ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ПАЦИЕНТКИ С АНЦА-СИСТЕМНЫМ ВАСКУЛИТОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Лаврищева Ю. В.¹, Калединова Я. С.², Яковенко А. А.³,
Артемьев И. А.¹

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

²Федеральное государственное бюджетное военное образовательное
учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия
имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика
И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лаврищева Юлия Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: lavrischeva@gmail.com

Статья поступила в редакцию 27.02.2020
и принята к печати 04.06.2020.

Резюме

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением, васкулитом с поражением сосудов малого и среднего калибра и очаговым некротизирующим гломерулонефритом. Частым и одним из самых грозных осложнений является поражение почек, которое в большом количестве случаев приводит к полной потере функции органа и переходом на заместительную почечную терапию. С учетом редкой встречаемости данного заболевания в клинической работе практикующих врачей и их низкой осведомленности об этой патологии, часто возникают проблемы с диагностикой и лечением пациентов с ГПА. Из-за разнообразия и неспецифического характера клинических проявлений заболевания может возникнуть задержка в диагностике. Представленный случай иллюстрирует проявления ГПА в виде тяжелого поражения верхних дыхательных путей и почек, диагностика которого была затруднена ввиду редкости заболевания и полиорганности патологии. В данной статье представлен клинический случай тяжелого течения быстро прогрессирующего гломерулонефрита у пациентки с АНЦА-системным васкулитом, приведен краткий обзор литературы. Несмотря на адекватную терапию, заболевание прогрессировало в основном за счет ухудшения функции почек, что в дальнейшем привело к полной потере функции почек и переходу на лечение хроническим гемодиализом.

Ключевые слова: гемодиализ, гранулематоз с полиангиитом, клиническое наблюдение, макрогематурия, ритуксимаб, хроническая болезнь почек, циклофосфан.

Для цитирования: Лаврищева Ю.В., Калединова Я.С., Яковенко А.А. и др. Тяжелое течение быстро прогрессирующего гломерулонефрита у пациентки с АНЦА-системным васкулитом: обзор литературы и клинический случай. Трансляционная медицина. 2020; 7(3): 55-62. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-55-62.

SEVERE COURSE OF QUICKLY PROGRESSING GLOMERULONEPHRITIS IN A PATIENT WITH ANTSA-ASSOCIATED VASCULITIS: REVIEW AND CASE REPORT

Lavrishcheva Iu. V.¹, Kaledinova Y. S.², Yakovenko A. A.³, Artemev I. A.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Federal state budgetary military educational institution of higher education «Military Medical Academy named after S. M. Kirov» of the Ministry of defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

³ Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lavrishcheva Iuliia V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: lavrishaeva@gmail.com

Received 27 February 2020; accepted
04 June 2020.

Abstract

Granulomatosis with polyangiitis is characterized by necrotizing granulomatous inflammation, vasculitis with vascular lesions of small and medium caliber and focal necrotizing glomerulonephritis. A frequent and one of the most formidable complications is kidney damage, which in a large number of cases leads to a complete loss of organ function and a switch to renal replacement therapy. Given the rare occurrence of this disease in the clinical work of practitioners, and their low awareness of this pathology, problems often arise with the diagnosis and treatment of patients with HPA. Due to the diversity and non-specific nature of the manifestations of the disease, a delay in diagnosis may occur. The presented case illustrates the manifestations of granulomatosis with polyangiitis in the form of severe damage to the upper respiratory tract and kidneys, the diagnosis of which was difficult due to the rarity of the disease and the multiple organ pathology. This article presents a clinical case of severe progression of rapidly progressive glomerulonephritis in a patient with ANCA-associated vasculitis, a brief review of the literature is given. Despite adequate therapy, the disease progressed mainly due to deterioration of renal function, which subsequently led to a complete loss of kidney function and the transition to treatment with chronic hemodialysis.

Key words: chronic kidney disease, clinical observation, cyclophosphamide, granulomatosis with polyangiitis, hemodialysis, macrohematuria, rituximab.

For citation: Lavrishcheva Iu. V., Kaledinova Y. S., Yakovenko A. A., et al. Severe course of quickly progressing glomerulonephritis in a patient with ANTSA-associated vasculitis: review and case report. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7(3): 55-62. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-55-62.

Список сокращений: АНЦА — анти-нейтрофильные цитоплазматические антитела, АНЦА-СВ — АНЦА-системный васкулит, ГК — глюкокортикоиды, ГКС — глюкокортикостероиды, ГПА — гранулематоз с полиангиитом, ММФ — микофенолата мофетил, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МТ — метотрексат, пАНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе, РТМ — ритуксимаб, цАНЦА — антинейтрофиль-

ные цитоплазматические антитела к протеиназе-3, ЦФ — циклофосфан.

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), ранее известный как гранулематоз Вегенера, представляет собой мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся триадой: некротическое гранулематозное воспаление, вовлекающее верхние дыхательные пути (носовая полость, носоглотка и пазухи) и/или легкие; некротический васкулит, поражающий сосуды малого и среднего ка-

либров (капилляры, венулы, артериолы и артерии), наиболее заметно в легких и верхних дыхательных путях, но также поражающий и другие участки; и почечная недостаточность [1, 2].

В 1939 году F.Wegener детально описал синдром, включающий язвенно-некротические поражения верхних дыхательных путей и кожи, быстро прогрессирующий гломерулонефрит. Гранулематоз с полиангиитом может быть диагностирован в любом возрасте, но чаще в 40–65 лет. Очень редко выявляется в детском возрасте [3]. Считается, что заболевание одинаково часто встречается у мужчин и женщин. В Европе ГПА несколько чаще выявляется у мужчин, чем у женщин 1,5:1 [4].

Этиология АНЦА-системных васкулитов (АНЦА-СВ) остается неизвестной. Обсуждается роль различных средовых факторов, например вирусов, бактерий (в частности, при ГПА носительство в полости носа *Staphylococcus aureus*, продуцирующего суперантигены), кремнийсодержащих органических соединений, древесной пыли и других, у лиц, генетически предрасположенных к патологическим иммунным реакциям [2, 3]. Выявлены локусы SEMA6A и HLA-DP как значимые факторы риска для развития ГПА, что подтверждает роль иммуногенетических факторов в развитии ГПА [5]. Важнейшим звеном патогенеза ГПА являются процессы, связанные с синтезом антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). АНЦА — это гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь с протеиназой-3 (эта разновидность антител выявляется при ГПА чаще) и миелопероксидазой [6, 7]. Полагают, что следствием этого процесса становится генерализованный деструктивный (некротизирующий) васкулит. В последние годы активнее изучают возможный вклад в развитие АНЦА-СВ иммунных комплексов и клеточных цитотоксических реакций. В 1994 году СНСС (Chapel Hill Consensus Conference) были предложены названия и определения наиболее распространенных форм васкулита, а также их деление по размеру пораженных кровеносных сосудов. В дальнейшем в 2012 году СНСС добавила четыре новые категории: варикозный васкулит, васкулит одного органа, васкулит, связанный с системным заболеванием, и васкулит, связанный с вероятной этиологией [8].

ГПА — тяжелое быстро прогрессирующее заболевание, без своевременного старта терапии приводящее к смертельному исходу в течение 6–12 месяцев [9]. Основной морфологический признак ГПА — гранулемы, определяются только при гистологическом исследовании пораженной ткани.

Начальные изменения обнаруживаются в мелких артериях и венах. Предполагается, что основу начального патологического поражения (гранулемы) составляют иммунные процессы [9].

Первым клиническим проявлением обычно являются симптомы поражения верхних дыхательных путей, которые сопровождаются системными явлениями, связанными с васкулитом [9]. У многих пациентов заболевание начинается с неспецифических симптомов: недомогание, потеря массы тела, лихорадка, потливость в ночное время. Часто возникает поражение кожи с высыпаниями по типу пурпуры и изолированными язвами, инфарктами ногтевого ложа [1]. Иногда поражение кожи и подкожной клетчатки выходит на первый план в клинической картине, возможно развитие гангренозной пиодермии с множественными обширными и глубокими участками некроза мягких тканей. Возможно также поражение периферической нервной системы: наиболее типичным его проявлением бывает асимметричный множественный неврит. Также может встречаться поражение верхних дыхательных путей, ротовой полости (гнойно-некротический ринит, в дальнейшем возможна перфорация носовой перегородки с седловидной деформацией носа) и органов слуха. Поражение зрительного тракта (увеиты, иридоциклиты, конъюнктивиты, склериты, периорбитальные гранулемы) встречается в 50–60 % [10]. Частый клинический признак ГПА — это поражение почек, которое типично для всех АНЦА-СВ, встречающееся с частотой от 40–100 %, тяжелое поражение почек встречается у 20 % больных [11].

Спектр клинических проявлений нефропатии включает: быстро прогрессирующий гломерулонефрит — наиболее типичный вариант течения; нефротический синдром; острый нефритический синдром; бессимптомная протеинурия и микрогематурия; макрогематурия (редко) [4]. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит является показанием к проведению биопсии почки.

В 1990 году Американской коллегией ревматологов разработаны критерии диагностики ГПА: 1) воспаление носа и ротовой полости, развитие болезненных или безболезненных язв полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа; 2) патологические изменения на рентгенограмме легких, наличие узелков, фиксированных инфильтратов или полостей распада; 3) изменение мочевого осадка — микрогематурия или эритроцитарные цилиндры; 4) «золотым стандартом» диагностики служит выявление гистологических признаков васкулита в органах-мишенях [12]. Необходимо наличие двух и более критериев [12]. Стоит отметить,

диагностическая ценность биопсии пораженных структур неравномерна: информативность биопсии почек составляет 91,5 %, трахеобронхиальной биопсии легкого достигает только 12 %, а биопсия ЛОР-органов не всегда информативна [12].

В 2017 году ACR/EULAR представили проект классификации для ГПА. Данные критерии включают в себя клинические и лабораторные проявления. К первой группе относятся: 1) поражение слизистой носа; 2) носовые полипы; 3) потеря или снижение слуха; 4) перфорация носовой перегородки; 5) поражение слизистой глаз. Ко второй относятся: 1) положительные антитела к миелопероксидазе и протеиназе 3; 2) повышение уровня эозинофилов более или равно $10 \times 10^9/\text{л}$; 3) изменения на рентгенограмме (узелки, уплотнение легочной ткани); 4) обнаружение гранулемы в биопсийном материале [13]. Также для клинической оценки активности системных васкулитов, в том числе ГПА, используют индекс BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score). BVAS v3 позволяет оценить поражение 9 органов и систем по 56 клиническим, инструментальным и лабораторным параметрам. Каждый симптом оценивается определенным количеством баллов, а затем рассчитывается сумма всех баллов (максимальное количество баллов 63). Симптом оценивается только в том случае, если он обусловлен активностью васкулита и развился или ухудшился в течение предшествующих 3 месяцев. Ремиссия заболевания соответствует значению BVAS, равному 0, активному васкулиту — значение BVAS более 1 (чаще более 3 баллов) [14].

Для исследования АНЦА в настоящее время используются методы иммунофлюоресценции и иммуноферментного анализа. Отрицательные тесты АНЦА не исключают диагноз ГПА. Однако следует учитывать, что до 10 % пациентов с активным не леченным генерализованным ГПА при тестировании на АНЦА могут иметь отрицательные результаты, а при ограниченном ГПА в 30 % случаев и более АНЦА могут не определяться [6, 15]. Для окончательного подтверждения диагноза ГПА требуется биопсия пораженного органа. Чаще всего проводят биопсию следующих органов: легкие, почки и верхние дыхательные пути.

Дифференциация ГПА от других видов васкулита может быть сложной клинически и морфологически. Положительный тест АНЦА, особенно антинейтрофильных цитоплазматических антител к протеиназе-3 и/или антинейтрофильных цитоплазматических антител к миелопероксидазе (цАНЦА и/или пАНЦА), является важным для установления диагноза ГПА. Наиболее распространенным поражением почек (по данным гисто-

логии) является очаговый некротический гломерулонефрит, часто с полулуниями [9]. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с прочими васкулитами, протекающими с легочно-почечным синдромом, туберкулезом, саркоидозом, системными микозами, сифилисом, злокачественными опухолями и др.

В начале 2016 года международной группой экспертов — членами Европейской антиревматической лиги (EULAR), Европейской ассоциации по изучению болезней почек (ERA-EDTA) и Европейского общества изучения васкулитов (EUVAS) — были опубликованы новые рекомендации по ведению и лечению пациентов с АНЦА-СВ [16].

В настоящее время лечение АНЦА-СВ включает в себя такие этапы, как индукция и поддерживающая терапия. Так, для индукции ремиссии впервые диагностированного АНЦА-СВ с поражением жизненно важных органов рекомендовано лечение глюкокортикоидами (ГК) в сочетании с циклофосфаном (ЦФ) или ритуксимабом (РТМ), при этом для ГПА уровень доказательности ЦФ 1А/сила рекомендации А; РТМ 1В/сила рекомендации А [12]. Эффективность ЦФ и РТМ доказана во многих клинических исследованиях [16–19]. Одно из исследований — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование RAVE (international phase II/III double-blind, placebo-controlled trial of the anti-CD20 monoclonal antibody Rituximab in ANCA-associated Vasculitis) — включило 197 больных с дебютом или обострением АНЦА-СВ. Через 6 месяцев после назначения РТМ ремиссия была достигнута у 64,3 % больных (чаще, чем при лечении ЦФ; $p < 0,001$), но сохранялась через 18 месяцев только у 36 % пациентов; смертность не превышала 1 % [20].

Также для индукции ремиссии АНЦА-СВ без поражения жизненно важных органов рекомендовано лечение ГК в сочетании с метотрексатом (МТ) или микофенолатом мофетил (ММФ). В случае серьезного рецидива, жизнеугрожающего состояния или варианта течения заболевания с поражением жизненно важных органов, так же, как и в дебюте АНЦА-СВ, рекомендовано лечение ГК в сочетании с ЦФ или РТМ. Обращает на себя внимание связь токсичности с кумулятивной дозой ЦФ, которая выше при пероральном приеме, в связи с чем РТМ может быть более перспективным, чем ЦФ. Для лечения не тяжелых рецидивов АНЦА-СВ в большинстве случаев эффективно временное повышение дозы ГК, но в дальнейшем, как правило, наблюдаются повторные рецидивы [12, 19, 21]. Для поддержания ремиссии возможно использование низких доз ГК в комбинации с МТ, азатиоприном, РТМ или

ММФ. Не рекомендуется быстрая отмена терапии в связи с высоким риском рецидива заболевания [22]. Также EULAR предложил определение такому состоянию, как рефрактерный АНЦА-СВ, которое включает: отсутствие улучшения или повышение активности АНЦА-СВ после 4 недель стандартной индукционной терапии, или снижение Бирмингемского индекса активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) менее чем на 50 % после 6 недель лечения, или персистирующее течение заболевания с сохранением, по крайней мере, одного крупного или трех малых признаков активности после 12 недель терапии [23, 24].

Клинический случай

Больная, 63 года. Из анамнеза известно, что до 2019 года заболевание почек и мочевыводящих путей отрицает. С сентября 2019 года впервые появилась боль и припухание мелких суставов кистей, коленных суставов, отеки голеней и стоп, нарастание общей слабости, полинейропатия нижних конечностей. На амбулаторном этапе в ходе обследования диагностирована анемия легкой степени тяжести, гемоглобин — 110 г/л, также обращало на себя внимание повышение цифр креатинина крови до 160 мкмоль/л, мочевины крови — 9 ммоль/л, в общем анализе мочи: протеинурия до 0,5 г/л, эритроцитурия. Состояние расценено, как проявления железодефицитной анемии. Инициирована терапия препаратами железа. Несмотря на проводимую терапию, пациентка отметила нарастание слабости, отекающего синдрома, появление мелкоочечной сыпи на голенях, изменения цвета мочи по типу «мясных помоев». По результатам лабораторного обследования отмечается отрицательная динамика, в виде снижения уровня гемоглобина до 86 г/л, нарастание уровня азотемии (креатинин крови — 200 мкмоль/л), в анализах мочи нарастание протеинурии до 1 г/л. В связи с резким ухудшением самочувствия 17 декабря 2019 года пациентка экстренно госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с жалобами на общую слабость, боли мелких суставах кистей, коленных суставах, отекающий синдром голеней и стоп, прогрессирование мелкоочечной сыпи.

При лабораторном обследовании в анализах крови от 18 декабря 2019 года обращали на себя внимание высокие цифры азотемии: креатинин — 803 мкмоль/л, мочевина — 37,10 ммоль/л; высокая острофазовая активность СРБ — 93,91 мг/л, СОЭ — 76 мм/час. По результатам клинического анализа крови гемоглобин — 66,2 г/л, эритроциты — $2,38 \cdot 10^{12}/л$, МСН — 27,8 pg, лейкоциты — $8,2 \cdot 10^9/л$, лимфоциты — 20 %, тромбоциты —

$304 \cdot 10^9/л$. Общий анализ мочи: протеинурия — 3 г/л, эритроцитурия — сплошь все поля зрения. Суточная потеря белка: 2,07 г/сутки. Иммунология: титр АТ к протеиназе-3 более 200 Ед/мл, АНФ методом нРИФ на Нер2 клетках 1:100 гранулярный тип свечения, РФ — 475,50 мЕ/мл. Результаты лабораторных анализов при поступлении представлены в таблице. УЗИ почек, правая: размеры (длина×толщина) 107×48 мм; контуры ровные; паренхима: толщина 14 мм, эхогенность повышена; левая: размеры (длина×толщина) 124×65 мм; контуры неровные; паренхима: толщина 22 мм, эхогенность повышена. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки: в центральных отделах обоих легких, преимущественно на уровне верхних долей, средней доли и языковых сегментов перибронховаскулярно определяются участки интерстициальных изменений по типу «матового стекла», очаг средней интенсивности с неровными контурами в S4 справа до 9 мм. Поражение ЛОР-органов в ходе обследования не выявлено.

Для уточнения объема поражения почек, активности процесса и дальнейшего прогноза принято решение о выполнении нефробиопсии. 20 декабря 2020 года выполнена нефробиопсия левой почки, заключение нефробиопсии: диффузная мембранозная нефропатия с цАНЦА — ассоциированным поражением: диффузное мембранозное поражение, I стадия; циркулярные клеточные полулуния (59 %); выраженный кариорексис и фибриноидный некроз; тотальный острый канальцевый некроз; умеренное тубулоинтерстициальное воспаление; полный гломерулосклероз (41 %); без тубулоинтерстициального фиброза и артериолосклероза. На основании клинической картины и проведенных исследований с учетом международных критериев ГПА ACR/EULAR 2017, патологических изменений по данным МСКТ легких («матовое стекло»), изменений мочевого осадка, данных биопсии почки достоверно установлен диагноз: гранулематоз с полиангиитом, АНЦА (анти-PR3) позитивный, с поражением почек (быстро прогрессирующий гломерулонефрит), легких (по типу «матового стекла»), периферической нервной системы (полинейропатия нижних конечностей), по классификации ACR/EULAR 10 баллов, по классификации BVAS 35 баллов. Начат курс патогенетической терапии 23 декабря 2019 года, введено ЦФ 400 мг (расчет по СКФ) + метилпреднизолон 1000 мг. Далее введение ЦФ каждые 2 недели. Суммарно выполнено введение ЦФ 1250 мг, метилпреднизолон в/в капельно 2500 мг, в дальнейшем доза глюкокортикостероидов (ГКС) per os 1 мг на 1 кг массы тела, в сутки 60 мг с постепенным

снижением дозировки. На фоне проводимой терапии снижение острофазовых показателей. С учетом прогрессирующего нарастания уровня азотемии, несмотря на проводимую терапию, с 25 декабря 2019 года принято решение о начале заместительной почечной терапии (гемодиализ). С учетом анемии тяжелой степени проводились гемотрансфузии эритроцитарной массы, 2 дозы, без нежелательных

явлений, терапия препаратами эритропоэтина. Уровень гемоглобина удалось скорректировать на уровне 94 г/л. Несмотря на проводимую терапию, функция почек не восстановилась. В междиализные дни сохраняется нарастание азотемии до уровня, требующего проведения сеансов гемодиализа. Также в динамике наблюдалось снижение острофазовой активности (нормализация СРБ, СОЭ), уровня ан-

Таблица. Динамика лабораторных показателей крови и мочи

Показатель	Дата исследования			
	18.12.19	23.12.19	07.01.20	29.01.20
Лабораторные показатели крови				
Креатинин, мкмоль/л	803	820	559	433
Мочевина, ммоль/л	37,1	39,3	30,2	27,2
СРБ, мг/л	93,91	29,6	3,0	5,4
Калий, ммоль/л	6,2	4,9	5,5	4,5
СОЭ, мм/час	53	76	15	10
Гемоглобин, г/л	66,2	92	92	83
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	2,38	3,19	3,2	2,86
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	8,2	12,9	12,6	10,9
Лимфоциты, %	18,1	9,5	11,8	8,9
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	304	485	305	265
цАНЦА, Ед/мл	200	209	185	91,8
пАНЦА, Ед/мл	1,6	—	—	—
Антитела к двуспиральной ДНК, Ед/мл	5,3	—	—	—
Антитела к базальной мембране клубочков, Ед/мл	3,3	—	—	—
АНФ методом нРИФ на Нер2 клетках	1:100 гранулярный тип свечения	—	—	—
Ревматоидный фактор мЕ/мл	475,5	—	—	—
Показатели общего анализа мочи				
Относительная плотность, у.е.	1001	—	—	1015
рН	6,5	—	—	7,5
Белок, г/л	3	—	—	3
Глюкоза г/л	3,9	—	—	1,7
Лейкоциты, в п/зр	4	—	—	3
Эритроциты, в п/зр	Все поля зрения	—	—	60
Цилиндры, в п/зр	1	—	—	—
Суточная потеря белка, г/л	2,07	—	—	0,3

Рис. Динамика лабораторных показателей пациента на фоне терапии ЦФ + ГК

тител к цАнЦА до 91,8. В анализах мочи регресс эритроцитурии, протеинурии. Также на фоне проводимой терапии пациентка отметила купирование суставного, отеочного синдрома. Данных за новые геморрагические высыпания не выявлено. В дальнейшем пациентка продолжила получать сеансы гемодиализа, патогенетическая терапия продолжена (динамика лабораторных показателей пациентки на фоне терапии ЦФ + ГК представлена на рисунке). Пациентка находится под наблюдением нефролога.

У данной пациентки течение болезни было стертым, не имело классического течения, что не дало возможности врачам своевременно выставить диагноз ГПА и начать лечение. Была высокая активность заболевания (ACR/EULAR 10 баллов, по классификации BVAS 35 баллов). Отсутствие эффективности от проводимой терапии свидетельствовало о тяжелом течении заболевания и неблагоприятном прогнозе в отношении функции почек.

Заключение

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) является опасным для жизни аутоиммунным заболеванием неизвестной этиологии. Таким образом, ранняя диагностика заболевания

и быстрое начало лечения, направленное на предупреждение необратимых изменений органов, имеют важное значение. Знание направлений диагностического поиска крайне важно для врачей различного профиля, поскольку ранняя диагностика ГПА и дальнейшее правильное ведение пациентов с этим заболеванием оказывают существенное влияние на его прогноз. Рекомендовано в качестве выбора терапии для индукции ремиссии АНЦА-СВ применение ЦФ или РТМ в комбинации с ГК. Для индукции рекомендовано использование ЦФ + ГКС в качестве поддерживающей терапии РТМ. Также использование РТМ в качестве индукции рекомендовано при неэффективности ЦФ.

В любом случае запоздалое начало патогенетической терапии способствует более тяжелому течению заболевания с высокой клинической активностью, последующему рецидивированию заболевания, а также потери функции органа. В период индукции ремиссии показано применение высоких доз ГКС как важной составляющей терапии. При необходимости проведения программного гемодиализа рекомендовано продолжение курса патогенетической терапии. Более того, при успешном лечении впоследствии может исчезнуть потребность в гемодиализе.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Wang JC, Leader BA, Crane RA, et al. Granulomatosis with polyangiitis presenting as facial nerve palsy in a teenager. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2018; 107: 160–163.
2. Fonseca FP, Benites BM, Ferrari Alv, et al. Gingival granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) as a primary manifestation of the disease. *Aust. Dent. J.* 2017; 62(1): 102–106.
3. Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2018; 32(1): 3–20.
4. Kobayashi S, Fujimoto S. Epidemiology of vasculitides: differences between Japan, Europe and North America. *Clin. Exp. Nephrol.* 2013; 17(5): 611–614.
5. Xie G, Roshandel D, Sherva R, et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. *Arthritis. Rheum.* 2013; 65(9): 2457–2468.
6. Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12(10): 1680–1691.
7. Mareen P, Van De Walle S, Bernaert P, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and small vessel vasculitis. *Acta. Clin. Belg.* 2003; 58(3): 193–200.
8. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis. Rheum.* 2013; 65(1): 1–11.
9. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2016; 29(2): 151–159.
10. Tarabishy AB, Schulte M, Papaliadis GN, et al. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv. Ophthalmol.* 2010; 55(5): 429–444.
11. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(11): 1121–1125.
12. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Summary. Arthritis. Rheum.* 1990; 33(8): 1135–1136.
13. Yoo J, Kim HJ, Ahn SS, et al. The utility of the ACR/EULAR 2017 provisional classification criteria for granulomatosis with polyangiitis in Korean patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018; 36 Suppl 111(2): 85–87.
14. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM.* 1994; 87(11): 671–678.
15. Al-Hussain T, Hussein MH, Conca W, et al. Pathophysiology of ANCA-associated vasculitis. *Adv. Anat. Pathol.* 2017; 24(4): 226–234.
16. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75(9): 1583–1594.
17. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(3): 211–220.
18. Jones RB, Furuta S, Tervaert JWC, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74(6): 1178–1182.
19. Sauranen J, Salmela A, Kahlos K, et al. The evolving treatment of ANCA-associated vasculitides. *Duodecim.* 2016; 132(16): 1449–1455.
20. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(3): 221–232.
21. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Outcomes of nonsevere relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. *Arthritis. Rheumatol.* 2015; 67(6): 1629–1636.
22. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis. Rheum.* 2005; 52(8): 2461–2469.
23. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66(5): 605–617.
24. Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, et al. A cross-sectional study of the Birmingham vasculitis activity score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50(5): 899–905.

Информация об авторах:

Лаврищева Юлия Владимировна, врач-нефролог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Калединова Яна Сетраковна, клинический ординатор кафедры нефрологии и эфферентной терапии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова;

Яковенко Александр Александрович, к.м.н., доцент кафедры нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Артемов Илья Андреевич, клинический ординатор кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Lavrishcheva Iuliia V., Nephrologist, Almazov National Medical Research Centre;

Kaledinova Yana S., Clinical Resident, Department of Nephrology and Efferent Therapy, Military Medical Academy named after S.M.Kirov;

Yakovenko Aleksandr A., PhD, Associate Professor, Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Artemev Iliia A., Clinical Resident, Department of Therapy, Almazov National Medical Research Centre.