8 баллов) также позволяет подтвердить наличие у пациентки гранулематоза с полиангиитом: поражение хрящевых структур (охриплость голоса; + 2 балла), положительный тест на с ANCA (+5 баллов), объемно-полостные образования в легких (+2 балла), положительный на тест на антитела к миелопероксидазе (-1 балл).

Был выставлен клинический диагноз: АНЦА-ассоциированный васкулит. Гранулематоз с полиангиитом. Генерализованная форма, подострое течение, активность 3 степени с системными проявлениями (лихорадка, потеря массы тела), с поражением легких (деструктивное поражение), почек (нефритический синдром, ХБП 3А). Иммунопозитивность по с ANCA – 1:80. Сопутствующее заболевание: аспергиллезная пневмония, дыхательная недостаточность II.

### Выводы

В данном клиническом случае диагноз был выставлен только после развития серьезных осложнений: дыхательной недостаточности и хронической болезни почек, которая определяет тяжесть заболевания и его прогноз. Данная работа демонстрирует многообразие клинических проявлений гранулематоза с полиангиитом в дебюте и трудности диагностического поиска при наличии сопутствующих патологий со сходными инструментальными проявлениями. Необходимо актуализация информации о гранулематозе с полиангиитом во всех педиатрических медицинских учреждениях, что предположительно, поможет сократить медиану задержки

постановки диагноза и избежать необратимых системных осложнений заболевания.

### Список источников

1. Comarmond C., Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment // *Autoimmunity Reviews*. – 2014. – Vol. 13(11). – P. 1121-1125. – DOI: 10.1016/j.autrev.2014.08.017.
2. Лопатина И. А., Моисеев С. В., Мезенцева М. В. Цитокиновый профиль у больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера). Обзор литературы // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. – 2018. – Т. 2. – № 1-2. – С. 113-117.
3. Чучалин А. Г. Респираторная медицина: руководство в 3 т. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Литтеппа, 2017. – Т. 2. – 544 с.
4. Bohm M., Gonzalez Fernandez M. I., Ozen S. et al. Clinical features of childhood granulomatosis with polyangiitis (wegener's granulomatosis). *Pediatr Rheumatology*. – 2014. – Vol. 12. – Article No. 18. – DOI: <https://doi.org/10.1186/1546-0096-12-18>.
5. Garlapati P., Qurie A. Granulomatosis with Polyangiitis. In: StatPearls [Электронный ресурс] // StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). – 2022. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557827/> (дата обращения: 24.12.2023).
6. Cartin-Ceba R., Peikert T., Specks U. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis // *Current Rheumatology Reports*. – 2012. – Vol. 14(6). – P. 481-493.
7. Guillevin L., Mahr A. Wegener's granulomatosis // *Orphanet encyclopedia*. – 2004. – P. 1-5.
8. Lie J. T. Wegener's granulomatosis: histological documentation of common and uncommon manifestations in 216 patients // *Vasa*. – 1997. – Vol. 26(4). – P. 261-270.
9. Greco A., Marinelli C., Fusconi M., Macri G. F., Gallo A., De Virgilio A., Zambetti G., de Vincentiis M. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. – 2016. – Vol. 29(2). – P. 151-159. – DOI: 10.1177/0394632015617063.
10. José R. J., Dilworth J. P et al. Wegener's granulomatosis with multiple pulmonary nodules – diagnostic difficulties // *JRSM Short Re-*

ports. – 2010. – Vol. 1(4). – P. 34-36.

11. Martinez F., Chung J. H. et al. Common and uncommon manifestations of Wegener granulomatosis at chest CT: radiologic-pathologic correlation // *Radiographics*. – 2012. – Vol. 32(1). – P. 51-69. – DOI: 10.1148/rg.321115060.

12. Черняев А. Л., Березовский Ю. С., Войтковская К. С., Михалева Л. М., Самсонова М. В. Диагностика гранулематоза Вегенера у пациента 14 лет // *Архив патологии*. – 2013. – № 75(3). – С. 40-47.

13. Труфанов Г. Е., Митусова Г. М. Лучевая диагностика заболеваний и повреждений органов грудной полости / В кн.: Труфанов Г. Е., Митусова Г. М., ред. Атлас рентгено-компьютерногомографических изображений: Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – С. 197-256.

14. Wiik A. Clinical and pathophysiological significance of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in vasculitis syndromes // *Modern Rheumatology*. – 2009. – Vol. 19(6). – P. 590-599. – DOI: 10.1007/s10165-009-0219-4.

15. Cabral D. A., Uribe A. G. et al. ARChiVe (A Registry for Childhood Vasculitis: e-entry) Investigators Network. Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood // *Arthritis Rheum*. – 2009. – Vol. 60(11). – P. 3413-3424. – DOI: 10.1002/art.24876.

## References

1. Comarmond, C., Cacoub, P. (2014). Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmunity Reviews*, 13(11), 1121-1125, DOI: 10.1016/j.autrev.2014.08.017.

2. Lopatina, I. A., Moiseev, S. V., Mezentseva, M. V. (2018). Citokinovyj profil' u bol'nyh granulematozom s poliangiitom (Vegenera). *Obzor literatury. Russian Medical Journal. Medical Review*, 2(1-2), 113-117 (In Russian).

3. Chuchalin, A. G. (2017). *Respiratornaya medicina*. Litterra, Moscow, Vol. 2, 544 p. (In Russian).

4. Bohm, M., Gonzalez Fernandez, M. I., Ozen, S. et al. (2014). Clinical features of childhood granulomatosis with polyangiitis (wegener's granulomatosis). *Pediatr Rheumatology*, 12, 18, DOI: <https://doi.org/10.1186/1546-0096-12-18>.

5. Garlapati, P., Qurie, A. (2022). Granulomatosis with Polyangiitis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). Retrieved Decem-

ber 24, 2023, from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557827/>.

6. Cartin-Ceba, R., Peikert, T., Specks, U. (2012). Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Current Rheumatology Reports*, 14(6), 481-493.

7. Guillevin L. Mahr A. (2004). Wegener's granulomatosis. *Orphanet encyclopedia*, 1-5.

8. Lie, J. T. (1997). Wegener's granulomatosis: histological documentation of common and uncommon manifestations in 216 patients. *Vasa*, 26 (4), 261-270.

9. Greco, A., Marinelli, C., Fusconi, M., Macri, G. F., Gallo, A., De Virgilio, A., Zambetti, G., de Vincentiis, M. (2016). Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 29(2), 151-9, DOI: 10.1177/0394632015617063.

10. José, R. J., Dilworth, J. P., et al. (2010). Wegener's granulomatosis with multiple pulmonary nodules – diagnostic difficulties. *JRSM Short Reports*, 1 (4), 34-36.

11. Martinez, F., Chung, J. H. et al. (2012). Common and uncommon manifestations of Wegener granulomatosis at chest CT: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 32(1), 51-69, DOI: 10.1148/rg.321115060.

12. Chernyaev, A. L., Berezovskiy, Yu. S., Voytkovskaya, K. S., Mikhaileva, L. M., Samsonova, M. V. (2013). Diagnostika granulematoza Vegenera u pacienta 14 let. *Archives of Pathology*, 75(3), 40-47 (In Russian).

13. Turfanov, G. E., Mitusova, G. M. (2008). Radiological diagnosis of diseases and injuries of the chest organs Luchevaya diagnostika zabolevanij i povrezhdenij organov grudnoj polosti. *Atlas of X-ray Computed Tomography Images: A Guide for Physicians*. ELBI-SPb, St. Petersburg, 197-256 (In Russian).

14. Wiik, A. (2009). Clinical and pathophysiological significance of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in vasculitis syndromes. *Modern Rheumatology*, 19(6), 590-599, DOI: 10.1007/s10165-009-0219-4.

15. Cabral, D. A., Uribe A. G. et al. (2009). ARChiVe (A Registry for Childhood Vasculitis: e-entry) Investigators Network. Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood. *Arthritis Rheum*, 60(11), 3413-3424, DOI: 10.1002/art.24876.

## ӨКПЕ АСПЕРГИЛЛЕЗІМЕН СЫРҚАТТАНҒАН БАЛАДАҒЫ ПОЛИАНГИИТТІ ГРАНУЛЕМАТОЗДЫ ДИАГНОСТИКАЛАУДЫҢ ҚИЫНДЫҚТАРЫ

**М. А. Бородин<sup>1,2\*</sup>, Д. Б. Исмаилова<sup>3</sup>, С. Х. Испулаева<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>«В. А. Алмазов атындағы «Ұлттық медициналық зерттеу орталығы» Федералдық мемлекеттік бюджеттік мекемесі, РФ Денсаулық сақтау министрлігі, Ресей, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>И.М. Сеченов атындағы Ресей ғылым академиясының эволюциялық физиология және биохимия институты Федералдық мемлекеттік бюджеттік мекемесі, Ресей, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>«№ 2 Қалалық балалар ауруханасы» ШЖҚ МКК, Алматы қаласының Қоғамдық ДС басқармасы, Қазақстан, Алматы

*\*Корреспондент автор*

### Андатпа

Бұрын Вегенер гранулематозы деген атаумен белгілі полиангиитті гранулематоз – аутоиммунды антинейтрофилді цитоплазмалық антиденелер, жүйелі васкулитпен ассоциирленген, прогрессивті ағымға ие. Полиангитті гранулематоз ең ауыр және болжамы қолайсыз жүйелі васкулиттердің бірі және оның жиілігі балалар арасында артып келеді. Мақалада полиангитті гранулематоз бойынша заманауи әдебиеттерге шолу келтірілген, бұл шолу аурудың этиологиясы, патогенезі, клиникалық көріністері, сондай ақ дәрігерлік қателіктерді болдырмау үшін қазіргі уақытта жаңартуды және жүйелендіруді талап ететін диагностиканың мәселелерін қамтиды. Сонымен қатар мақалада жоғарғы тыныс жолдарының, өкпенің, бүйректің зақымдануы бар полиангиитті гранулематоздың жайылған түрі анықталған 12 жасар баланың жағдайы келтірілген, бұл жағдай ілеспелі патологиямен жүрген гранулематозды диагностикалаудың қиындықтарын анық көрсетеді. Клиникалық мысалда ПАГ-дың қайтымсыз асқынуларының алдын алу үшін дер кезінде дұрыс емді тағайындау мақсатында органдар мен жүйелердің жағдайын ертерек кешенді бағалаудың маңыздылығы талқыланады.

**Түйінді сөздер:** *жыныстық жетілу кезіндегі бала, полиангиитті гранулематоз, Вегенер гранулематозы, васкулит, аспергиллезді пневмония, бүйректің созылмалы ауруы, антинейтрофилді цитоплазмалық антиденелер.*

## DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS IN A CHILD WITH CONCOMITANT PULMONARY ASPERGILLOSIS

**M. A. Borodin<sup>1,2\*</sup>, D. B. Ismailova<sup>3,4</sup>, S. H. Ispulaeva<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratov St, St. Petersburg 197341, Russia

<sup>2</sup>Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Russia, St. Petersburg

<sup>3</sup>Of RSE on PVC «Children's city clinical hospital No. 2», department of Public Health Almaty city, Kazakhstan, Almaty

*\*Corresponding author*

### Abstract

Granulomatosis with polyangiitis, formerly known as Wegener's granulomatosis, is an autoimmune antineutrophil cytoplasmic antibodies – associated systemic vasculitis with a progressive course. Granulomatosis with polyangiitis remains one of the most severe and prognostically unfavorable systemic vasculitides, the frequency of which is increasing among children. This article provides a review of contemporary literature on granulomatosis with polyangiitis, covering issues of etiology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis, which currently requires updating and systematization to avoid medical er-

rors. The article also presents a case of generalized granulomatosis with polyangiitis in a 12-year-old child with involvement of the upper respiratory tract, lungs, and kidneys, reflecting the diagnostic challenges of granulomatosis in the presence of concomitant pathology. The clinical example discusses the importance of early comprehensive assessment of organ and system conditions for prescribing adequate timely therapy to prevent irreversible complications in granulomatosis with polyangiitis.

**Keywords:** *adolescent, granulomatosis with polyangiitis, vasculitis, aspergillosis pneumonia, chronic kidney disease, antineutrophil cytoplasmic antibodies.*

### АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

**Бородин Максим Андреевич** – Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің «В. А. Алмазов атындағы Ұлттық медициналық зерттеу орталығы» федералды мемлекеттік бюджеттік мекемесінің 4 курс, емдеу факультетінің студенті, Ресей, Санкт-Петербург; e-mail: borodin934912@gmail.com; ORCID: 0009-0004-9905-7345; телефон: +77057095097.

**Исмаилова Дина Базараловна** – медицина ғылымдарының кандидаты, жоғары санатты педиатр, Алматы қаласы Қоғамдық денсаулық басқармасының № 2 Балалар қалалық клиникалық ауруханасы; e-mail: dinazake@mail.ru; ORCID: 0009-0006-6605-2710.

**Испулаева Светлана Халитовна** – медицина ғылымдарының кандидаты, жоғары санатты педиатр, Алматы қаласы Қоғамдық денсаулық басқармасының № 2 Балалар қалалық клиникалық ауруханасы; e-mail: spMaximka228@yandex.com; ORCID: 0009-0009-6401-9265.

### ОБ АВТОРАХ

**Бородин Максим Андреевич** – студент лечебного факультета, 4 курса Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Санкт-Петербург; e-mail: borodin934912@gmail.com; ORCID: 0009-0004-9905-7345; телефон: +77057095097.

**Исмаилова Дина Базараловна** – кандидат медицинских наук, педиатр высшей категории, Детская городская клиническая больница № 2 Управления общественного здоровья города Алматы; e-mail: dinazake@mail.ru; ORCID: 0009-0006-6605-2710.

**Испулаева Светлана Халитовна** – кандидат медицинских наук, педиатр высшей категории, Детская городская клиническая больница № 2 Управления общественного здоровья города Алматы; e-mail: spMaximka228@yandex.com; ORCID: 0009-0009-6401-9265.

### ABOUT AUTHORS

**Borodin Maxim Andreevich** – 4<sup>th</sup>-year student of the Faculty of Medicine of the Federal State Budgetary Institution «V. A. Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health Russian Federation, Russia, Saint Petersburg; e-mail: borodin934912@gmail.com; ORCID: 0009-0004-9905-7345; phone: + 77057095097.

**Ismailova Dina Bazaralovna** – Candidate of Medical Sciences, pediatrician of the highest category, Children's City Clinical Hospital No. 2 of the Department of Public Health of Almaty; e-mail: dinazake@mail.ru; ORCID: 0009-0006-6605-2710.

**Ispulaeva Svetlana Khalitovna** – Candidate of Medical Sciences, pediatrician of the highest category, Children's City Clinical Hospital No. 2 of the Department of Public Health of Almaty; e-mail: spMaximka228@yandex.com; ORCID: 0009-0009-6401-9265.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

**Финансирование.** Отсутствует.

**Статья поступила:** 23.01.2024

**Принята к публикации:** 10.06.2024.

УДК: 616.831-004.4  
МРНТИ: 76.29.49

DOI: 10.24412/2790-1289-2024-2-57-66

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ

М. М. Лепесова<sup>1,2</sup>, А. А. Исабекова<sup>\*1,2</sup>, Д. А. Кудербаева<sup>1</sup>, Б. А. Оразалиев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

<sup>2</sup> КГП на ПХВ «Детская городская клиническая больница №2»

Управления общественного здравоохранения города Алматы, Казахстан, Алматы

*\*Корреспондирующий автор*

### Аннотация

Туберозный склероз – генетическое заболевание из группы факоматозов, характеризующееся поражениями кожи, нервной системы и внутренних органов, связанными с нарушением пролиферации, миграции и дифференцировки клеток нейроглии.

При туберозном склерозе часто поражаются различные органы, а лечение впервые диагностированных случаев туберозного склероза обычно является мультидисциплинарным, что создает проблему для комплексного клинического ведения пациентов с туберозным склерозом. Традиционно терапия туберозного склероза в основном состоит из хирургического лечения и симптоматической поддерживающей терапии. Однако в последние годы предложена концепция прецизионной медицины и все большее внимание уделяется молекулярной таргетной терапии.

В статье описан редкий случай генетически детерминированного полисистемного заболевания – туберозного склероза (болезнь Бурневилля-Прингла). Правильная и своевременная диагностика туберозного склероза имеет основополагающее значение, поэтому в статье подробно изложены современные эпидемиологические данные, генетические и клинические критерии диагностики заболевания и лечение. На примере истории болезни пациента с туберозным склерозом проанализированы особенности течения заболевания в детском возрасте.

В представленном клиническом примере демонстрируется классическая симптоматика ТС и рекомендации.

**Ключевые слова:** детская неврология, генетические заболевания, туберозный склероз.

### Введение

Туберозный склероз (далее – ТС) – ауто-сомно доминантное генетически мультисистемное заболевание, манифестирующее преимущественно в детском возрасте и проявляющееся образованием в различных органах и тканях доброкачественных новообразований (гамартозы) [1].

Типы туберозного склероза:

Первый тип: TSC1 - 9q34 (кодирует гамартин);

Второй тип: TSC2 - 16p13 (кодирует туберин);

Третий тип: TSC3 - 11q23 (дополнительный локусН).