



УДК 616.13.002

**ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ (ВЕГЕНЕРА) И СИСТЕМНЫЕ
ВАСКУЛИТЫ: МНОГОСТОРОННИЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**GRANULEMATOSIS WITH POLYANGITIS (VEGENER) AND SYSTEMIC
VASCULOS: A MULTILATERAL VIEW OF THE PROBLEM
(REVIEW OF LITERATURE)**

**Э.М. Ходош^{1,2}, В.С. Крутько¹, О.А. Ефремова³
Je.M. Khodosh^{1,2}, V.S. Krutko¹, O.A. Efremova³**

¹⁾ Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Украина, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58

²⁾ Харьковская городская клиническая больница № 13,
Украина, 61072, г. Харьков, проспект Ю. Гагарина, 137

³⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

¹⁾ Kharkov medical academy of postdegree education,
Ukraine, 61176, Kharkov, Korchagintsev St., 58

²⁾ Kharkov city clinical hospital № 13,
Ukraine, 61072, Kharkov, Yu. Gagarin Av., 137

³⁾ Belgorod National Research University,
Russia, 308015, Belgorod, Pobeda St., 85

E-mail: gen_khodosh@mail.ru

Аннотация

Переименование гранулематоза Вегенера в гранулематозный полиангиит (ГПА) было вызвано назревшей необходимостью пересмотра имеющейся классификации системных васкулитов (СВ) и совершенствованием терминологии, которая могла бы наиболее полно отражать патоморфологические особенности заболевания. Диагностирование ГПА и СВ, а также любых других заболеваний, неотъемлемо связано с их клинической динамикой. То есть признание того, что мы можем изменить своё мнение, если нас к этому обязуют факты, является особенностью диагностического процесса. В свою очередь, чтобы факты могли заставить нас изменить своё мнение, должны существовать сами факты. Таким образом, мы должны их выявлять и прийти к мнению, что является фактом, а что нет, в контексте той или иной патологии. Проверка правильности установленного диагноза часто оказывается трудным процессом и не всегда доказывает, что диагноз точен.

Abstract

Renaming of Wegener's granulomatosis in granulomatous polyangitis (GPA) was caused by the urgent need to revise the existing classification of systemic vasculitis (SV) and to improve terminology that could most fully reflect the pathomorphological features of the disease. Diagnosis of GPA and SV, as well as of any other diseases is inherently associated with their clinical dynamics. That is, recognizing that we can change our minds, if we are obliged to do this by facts, is a feature of the diagnostic process. In turn, for the facts to make us change our minds, the facts themselves must exist. Thus, we must identify them and come to the opinion of what is the fact and what is not, in the context of this or that pathology. Checking the correctness of the established diagnosis is often a difficult process, and does not always prove that the diagnosis is accurate.

Ключевые слова: гранулёма, Вегенер, гранулематоз с полиангиитом, первичный системный васкулит, протеиназа-3, гигантские многоядерные клетки, ANCA-ассоциированный васкулит.

Keywords: granuloma, Wegener, granulomatosis with polyangitis, primary systemic vasculitis, proteinase-3, giant multinucleate cells, ANCA-associated vasculitis.

Традиционно в группу СВ включены болезни со сходным патогенезом, в основе которых лежит генерализованное поражение сосудов (артерий и вен различного калибра) с вторичным вовлечением в патологический процесс соответствующих органов и тканей. Клинико-морфологическая основа СВ заключается в воспалении и некрозе стенки сосудов. Отличительная черта СВ – это их неотъемлемое содержание во многих клинических «картинах», например, лихорадки неясной этиологии, инфарктах внутренних органов, желудочно-кишечном кровотечении, кожных проявлениях, повышении острофазовых показателей у больных, находящихся в тяжёлом состоянии и др. Спектр клинических проявлений, течение и прогноз СВ определяется видом васкулита, типом, размером и локализацией вовлеченных в патологический процесс сосудов и особенностями их поражения [Falk et al. 2011].

Общепринято выделение первичных и вторичных СВ. Первичными васкулитами считаются заболевания, являющиеся самостоятельными. Васкулиты, ассоциируемые с другими заболеваниями, воздействием лекарственных препаратов или различных токсических агентов, рассматриваются как вторичные. К ним относятся васкулиты, вызываемые бактериальными и вирусными инфекционными агентами (гепатиты В и С, инфекционный эндокардит, сепсис, ВИЧ и др.); развивающиеся при системных заболеваниях соединительной ткани или злокачественных новообразованиях. Итак, перечень этиологических факторов СВ достаточно велик (инфекционные заболевания, чужеродные белки, аутоиммунные и онкологические заболевания, криоглобулинемия), однако примерно у 50% больных их невозможно установить.

Ежегодная заболеваемость СВ составляет 40 случаев на 1 млн населения (в сельской популяции Великобритании); распространённость колеблется от 0.4 до 14 и выше на 100 000 населения [Насонов, 2006], то есть СВ относится к редким заболеваниям. Предполагается, что он может провоцироваться вирусной или бактериальной инфекцией, приёмом лекарственных препаратов и при опухолевых заболеваниях (при биопсии часто выявляют их лейкоцитокластический характер, то есть аллергический или некротизирующий ангиит, характеризующийся пурпурой, возвышающейся над уровнем кожи – «пальпируемая пурпура»). Гистологически выявляют периваскулярные инфильтраты, состоящие из нейтрофилов или их остатков, то есть васкулит, гранулёмы или то и другое. В стенках сосудов отмечаются фибриноидные изменения или некроз. Часто СВ проявляются кожной симптоматикой (~50%); чаще на конечностях в виде папул, везикул, язв, подкожных узлов (рис. 1, 2).

Следует также помнить, что СВ может быть составной частью другого аутоиммунного заболевания (системной красной волчанки, ревматоидного артрита) или развиваться первично (гранулематозный полиангиит (ГПА), синдром Чарджа – Стросса и микроскопический полиангиит (МПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), которые являются ANCA-ассоциированными ангиитами (ААВ). Аббревиатура ANCA (англ.) характеризует аутоантитела к белкам цитоплазматических гранул нейтрофилов (гранулоцитов) и лизосом моноцитов, которые классифицируются по типу свечения при реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) [Яковенко, Яковенко, 2016].

В связи с неясностью этиологии васкулиты до настоящего времени классифицируют по морфологическим признакам, а именно по калибру поражаемых сосудов и наличию или отсутствию гранулём вокруг поражённых участков сосудов. Если этиология ни одного из многих васкулитов неизвестна, то можно лишь предполагать инфекционное начало. Механизмы патогенеза, по крайней мере, ГПА, в какой-то мере изучены. В остальных случаях патогенез может рассматриваться по аналогии.



Рис. 1. Геморрагический васкулит: пятнисто-папулезные гемorragии
Fig. 1. Hemorrhagic vasculitis maculo-papular hemorrhage



Рис. 2. Пурпура Шенлейн – Геноха (геморрагический васкулит)
Fig. 2. Purple Shenlaine-Genocha (hemorrhagic vasculitis)

Итак, согласно анатомической (морфологической) классификации, различают системные васкулиты с поражением сосудов крупного калибра: артериит Такаясу; гигантоклеточный артериит; саркоидоз; синдром Когана; тропический аортит и другие редкие виды. При процессе в средних сосудах выделяют болезнь Кавасаки, узелковый полиартериит, лепроматозный артериит, семейную средиземную лихорадку и прочие. Системное поражение мелких и средних сосудов проявляется в синдроме Бехчета, ГМП, синдроме Чарджа – Стросса, облитерирующем тромбоангиите и других. Воспаление только мелких сосудов вызывает кожный лейкоцитокластический ангиит, пигментная пурпура Шамберга, болезнь Дего, уртикарный васкулит, васкулит Шенлейн – Геноха (иммуноглобулин А), монокло-

нальные гаммопатии, эссенциальный криоглобулинемический васкулит (особые иммунные комплексы – криоглобулины, которые в силу своих размеров могут ещё и закупоривать мелкие сосуды, моноклональные гаммопатии (номенклатура Arthritis Rheum, 1994). Существует еще огромное количество подвидов васкулита, которые затрагивают отдельные органы. В эту группу можно отнести ретиноваскулит, ревмоваскулит и др. (рис. 3).

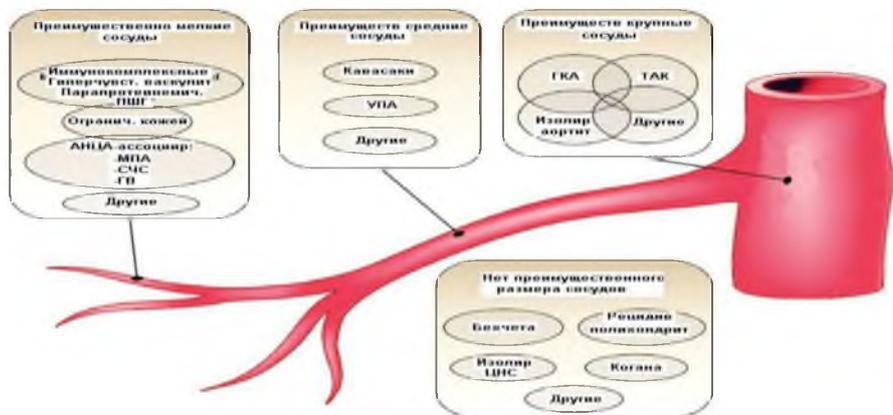


Рис. 3. Патологический процесс в зависимости от уровня ангиита
 Fig. 3. Pathological process depending on the level of angiitis

Формально ГПА классифицируется в качестве васкулита, поражающего мелкие сосуды по системе Chapel Hill (США, 1992, 2012), хотя поражения могут распространяться как на мелкий, так и на средний диаметр кровеносных сосудов (капилляры, вены, артериолы и артерии). По сути ГПА – это сочетание гранулематоза и ангиита.

При болезни Шенлейна – Геноха и кожном лейкоцитокластическом васкулите (аллергический кожный васкулит, лейкоцитокластический ангиит, дермальный некротизирующий васкулит) поражаются мелкие и средние сосуды в виде симметричной геморрагической эритемы, при этом страдают поверхностные сосуды кожи; тогда как при узелковом полиартериите и гигантоклеточном артериите поражаются глубокие сосуды мышечного типа, которые находятся в подкожно-жировой клетчатке. Большинство других форм васкулитов, таких как криоглобулинемический и ААВ, могут поражать как мелкие, так и крупные сосуды. Диагностическая ценность биопсии кожи зависит от глубины биопсии. Для точной диагностики всех васкулитов, за исключением лейкоцитокластического и болезни Шенлейн – Геноха, необходимо проводить инцизионную (разрезание) или эксцизионную (вырезание кусочка ткани) биопсию подкожно-жировой клетчатки (рис. 4).

	Лейкоцитокластический васкулит, болезнь Шенлейна-Геноха	АНЦА-ассоциированные васкулиты, криоглобулинемический васкулит	Узелковый периартериит, гигантоклеточный артериит
Поверхностная биопсия			
Пучковая биопсия			
Инцизионная биопсия			

Рис. 4. Гистологическая классификация васкулитов с поражением кожи (по J.A. Carlson, 2010)
 Fig. 4. Histological classification of vasculitis with skin lesions (according to J.A. Carlson, 2010)

Таблица 1
Table. 1

Системные васкулиты	
Гранулематозные	Негранулематозные
Височный артериит Артериит Такаюсу Гранулематоз Вегенера Синдром Черга – Страусса	Узелковый периартериит Болезнь Кавасаки Пурпура Шенляйн-Геноха Кожный цитопластический васкулит Криоглобулинемический васкулит СКВ

Табл. 1. Гранулематозные и не гранулематозные системные васкулиты
Table. 1. Granulomatous and non-granulomatous systemic vasculitis

Также системные васкулиты классифицируются на заболевания с образованием гранулём и без них (табл. 1).

Наиболее частым первичным системным васкулитом является ГПА, который распространён во всём мире. Заболеваемость составляет 12.5 случаев на 1 млн населения, при этом кожные поражения возникают у 50% больных. Правда, при кумуляции других заболеваний с кожными васкулитами ГПА уже не будет самой частой причиной их развития.

По другим источникам, распространённость ГПА в популяции составляет 25–60 случаев на 1 000 000 населения, заболеваемость – 3–12 случаев на 1 000 000 человек. Согласно васкулярному Фонду (Канзас-Сити, США), ГПА/ГВ болеет от 1:20 000 до 1:30 000 человек, то есть заболевание редкое (в Европе – 2.1–14.4 на 1 млн населения в год) [Yates et al. 2016]. Однако заболеваемость ГПА в европейских странах, по некоторым данным, за последние 30 лет возросла в 4 раза. С равной частотой поражаются мужчины и женщины. Болезнь может возникать как в детском, так и в старческом возрасте, однако в основном заболевают пациенты в возрасте от 30 до 50 лет. То есть среднестатистически необычно, что ГПА можно заболеть в детстве, хотя не исключена диагностика этого заболевания и в 70–80-летней возрастной группе. Также для ГПА не характерна половая избирательность, но небольшое преобладание мужчин наблюдается.

Отличительная патоморфологическая черта ГПА – гранулёма, которая представляет собой очаговые разрастания клеток соединительной ткани, появляющиеся в виде узелков небольшого размера. Само по себе гранулематозное воспаление – воспаление, при котором образуются узелки (гранулёмы), возникающие в результате пролиферации и трансформации способных к фагоцитозу клеток.

В свою очередь, ГПА характеризуется особым типом воспаления и гранулематозным травмированием кровеносных сосудов (васкулит), что вовлекает в процесс, как правило, несколько органов, в том числе легкие, почки и верхние дыхательные пути. То есть гранулематозное воспаление возникает как в кровеносных сосудах, так и вокруг них. Гранулёма является одним из нескольких форм локализованного узлового воспаления тканей. Короче и проще говоря, гранулёма – тип воспаления тканей вовлечённого органа. Гистологические признаки включают «географический» базофильный некроз на воспалительном фоне с беспорядочно расположенными гигантскими клетками и отсутствие саркоидозоподобных гранулём.

Понимание ГПА выражается в виде некой общей характеристики, позволяющей отнести его к более широкой группе васкулитных болезней, которые имеют аутоиммунную агрессию в виде продукции циркулирующих антител к нейтрофилам, называемым антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) по отношению к малым и средним кровеносным сосудам. Обычно цитоплазматическая ANCA (cANCA) реагирует с протеиназой-3, сериновой протеиназой, находящейся в первичных гранулах нейтрофилов. В свою очередь, протеиназа-3 имеет прямое отношение к метаболизму альфа-1-антитрипсина. Также имеются ANCA-негативные и ANCA-позитивные реакции с различными клиническими прогнозами.



Как следует из названия, ANCA направлены против безъядерной цитоплазмы белых кровяных клеток. Их точная роль в процессе болезни остается неопределенной, но имеет значительный диагностический интерес. ANCA бывают в двух основных формах: 1) антинейтрофильные cANCA (цитоплазматический тип свечения), это антитела к протеиназе-3 (PR-3); 2) антинейтрофильные pANCA (перинуклеарный тип свечения), то есть антитела к миелопероксидазе (MPO), а также aANCA, то есть гомогенный тип свечения, где имеются атипичные антитела, значащиеся как неизученные. Кроме того, было доказано, что антигенами выступают и другие ферменты, которые содержатся в гранулах нейтрофилов: лактоферин, эластаза, бактерицидный белок BPI и катепсин G, в которых образуются специфические ANCA, ассоциируемые с рядом аутоиммунных заболеваний (табл. 2) [Колесник, 2004.; Лапин, Тополян, 2006.; Небыльцова и др. 2013., Ульрих Лейшнер 2005].

Таблица 2
Table. 2

Классификация EUVAS
Специфические антитела к ANCA-ассоциированным заболеваниям
EUVAS classification
Specific antibodies to ANCA-associated diseases

ANCA-ассоциированные заболевания	Специфические антитела	Антигены
Гранулематоз Вегенера (ГПА)	cANCA	PR-3
Микроскопический полиангиит (МПА)	pANCA	MPO
Синдром Чарджа-Стросса (ЕГПА)	cANCA, pANCA	Редко PR-3, MPO
Гломерулонефрит	cANCA, pANCA, anti-GBM	PR-3, MPO, GBM
Ревматоидный артрит	pANCA, cANCA	Редко MPO, лактоферин
Системная красная волчанка	pANCA	Редко MPO, лактоферин
Язвенный колит, болезнь Крона	pANCA, cANCA	Катепсин G, лактоферин
Первично-склерозирующий холангит	pANCA, cANCA	Эластаза, лизоцим
Первичный билиарный цирроз печени, аутоиммунный гепатит	pANCA, cANCA	Катепсин G, актин

cANCA имеют особенно сильную связь с ГМП (до 80% больных и, возможно, больше из тех, кто в стадии активности). Когда cANCA присутствует в крови пациента, чьи симптомы или признаки свидетельствуют о ГПА, вероятность диагноза значительно увеличивается. Однако в большинстве случаев все еще очень важно провести биопсию пораженного органа, то есть верифицировать диагноз.

Чувствительность и специфичность cANCA для диагностики ГПА составляет 30–90% и 98% соответственно. Столь значительные различия в чувствительности объясняются тем, что наличие антител и их титр зависят от тяжести и активности заболевания.

Хотя выявляемые у больных cANCA и, соответственно, антитела к протеиназе-3 в сыворотке крови высокоспецифичны для ГПА, они также наблюдаются и при других заболеваниях, для которых характерен системный васкулит, однако частота их обнаружения значительно отличается. Так, при ГПА антитела к протеиназе-3 обнаруживаются в 85%, при микроскопическом полиангиите (МПА) – в 15–45%, при идиопатическом гломерулонефрите с полулуниями – в 25%, при синдроме Чарджа – Стросса – в 10% и при узелковом периартериите – в 5%.

Итак, отличительная черта васкулитов, при диагностике которых ANCA имеют решающее значение – первичные системные васкулиты, то есть: ГПА, микроскопический

полиангиит (МПА) и синдром Чарджа – Стросса (ЧСС). Все они являются васкулитами мелких сосудов. Их характеризует тяжелое течение, высокая вероятность летальных исходов, частое вовлечение легких (полостные гранулемы), верхних дыхательных путей (язвления) и почек (гломерулонефрит). Для них характерно отсутствие иммунных депозитов и потребления комплемента, что и породило термин «малоиммунные», хотя это не означает отсутствие иммунологических расстройств в патогенезе. При диагностике важно иметь в виду, что ANCA могут присутствовать при этих заболеваниях не постоянно и при любом из них могут обнаруживаться как сANCA, так и рANCA.

Так или иначе, но ГПА – тяжелое прогрессирующее заболевание, так как без своевременно начатого лечения приводит к смертельному исходу в течение 6–12 мес. Клиническое течение подразделяется на две формы: локальную и генерализованную, которые по мнению ряда авторов являются стадиями заболевания. При локальной форме поражаются лор-органы (90 % случаев) (рис. 5, 6, 7, 8) и глаза (10%) с развитием ринита, назофарингита, синусита, отита, евстахиита, склерита, эписклерита, а также увеита (рис. 9, 10). Поражение орбиты и глазного яблока может быть вторичным вследствие распространения заболевания из синусов или изолированным [Крутько и др., 2011.; Крутько и др., 2015].



Рис. 5. Больная М. Множественные корки на перегородке носа (а), седловидная деформация носа (б), узелковая сыпь на коже лба (с)

Fig. 5. Patient M. Multiple crusts on the septum of the nose (a), saddle-shaped deformation of the nose (b), nodular rash on the forehead skin (c)



Рис. 6. Деформирующие язвы языка при гранулематозном полиангиите

Fig. 6. Deforming ulcers of the tongue with granulomatous polyangiitis



Рис. 7. Язвенно-некротическое поражение носа при гранулематозном полиангиите

Fig. 7. Ulcerous-necrotic lesion of the nose with granulomatous polyangiitis



Рис. 8. Гранулематозно- некротическое поражение верхнего нёба при гранулематозном полиангиите

Fig. 8. Granulomatous necrotic lesion of the upper palate with granulomatous polyangiitis



Рис. 9. Склерит при гранулематозном полиангиите

Fig. 9. Scleritis with granulomatous polyangiitis



Рис. 10. Гранулематозное поражение орбиты и глазного яблока при гранулематозном полиангиите

Fig. 10. Granulomatous lesion of the orbit and eyeball with granulomatous polyangiitis

Иногда заболевание манифестируется поражением только нижних дыхательных путей (трахея, бронхи, легкие), и такая форма ГПА носит название «обезглавленный гранулематоз Вегенера» (Volchar J.). При генерализованной форме к вышеуказанным лор-симптомам присоединяется поражение легких (80% случаев) в виде легочного гранулематозного васкулита, обычно заканчивающегося образованием легочных гранулём. Гранулемы подвержены распаду с образованием полостей, что нередко сопровождается легочным кровотечением (рис. 11, 12).

Итак, в клиническом течении различают 4 стадии:

1) стадия риногенного гранулематоза: гнойно-некротический, язвенно-некротический риносинусит, назофарингит, ларингит, деструкция костной и хрящевой перегородки носа;

2) лёгочная стадия: распространение процесса на лёгочную ткань;

3) стадия генерализованного поражения с вовлечением дыхательных путей, лёгких, почек, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта;

4) терминальная стадия: почечная и лёгочно-сердечная недостаточность [Гаврисюк, 2016].

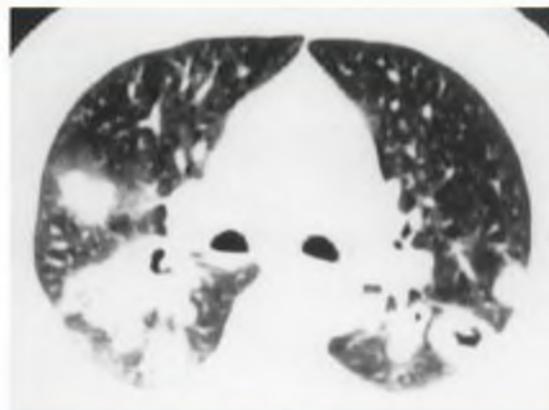
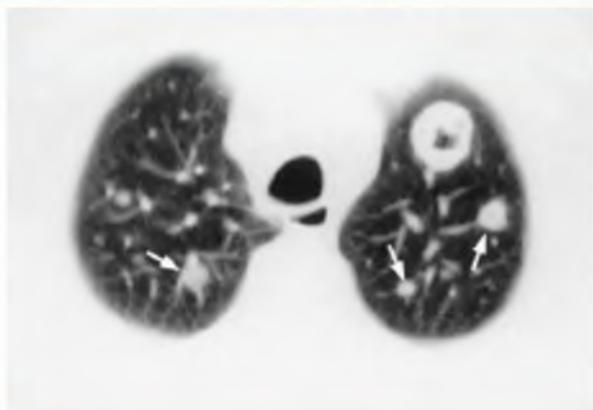


Рис. 11. Рентгенограмма органов грудной клетки (ОГК) больного с гранулематозным полиангиитом: в верхнем и среднем поле левого лёгкого две субплевральные полости с толстыми стенками без экссудата

Fig. 11. Chest X-ray of the patient with granulomatous polyangiitis: in the upper and middle field of the left lung, two subpleural cavities with thick walls without exudate

Medscape®

www.medscape.com



A

B

Source: Semin Respir Crit Care Med © 2004 Thieme Medical Publishers

Рис. 12. На компьютерной томограмме ОГК в обоих лёгких видны узловые очаги консолидации без полости и с полостью

Fig. 12. At a computer tomogram of the chest can be seen in both lungs nodular lesions of consolidation without a cavity and a cavity

Поражение почек в виде некротизирующего и быстро прогрессирующего гломерулонефрита наблюдается у 2/3 больных. Учитывая частое поражение почек при ГПА и СВ вообще, Европейской ассоциацией по изучению васкулитов (EUVAS) была предложена классификация васкулитов с учётом клинического течения и лабораторных показателей почечной недостаточности, при которой выделяют локальный васкулит, ранний системный васкулит, генерализованный васкулит, тяжёлый васкулит и рефрактерный к терапии инакурабельный васкулит (табл. 3) [Francel, Jayne, 2010.; Пайл, Кеннеди, 2011].



Таблица 3
Table. 3

Классификация EUVAS (2012 г.)
EUVAS classification (2012 y/)

Категория	Объяснения
Локальный васкулит	Локализованные системные васкулиты, не влияющие на функцию жизненно важных органов. Заболевания верхних и/или нижних дыхательных путей без участия каких-либо других системных или системных симптомов. Креатинин < 120 мкмоль/л (1,4 мг/дл)
Ранний системный васкулит	Другие васкулиты без поражения жизненно важных органов и систем, не угрожающие жизни. Креатинин < 120 мкмоль/л (1,4 мг/дл)
Генерализованный васкулит	Васкулиты с дисфункцией жизненно важных органов (поражение почек и/или других органов, угрожающее жизни). Креатинин < 500 мкмоль/л (5,7 мг/дл)
Тяжёлый васкулит	Поражение почек и/или других органов с симптомами полиорганной недостаточности. Креатинин < 500 мкмоль/л (5,7 мг/дл)
Рефрактерный инкурабельный васкулит	Прогрессирующий васкулит, который не реагирует на глюкокортикостероиды и цитостатики

Достаточно часто ГПА протекает с развитием кожного васкулита (40% больных) и поражения периферической нервной системы (15%) с развитием асимметричной полинейропатии. У 5% больных описан перикардит. Заболеванию чаще всего манифестирует с поражения верхних дыхательных путей и глаз. Поражения внутренних органов обычно наступают позже.

Дифференциальная диагностика с другими васкулитами и заболеваниями не васкулярной природы (в первую очередь, инфекциями) нередко представляет значительные трудности. Клиническое и патогенетическое сходство между МПА и ГПА таково, что внепочечное гранулематозное воспаление может быть единственным признаком, позволяющим их различить. Гранулемы могут быть не обнаружены при биопсии, т. к. биопсийное исследование может ограничиваться только почками, что ведет к неадекватной диагностике микроскопического полиангиита. Сходство клинических проявлений отражается и в перекрестных результатах исследований ANCA. Так, например, среди большой группы больных с гистологически доказанным микроскопическим полиангиитом выявлялись как антитела к МРО, так и антитела к протеиназе (PR)-3.

Итак, классические органы, которые вовлекаются в патологический процесс при ГПА: верхние дыхательные пути (синусы, нос, уши и трахея), легкие и почки. Однако ГПА может поражать и другие органы, но это не так часто, и, как правило, не так тяжело. Поражение верхних дыхательных путей, легких и почек образует классическую триаду, при которой возможно любое сочетание этих трёх локализаций, тем не менее возможно поражение любого органа (васкулит, гранулемы или и то, и другое). ГПА часто ограничивается гранулематозным поражением дыхательных путей без признаков системного васкулита.

С точки зрения постановки диагноза ГПА важна локализация процесса. Например, при поражении верхних дыхательных путей биопсия этих тканей относительно неинвазивна. Но биопсия из этих тканей является довольно низкой по информативности, вероятно, менее 50%. Поэтому иногда интервенционные процедуры более необходимы для постановки правильного диагноза. Биопсия лёгких (открытая, торакоскопическая, трансбронхиальная или трансторакальная) – часто лучший способ диагностики ГВ. С по-



мощью этих процедур можно получить вполне достаточное количество ткани, что, как правило, позволяет подтвердить диагноз. Также необходима и биопсия почек, хотя полученное количество ткани незначительно, что отражается на верификации соответствующих патологических особенностей. Однако в контексте общих симптомов пациента, признаков и результатов лабораторного тестирования зачастую возможно сформулировать правильный диагноз и без биопсийного материала.

Эксперты не знают, почему возникает ГПА. Известно, что это не онкологический процесс и не инфекционный, хотя сам процесс может привести к инфицированию. Например, гранулематозные полости лёгких, могут инфицироваться вплоть до туберкулёза. Гистологически ГПА характеризуется некротическим васкулитом мелких артерий и вен и образованием гранулём как в стенке сосуда, так и в окружающих тканях. Безусловно, ГПА отличается от узелкового периартериита. В сосудах процесс проходит те же стадии отека, некроза, но специфичным является образование гранулём с большим количеством гигантских многоядерных клеток.

До перехода в системную фазу ГПА может протекать в виде подострого вялотекущего процесса различной продолжительности. Иногда системная фаза так и не наступает. Грозными признаками, предвещающими развитие развёрнутого лёгочно-почечного синдрома, служат ревматические жалобы, слабость, потеря массы тела, лихорадка, ночные поты, поражение глаз, ушей, кожи, периферической и центральной нервной системы.

Считается, что ГПА – опасное для жизни заболевание, которое требует длительной терапии. В то же время некоторые больные умирают из-за токсичности терапии. При условии своевременного диагноза и лечения пациент с ГПА может выздороветь. Но если его не лечить, то существует риск почечной недостаточности и смерти.

Поиск, понимание, выявление внутренних закономерностей в некотором сложном и неясном аспекте патологии – основная цель диагностики. Например, известно, что имеется определенное генетическое предрасположение к ГПА, то есть к заболеванию, связанному с наличием антигенов гистосовместимости HLA B7, B8 и DR2, хотя патогенетические механизмы развития ГПА неизвестны. Поражение верхних и нижних дыхательных путей наводит на мысль об аллергической реакции на какой-либо антиген – экзогенный или эндогенный, свойственный дыхательным путям. Более того, в патогенезе заболевания имеет значение гиперреактивность гуморального звена иммунитета: повышение сывороточного и секреторного IgA, IgG и IgE, также обнаруживается РФ, ЦИК, IgG-аутоантитела.

Также не исключается патогенетическая роль какой-либо хронической очаговой инфекции (носоглоточной), длительный прием антибиотиков, предполагается и вирусная инфекция. Сообщалось, что рецидивы ГПА чаще возникают при носительстве *Staphylococcus aureus* в носоглотке. Однако нет никаких точных доказательств того, что эта бактерия участвует в развитии заболевания.

У некоторых больных в крови и в сосудистой стенке выявляют иммунные комплексы, но и их этиологическая роль окончательно не доказана. Гранулемы с большим числом гигантских многоядерных клеток, особенно в легких, могут быть проявлением аллергической реакции замедленного типа либо реакции на инородное тело, но прямых доказательств в настоящее время нет.

Жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже, у больных ГПА содержит много нейтрофилов, тогда как при других гранулематозных поражениях легких, в частности при саркоидозе, в ней повышено число лимфоцитов. Патогенетическое значение этого факта также неясно.

Поражение сердца наблюдается в 8% случаев и ведет к перикардиту, коронарному васкулиту, инфаркту миокарда, поражению митрального и аортального клапанов, АВ-блокаде. Нервная система вовлекается в процесс у 23% больных ГПА и включает нейропатию черепных нервов, множественную мононейропатию, изредка – церебральный васкулит и гранулемы головного мозга.



Почечная локализация гранулем отмечена у 77% больных ГПА, и обычно их клиническая картина преобладает. Прямо или косвенно почечная недостаточность является причиной смерти у большинства нелеченых больных ГВ. Долгое время патологический процесс может ограничиваться легким гломерулонефритом с протеинурией, гематурией и эритроцитарными цилиндрами, но как только появляется почечная недостаточность, она быстро прогрессирует, если не начать лечение.

Итак, выделяют классификационные критерии ГПА:

- 1) воспаление носа и полости рта: язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа;
- 2) изменения в легких при рентгенологическом исследовании: узелки, инфильтраты или полости;
- 3) изменения мочи: микрогематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи;
- 4) биопсия: гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве.

Наличие у больного двух и более любых критериев позволяет поставить диагноз ГПА – с чувствительностью 88% и специфичностью 92%. Лёгкий способ запомнить эти критерии следующий – мнемоническое сокращение ROUGH (грубый): R=Chest Radiograph (рентгенография); O=Oral ulcers (язвы полости рта); U=Urinary sediment (осадок мочи); G=Granulomas (гранулемы); H=Hemoptysis (кровохарканье). Кровохарканье в период болезни – это дополнительный пятый критерий. Тем не менее следует отметить, что ни один из этих признаков не является специфичным для ГПА. Прогноз нелеченого заболевания плохой. При лечении удается добиться ремиссии. 5-летняя выживаемость доходит до 60%.

История открытия. В июне 1934 г. патолог Фридрих Вегенер произвёл вскрытие 38-летнего мужчины, умершего вследствие почечной недостаточности при наличии длительных лихорадочных состояний. Одновременно умерший имел седловидную деформацию носа, разрушение носовой перегородки и хронический ринит. Гистологически Вегенер выявил особый тип воспаления в сосудах почек и слизистой оболочке носа, то есть некротическое воспаление с гранулемами. Первые публикации на эту тему относятся к 1936 и 1939 гг. В предварительном сообщении «О генерализованных септических сосудистых заболеваниях» («Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen») Ф. Вегенер описал трех пациентов (мужчину 38 лет и двух женщин 33 и 36 лет) с 4–7-месячным анамнезом лихорадки, с повышенной скоростью оседания эритроцитов, анемией, ринитом в дебюте заболевания и последующим развитием стоматита, ларингита, фарингита и трахеита. В клинической картине заболевания преобладало поражение полости носа, а в гистологической картине у двух пациентов доминировали гранулематозные изменения с васкулитом многих сосудов и органов, а также диагностированным гломерулонефритом с формированием перигломерулярных гранулем. Хотя заболевание сопровождалось генерализованным артериитом, подобным таковому при узелковом периартериите, Вегенер в обеих своих работах рассматривал приведенные им случаи как уникальные на основании клинического течения и отличающихся патологоанатомическими изменениями.

Справедливости ради следует сказать, что первый случай системного васкулита, известного в настоящее время под названием ГПА (Вегенера), описал друг и сосед по комнате Ф. Вегенера во времена учебы в Мюнхене, Heinz Klinger. Клингер наблюдал 70-летнего врача с нефритом, артритом, имеющего в анамнезе хронический синусит с отделяемым из носа. При аутопсии была обнаружена инвазия некротизирующего очага в основании черепа около глаз, а также изъязвление трахеи. При гистологическом исследовании определялись васкулит и формирование гранулём, в том числе разрушение носовой перегородки. Второй клинический случай Х. Клингера описывал у 51-летнего плотника, у которого также отмечалось кровохарканье, полиартралгии, гломерулонефрит и обильные выделения из носа. Комментируя эти два наблюдения, Клингер не сомневался в том, что заболевание начиналось



в наиболее старых сосудах или тех участках, которые претерпели наибольшие повреждения в прошлом. В частности, он считал подобным местом дыхательные пути, которые непосредственно подвергаются воздействию экзогенных раздражающих соединений. В обоих случаях болезнь протекала с обострениями и ремиссиями. Роберт Рёссле (Robert Rössle), директор Института патологии Берлинского университета, где описал свои случаи Клиндер, привёл наблюдения ещё двух пациентов с васкулитами и некрозом слизистой оболочки носа и верхних дыхательных путей. Хайнц Клиндер впервые опубликовал свои наблюдения в 1931 г. и рассматривал приведенные им клинические случаи как форму узелкового полиартериита, а не как самостоятельное нозологическое заболевание.

Безусловно, Ф. Вегенер был знаком с опубликованными наблюдениями Хайнца Клиндера, которые интерпретировались автором как вариант узелкового полиартериита и как алергогиперчувствительный процесс. Но Ф. Вегенер не считал, что эти случаи могут быть объяснены подобным образом. Он издавал свои работы в престижных немецких журналах, а в 1936 г. сделал 10-минутный доклад на заседании Немецкого общества патологов. Самим Ф. Вегенером описано 7 случаев васкулита мелких сосудов с гранулематозным воспалением.

Итак, Ф. Вегенер интерпретировал сосудистые изменения как одну из форм узелкового периартериита, описанного Куссмаулем и Майером. Хотя заболевание сопровождалось генерализованным артериитом, подобным таковому при узелковом периартериите. Вегенер в обеих своих работах (1936 и 1939 гг.) рассматривал приведённые им случаи как уникальные на основании клинического течения и отличающихся анатомических изменений. Он был знаком с недавно изданными статьями Клиндера и Рёссле, описывающими наблюдения узелкового периартериита, которые интерпретировали отмеченные изменения как ревматические и рассматривали болезнь как аллергическо-гиперчувствительный процесс. Вегенер считал, что его случаи не могут быть объяснены подобным образом и не могут быть связаны с инфекционным агентом. Он отрицал, что заболевание является ревматическим по своей сути, поскольку не нашёл ревматических изменений ни в миокарде, ни в эндокарде и не обнаружил никаких признаков гранулемы Aschoff или других узелков в обследованных суставах и лёгочных участках поражения, описанных Ф. Клиндером. В отличие от Рёссле, Вегенер считал, что источником патологического процесса являются внутренние области носа. Гранулематозное заболевание обычно длилось от 4 до 7 месяцев, начиналось симптомами простуды, а в последующем прогрессировало в некротическое поражение носа и глотки с септическими признаками и прогрессирующей почечной недостаточностью. Исход был летальный.

В 1954 г. американские врачи G.C. Godman и J. Churg описали еще 22 случая данной болезни и предложили назвать ее гранулематозом Вегенера в честь первого автора, выделившего это заболевание в отдельную нозологическую форму на основании типичных гистологических изменений и особенностях клинической картины. Этот эпоним прочно вошел в мировую литературу, хотя сам Ф. Вегенер после войны растворился в неизвестности (по особым причинам) до 1980-х годов, когда он стал получать большое количество внимания, вплоть до своей смерти в 1990 г. После публикации статьи G.C. Godman и J. Churg Вегенер стал академической звездой, получил звание профессора патологии и преподавал в Медицинском университете в Любеке (Германия). Судя по отзывам, его ученики восхищались им как учителем. Когда в 1970 г. он ушел из университета, чтобы возобновить частную практику, студенты организовали факельное шествие в знак протеста. Умер Ф. Вегенер от инсульта в 1990 г. в возрасте 83 лет в Любеке.

В заключение следует отметить, что клиническое и патологическое описание, сделанное в 1934 и 1954 гг., позволило лучше определить диагностические критерии ГПА. А в 1966 году была описана ограниченная форма заболевания, при которой отсутствует поражение почечных клубочков. В последующем исследователи продемонстрировали эффективность цитотоксической терапии при ГПА, что стало важной вехой в развитии терапии, поскольку дало начало направлению использования при неопухолевых болезнях цитотоксических препаратов и подходов, применяемых в онкологии.



Список литературы
References

1. Гаврисюк В.К. 2016. Очерки по клинической пульмонологии. Киев. 336.
Gavrisyuk V.K. 2016. Ocherki po klinicheskoy pul'monologii [Sketches on clinical pulmonology]. Kiev. 336. (in Russian)
2. Колесник Н.А. 2004. Поражения почек, обусловленные ревматическими заболеваниями. Киев. 280.
Kolesnik N.A. 2004. Porazheniya pochek, obuslovlennyye revmaticheskimi zabolevaniyami [The damages of kidneys caused by rheumatic diseases]. Kiev. 280. (in Russian)
3. Крутько В.С., Потейко П.И., Ходош Э.М. 2011. Пульмонология: наружные симптомы. Харьков: НТМТ. 186.
Krut'ko V.S., Poteyko P.I., Khodosh E.M. 2011. Pul'monologiya: naruzhnye simptomy [Pulmonology: external symptoms]. Khar'kov: NTMT. 186. (in Russian)
4. Крутько В.С., Потейко П.И., Ходош Э.М. 2015. Гранулематоз Вегенера (распространённость, причина, диагностика, собственные наблюдения). Новости медицины и фармации. (530): 63–72.
Krut'ko V.S., Poteyko P.I., Khodosh E.M. 2015. Granulematoz Vegenera (rasprostranennost', prichina, diagnostika, sobstvennyye nablyudeniya) [Granulematoz Wegener (prevalence, reason, diagnostics, own observations)]. Novosti meditsiny i farmatsii. (530): 63–72. (in Russian)
5. Лапин С.В., Тополян А.А. 2006. Иммунологическая лабораторная диагностика ревматических заболеваний. Пособие для врачей. СПб.: Человек. 128.
Lapin S.V., Topolyan A.A. 2006. Immunologicheskaya laboratornaya diagnostika revmaticheskikh zabolevaniy [Immunological laboratory diagnosis of rheumatic diseases]. Posobie dlya vrachey. SPb.: Chelovek. 128. (in Russian)
6. Насонов Е.Л. 2006. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 288.
Nasonov E.L. 2006. Klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya [Clinical recommendations. Rheumatology]. Pod red. E.L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media. 288. (in Russian)
7. Небыльцова О.В., Климова Ж.А., Яковенко О.К. и др. 2013. Лабораторный справочник СИНЭВО. К.: Доктор-Медиа. 644.
Nebyl'tsova O.V., Klimova Zh.A., Yakovenko O.K. i dr. 2013. Laboratornyy spravochnik SINEVO [Laboratory reference book of SINEVO]. K.:Doktor-Media. 644. (in Russian)
8. Пайл К., Кеннеди Л. 2011. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход. Пер. с англ. Под ред. Н.А. Шестак. М.: ГЭОТАР-Медиа. 368.
Payl K., Kennedi L. 2011. Diagnostika i lechenie v revmatologii. Problemnyy podkhod [Diagnostics and treatment in rheumatology. Problematic approach]. Per. s angl. Pod red. N.A. Shestak. M.:GEOTAR-Media. 368. (in Russian)
9. Ульрих Лейшнер 2005. Аутоиммунные заболевания печени и перекрёстный синдром. Пер. с нем. А. Шептулин. М.: Анахарсис. 176.
Ul'rikh Leyshner 2005. Autoimmunnye zabolevaniya pecheni i perekrestnyy sindrom [Autoimmune diseases of a liver and cross syndrome]. Per. s nem. A. Sheptulin. M.:Anakharsis. 176. (in Russian)
10. Яковенко О.К., Яковенко Т.Л. 2016. ANCA- асоційовані системні васкуліти в практиці пульмонолога Клінічна іммунологія алергологія інфектологія. 8 (97)
Yakovenko O.K., Yakovenko T.L. 2016. ANCA- asotsiyovani sistemni vaskuliti v praktitsi pul'monologa [ANCA-associable system vaskulita in practice of the pulmonologist. Clinical immunology infektologiya's allergology]. Klinichna immunologiya allergologiya infektologiya. 8 (97). (in Ukrainian)
11. Falk R., Gross W., Guillevin L. et al. 2011. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. A joint proposal of the American College of Rheumatology, the American Society of Nephrology, and the European League against Rheumatism. Arthr Rheum. 63: 863–4.
12. Francel SK., Jayne D. 2010. Pulmonary Vasculitides. Clin Chest Med 31. 519–536.
13. Yates M. et al. 2016. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2016;0:1–12. Doi: 10.1136/Ann Rheum Dis-2091133.