

Г.Г. Кармазановский, Н.В. Нуднов,
Ж.В. Шейх, Е.В. Захарова, А.П. Дунаев

Компьютерная томография в диагностике легочных поражений при гранулематозе с полиангиитом

Учебное пособие

Крафт+
Москва
2017

УДК 611.37
ББК 54.12
К24

Книга издана при содействии Регионального общественного фонда «Ветераны Лубянки» и лично В.М. Сойма и В.П. Ларькина

Кармазановский, Григорий Григорьевич
Нуднов, Николай Васильевич
Шейх,
Захарова,
Дунаев,

К24 **Компьютерная томография в диагностике легочных поражений при гранулематозе с полиангиитом: Учебное пособие** / Г.Г. Кармазановский и др. М.: Крафт+, 2017. – 72 с., ил. – ISBN 978-5-93675-250-6

ISBN 978-5-93675-250-6



© Кармазановский Г.Г., Нуднов Н.В.,
Шейх Ж.В., Захарова Е.В.,
Дунаев А.П., 2017
© Издательство «Крафт+»,
подготовка оригинал-макета, 2017

Содержание

Список сокращений	4
1. Введение	5
2. Номенклатура	6
2.1. Историческая справка	7
3. Этиология и патогенез	8
4. Эпидемиология	10
5. Клинические проявления	10
6. Диагноз	16
7. Диагностика поражения легких	20
8. КТ-семиотика (Ж.В. Шейх, А.П. Дунаев, Г.Г. Кармазановский, Н.В. Нуднов, А.И. Дунаева, А.Н. Башков, М.В. Попов)	21
8.1. Очаговое поражение легких	21
8.2. Уплотнения легочной ткани – «матовое стекло» и консолидация	29
8.3. Поражение трахеобронхиального дерева	35
8.4. Вовлечение плевры	35
8.5. Медиастинальное поражение	38
8.6. Поражение сердца при ГПА	38
9. Лечение ГПА	39
10. Прогноз при ГПА	40
11. Клинические примеры	42
Библиография	67

Список сокращений

ANCA/АНЦА	– антитела к цитоплазме нейтрофилов
ААВ	– АНЦА-ассоциированный васкулит
БАР	– бронхиолоальвеолярный рак
ВЧП	– верхнечелюстные пазухи
ГПА	– гранулематоз с полиангиитом
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
КТ	– компьютерная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
ОГК	– органы грудной клетки
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ППН	– придаточные пазухи носа
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЭПГА	– эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

1. Ведение

Лучевая диагностика поражений легких при гранулематозе с полиангиитом (ГПА) является актуальной проблемой современной радиологии. Несмотря на успехи современной медицины, ГПА по-прежнему остается одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных вариантов течения системных васкулитов. В последние годы отмечается отчетливая тенденция к увеличению числа больных ГПА, как выявляемых первично, так и длительно наблюдающихся по поводу других заболеваний бронхолегочной системы, а именно ХОБЛ, хронических бронхитов, туберкулеза. Системный вариант ГПА остается преобладающей формой болезни, однако доля локального варианта с изолированным поражением верхних дыхательных путей, органов зрения и слуха статистически достоверно увеличилась за последние 10 лет [Gaffo A.L., 2010].

В настоящее время достаточно хорошо известны спектр клинических проявлений и основные варианты течения ГПА, применяются различные лабораторные и инструментальные тесты, однако в связи с редкой встречаемостью ГПА в популяции диагностика поражений легких при ГПА представляет значительные трудности и по-прежнему остается актуальной проблемой лучевой диагностики и клинической медицины.

Поражение легких при ГПА отмечается у 65–90% больных, являясь одной из основных причин смерти. В связи с этим особую актуальность приобретает своевременная и точная диагностика поражения легких при ГПА как при первичном выявлении, так и при обострении процесса, что определяет выбор адекватного лечения, определяя в целом прогноз заболевания.

Следует отметить, что применение, несомненно, эффективной иммуносупрессивной терапии может сопровождаться высоким риском развития инфекционных легочных осложнений, требующих дифференциальной диагностики, с поражением легких в рамках основного заболевания, и коррекции проводимого лечения.

2. Номенклатура

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), ранее носивший название гранулематоз Вегенера, – редкое системное аутоиммунное заболевание, относящееся к группе васкулитов, ассоциированных с anti-neutrophil cytoplasm antibodies/антителами к цитоплазме нейтрофилов (ANCA/АНЦА). ГПА характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением преимущественно верхних и нижних дыхательных путей и малоиммунным некротизирующим васкулитом с поражением сосудов мелкого и среднего калибра [Jennette J.C. et al., 2013]. Помимо ГПА, в группу АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ) входят микроскопический полиангиит и эозинофильный полиангиит с гранулематозом (см. табл. 1).

Таблица 1. Номенклатура системных васкулитов 2012
(адаптировано из Jennette J.C. et al., 2013)

Васкулиты с поражением крупных сосудов: – <i>артериит Такаюсу</i> ; – <i>гигантоклеточный артериит</i> .
Васкулиты с поражением средних сосудов: – <i>узелковый полиартериит</i> ; – <i>болезнь Кавасаки</i> .
Васкулиты с поражением мелких сосудов: – <i>АНЦА-ассоциированные васкулиты</i> : микроскопический полиангиит (МПА); гранулематоз с полиангиитом (ГПА) [Вегенера]; эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [Чарга-Стросс]; – <i>иммунокомплексные васкулиты</i> : анти-ГБМ болезнь (Гудпасчера); криоглобулинемический васкулит; IgA-васкулит (Генох-Шенляйна); гипокомплементемический уртикарный васкулит [анти-C1q-васкулит].

2.1. Историческая справка

Изменение названия заболевания требует пояснений. Первое упоминание об этом заболевании, по-видимому, относится к 1897 г., когда McBride опубликовал описание случая и фотографии деструкции носа у 28-летнего пациента [McBride, 1897]. Природа этого состояния, привлекавшего в то время внимание только отоларингологов и названного в 1921 г. Woods «злокачественной гранулемой носа», а в 1933 г. Stewart «прогрессирующим летальным гранулематозным изъязвлением носа», оставалась неизвестной [Friedmann I., 1982].

В то же время уже в 1931 г. Klinger описал случай системных проявлений: лихорадка, суставный синдром, экзофтальм, гломерулонефрит и поражение легких – у пациента с седловидной деформацией носа. Klinger расценивал это состояние как особую форму узелкового полиартериита, в то время называвшегося узелковым периартериитом [Klinger H., 1931]. Вскоре, в 1939 г., Wegener опубликовал сообщение о трех пациентах со сходными клиническими и гистологическими проявлениями, очертив характерный симптомокомплекс [Wegener F., 1939], и, наконец, в 1954 г. Goodman and Churg дали определение болезни, выделив триаду морфологических изменений: системный некротизирующий ангиит, некротизирующее воспаление дыхательных путей и некротизирующий гломерулонефрит – и предложили название «гранулематоз Вегенера», длительное время являвшееся общепринятым [Godman C.C., Churg J., 1954]. Однако в 2011 г. международные ревматологические и нефрологические сообщества рекомендовали постепенно отказаться от традиционного наименования «гранулематоз Вегенера» в пользу описательной номенклатуры, приведенной выше, и ввели наименование ГПА. Аналогичным образом синдром Чарга-Стросс получил название – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом [Falk R.J. et al., 2011].

3. Этиология и патогенез

Этиология ГПА остается до конца не выясненной, однако полагают, что триггерными механизмами у генетически предрасположенных индивидуумов являются некоторые инфекции и факторы воздействия внешней среды, описана также высокая частота лекарственных и пищевых аллергических реакций среди пациентов с ГПА. Вероятно, ряд инфекций, таких как парвовирус В19 и золотистый стафилококк, также некоторые грамм-отрицательные бактерии ответственны за первичную антигенную стимуляцию. ГПА может наблюдаться в виде семейных случаев (у братьев и сестер), имеются сообщения о высокой частоте некоторых HLA антигенов (В2, В8, DR1, DR2 and DqW7) при этом заболевании. Среди прочих факторов признана роль профессиональных вредностей (сельскохозяйственные работы, контакт с растворителями и кремнием) и проживание в северных регионах; отмечают также рост заболеваемости ГПА в осенне-зимний период [Cuadrado M.J. et al., 1994; Finkel T.H. et al., 1994; Niccari S. et al., 1994; Stegeman C.A. et al., 1994; Pendergraft W.F. et al., 2004; Kain R. et al., 2008; Hay E.M. et al., 1991; Papiha S.S. et al., 1992].

Образование гранулем и развитие васкулита, вероятно, определяются различными механизмами. Важную роль играет как клеточный, так и гуморальный иммунитет, причем образование гранулем рассматривается как клеточно опосредованный процесс, возникающий на ранних стадиях заболевания. Васкулит с поражением преимущественно мелких сосудов носит так называемый малоиммунный (пауцииммунный) характер – термин отражает отсутствие отложения иммунных комплексов в стенках сосудов. Выявление АНЦА у большинства пациентов с ГПА свидетельствует о важной роли гуморального звена иммунитета в патогенезе васкулита.

Патогенетическое значение АНЦА, которые были впервые открыты в 1982 г. [Davies D.J. et al., 1982], а также таргетные антигены и ассоциированные с присутствием АНЦА клинико-морфологические синдромы широко изучаются до настоящего времени. Было показано, что АНЦА вызывают активацию сенсibilизированных нейтрофилов, в результате чего образуются активные формы кислорода и высвобождаются лити-

ческие цитоплазматические ферменты, в том числе эластаза и протеиназа 3, которые в свою очередь вызывают тканевое повреждение. Кроме того, АНЦА способствуют активации эндотелиальных клеток, что в совокупности и приводит к развитию некротизирующего васкулита [Kallenberg C.G.M., 2008; Falk R.J. et al., 1990; Xiao H. et al., 2005]. В то же время стало очевидно, что формирование васкулита не может быть объяснено только лишь за счет патогенного воздействия АНЦА – полагают, что в патогенез вовлечены как сами АНЦА, так и нейтрофилы, В и Т лимфоциты, а также система комплемента [Millet A. et al., 2013; Cartin-Ceba R. et al., 2012; Kallenberg C.G.M., 2010].

В настоящее время установлено, что у 85–90% больных в сыворотке крови выявляются «классические» АНЦА к двум основным антигенным мишеням – proteinase 3/протеиназе 3 (PR3/ППЗ) и myeloperoxidase/миелопероксидазе (МРО/МПО) [Jennete J.C., Falk R.J., 1997; Savige J. et al., 2005] (табл. 2).

Таблица 2. Спектр и частота выявления антител к цитоплазме нейтрофилов при АНЦА-ассоциированных васкулитах (адаптировано из Jennete J.C., Falk R.J., 1997)

	Частота выявления АНЦА в %		
	ПРЗ-АНЦА	МПО-АНЦА	Нет «классических» АНЦА
ГПА	70	25	5
МПА	40	50	10
ЧСС	10	60	30

Отсутствие «классических» АНЦА не противоречит диагнозу при наличии клинических и морфологических признаков ГПА, у таких пациентов могут выявляться так называемые «атипичные» АНЦА: к лизосомальному мембранному белку, катепсину G, лактоферрину, эластазе, плазминогену. Кроме того, существует небольшой процент пациентов с АНЦА-негативными формами АНЦА-ассоциированных васкулитов, в том числе и ГПА [Schonermark U. et al., 2001; Falk R.J., Jennete J.C., 2010].

4. Эпидемиология

Заболеваемость ГПА до настоящего времени точно не установлена, по имеющимся данным она оценивается как 8–10 случаев на 1 миллион населения, заболевание встречается у представителей любых рас и этнических групп, но до 90% всех случаев приходится на лиц североевропейского происхождения. Соотношение мужчин и женщин оценивают, по различным данным, как 1,5:1 или 1:1, возраст дебюта ГПА может быть любым, в том числе могут болеть дети и подростки, однако наиболее часто заболевание дебютирует в среднем и пожилом возрасте [Ntasaki E. et al., 2010; Gajic-Veljic M. et al., 2013; Watts R.A. et al., 2001].

5. Клинические проявления

Системные проявления ГПА многообразны и отличаются по характеру и частоте от других ААВ. Помимо поражения верхних и нижних дыхательных путей, наиболее характерны поражения почек, костно-мышечной системы, нервной системы и желудочно-кишечного тракта [Jennete J.C., Falk R.J., 1997] (см. табл. 3).

Таблица 3. Вовлечение органов и систем при АНЦА-ассоциированных васкулитах (адаптировано из Jennete J.C., Falk R.J., 1997)

Орган/система	Частота вовлечения в %		
	ГПА	МПА	ЭГПА
Легкие	90	50	70
ЛОП-органы	90	35	50
Почки	80	90	45
Костно-мышечная система	60	60	50
Нервная система	50	30	70
Желудочно-кишечный тракт	50	50	50
Кожа	40	40	60

Клиническая характеристика органических поражений при ГПА представлена в сводной таблице 4 [Fauci A.S. et al., 1983; Manganelli P. et al., 2006; Hoffman G.S. et al., 1992; Holle J.U., Gross W.L., 2011; Florian A. et al., 2011; Samarkos M. et al., 2005].

Таблица 4. Варианты поражения различных органов и систем при ГПА

Орган/система	Симптоматика
Легкие	Легочные инфильтраты Кашель Кровохарканье Дискомфорт в грудной клетке Одышка Легочные кровотечения Ателектазы Притупление легочного звука при перкуссии Ослабление дыхания, хрипы при аускультации
ЛОП-органы	Синусит Ринит Носовые кровотечения Седловидная деформация носа Серозный отит Снижение слуха Подскладочный стеноз гортани Стеноз трахеи «Клубничная» гиперплазия десен
Почки	Протеинурия, гематурия, эритроцитарные цилиндры Почечная недостаточность Малоиммунный очаговый и сегментарный некротизирующий гломерулонефрит Малоиммунный экстракапиллярный (быстро прогрессирующий) гломерулонефрит
Костно-мышечная система	Артралгии Артриты Миалгии

Нервная система	Множественные мононевриты Сенсомоторная полинейропатия Парезы черепно-мозговых нервов Цереброваскулит Гранулемы орбиты, зрительных нервов, твердой мозговой оболочки, головного мозга
Желудочно-кишечный тракт	Энтероколит Язвы, перфорации кишечника
Кожа	Пальпируемая пурпура Язвы кожи Петехии, везикулы, пустулы, геморрагические буллы Сетчатое ливедо Некрозы фаланг, подногтевые геморрагии Язвы гениталий
Глаза	Конъюнктивит Эписклерит Увеит Васкулит зрительного нерва Окклюзия артерий сетчатки Окклюзия слезных протоков Экзофтальм
Сердце	Перикардит Васкулит коронарных артерий Миокардит Эндокардит Гранулемы с вовлечением проводящей системы
Забрюшинная клетчатка	Ретроперитонеальный фиброз
Конституциональные симптомы	Лихорадка Ночные поты Слабость Сонливость Потеря аппетита Снижение веса

Лабораторные признаки	АНЦА Нормохромная анемия Нейтрофильный лейкоцитоз Тромбоцитоз Повышение уровня СРБ, ускорение СОЭ Повышение титра РФ Микрогематурия, протеинурия Повышение уровня креатинина и мочевины
-----------------------	--

Некоторые наблюдавшиеся нами варианты поражения ЛОР-органов, глаз и кожи при гранулематозном полиангиите представлены на рисунках 1–6.

По клиническому течению выделяют две формы течения ГПА – ограниченную и генерализованную [Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group, 2003]. Ограниченная форма диагностируется в тех случаях, когда заболевание удовлетворяет классификационным критериям ACR, но отсутствуют жизнеугрожающие органные поражения:

- нет эритроцитарных цилиндров в моче;
- при наличии гематурии (без эритроцитарных цилиндров) уровень сывороточного креатинина $\leq 1,4$ мг/дл (мкмоль/л) и не превышает исходный уровень у данного пациента более, чем на 25%;

- поражение легких является ограниченным, парциальное давление кислорода при вдыхании комнатного воздуха (PO_2) > 70 mm Hg или сатурация кислорода при вдыхании комнатного воздуха по пульс-оксиметру более 92%; легочное кровотечение может рассматриваться как ограниченная форма, если нет признаков прогрессирования процесса (если такие признаки имеются – легочное кровотечение рассматривается как генерализованная форма);

- нет признаков поражения других органов (ЖКТ, глаз, ЦНС, почек), которые могут угрожать жизни пациента.

Все случаи, не подпадающие под определение ограниченной формы, рассматриваются как генерализованная форма.



Рис. 1. Седловидная деформация носа

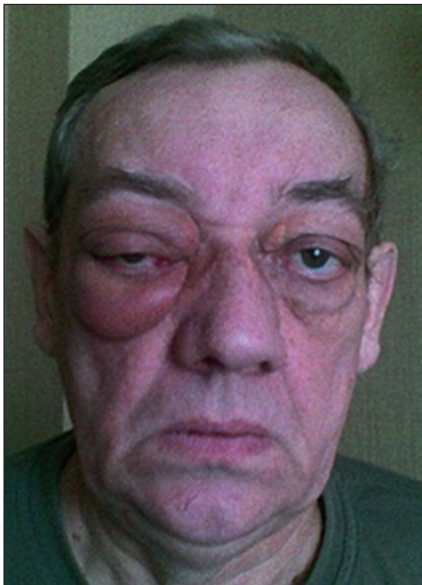


Рис. 2. Гранулема орбиты

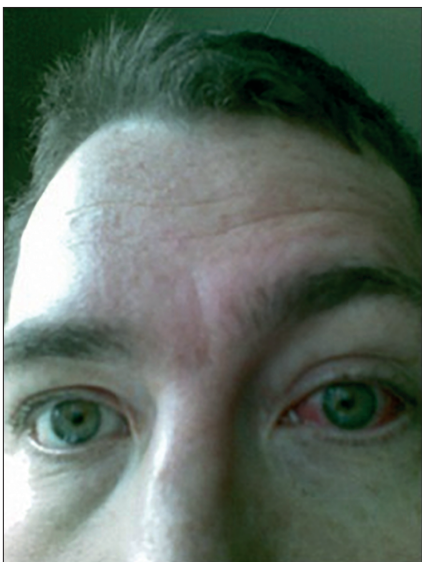


Рис. 3. Эписклерит



Рис. 4. Эритема кожи



Рис. 5. Пурпура



Рис. 6. Язвы кожи

6. Диагноз

Диагноз ГПА представляет определенную трудность в связи со значительным разнообразием клинических проявлений и поэтому часто ставится с запозданием.

Первоначальные критерии включали гранулематозное поражение верхних и нижних дыхательных путей, гломерулонефрит и различные проявления системного васкулита [Godman С.С., Churg J., 1954]. Другая диагностическая схема, обозначавшаяся аббревиатурой ELK/УЛП (Ear; Lung; Kidney/Ухо-горло-нос и верхние дыхательные пути; Легкие; Почки), была предложена лишь спустя 20 лет [DeRemee R.A. et al., 1976]. В дальнейшем была предпринята попытка усовершенствовать диагностические критерии: диагноз предлагалось устанавливать при наличии у пациента клинических признаков поражения не менее, чем трех органов (верхние дыхательные пути, легкие и почки), при подтверждении этих поражений данными биопсии хотя бы одного, а желательно двух органов [Fauci A.S. et al., 1983].

В 1990 г. American College of Rheumatology/Американская коллегия ревматологов (ACR/АКР) разработала классификационные критерии ГПА, предназначенные для включения пациентов в клинические исследования (табл. 5). Авторы постулировали, что при наличии у пациента 2 из этих 4 критериев может быть установлен диагноз ГПА, чувствительность составляет 88,2%, специфичность – 92% [Leavitt R.Y. et al., 1990].

Таблица 5. Классификационные критерии ГПА
(адаптировано из Leavitt R. Y. et al., 1990)

Воспалительные изменения полости носа или рта – болезненные или безболезненные язвы, гнойные или кровянистые выделения из носа.
Рентгенологические изменения органов грудной клетки – узелки, инфильтраты или полости на рентгенограммах грудной клетки.
Изменения осадка мочи – микрогематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры.

Гранулематозное воспаление при биопсии – гранулематозное воспаление стенок артерий или артериол, либо периваскулярной или экстраваскулярной области.

Следует отметить, что эти критерии были разработаны до внедрения в повседневную практику исследований АНЦА в сыворотке крови и не могут в настоящее время рассматриваться как диагностические.

После широкого внедрения в клиническую практику исследований АНЦА классификационная система УЛП была дополнена характерными гистологическими данными и положительными тестами на АНЦА, поскольку было выяснено, что повышенные титры АНЦА, особенно анти-ПР3, значимо ассоциированы с ГПА и обладают высокой чувствительностью и специфичностью [DeRemee R.A., 1993; Van der Woude F.J. et al., 1985; Venning M.C. et al., 1990; Savige J.A. et al., 1990].

С учетом высокой частоты поражения почек и включения почечных проявлений во все диагностические системы биопсия почки является «золотым стандартом» диагностики. Это особенно важно в тех случаях, когда при наличии характерной клинической симптоматики АНЦА в сыворотке крови не выявляются. Классические морфологические признаки АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита включают сегментарный фибриноидный некроз и клубочковые полулуния при отсутствии иммунореактивных депозитов (малоиммунный гломерулонефрит). В зависимости от соотношения нормальных клубочков, клеточных полулуний и склерозированных клубочков в настоящее время выделяют четыре класса гломерулонефрита: очаговый, полулунный, смешанный и склерозирующий [Berden A.E. et al., 2010; Jha V., 2010; Nachman P.H. et al., 2008].

Некоторые наблюдавшиеся нами морфологические варианты поражения почек при гранулематозе с полиангиитом представлены на рисунках 7–10.

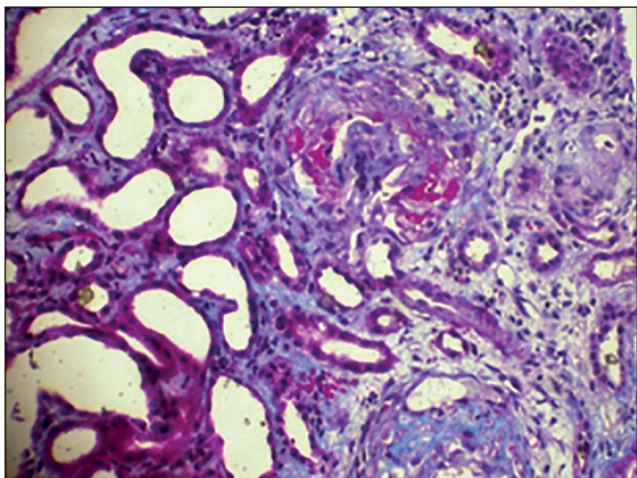


Рис. 7. Фибриноидный некроз клубочка

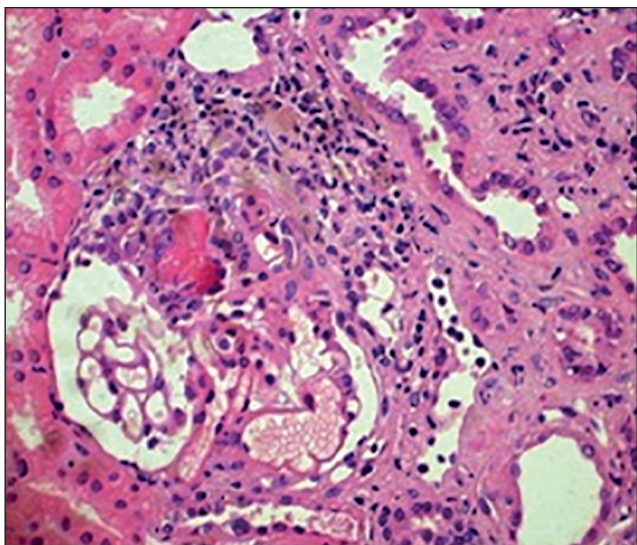


Рис. 8. Клеточное полулуние, занимающее большую часть пространства клубочка

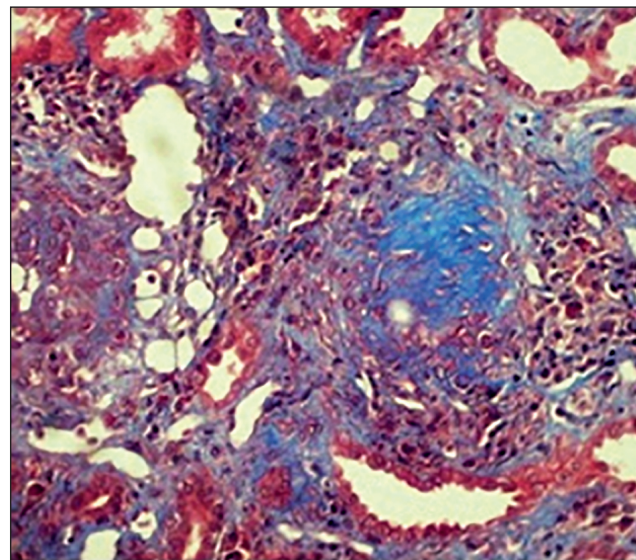


Рис. 9. Фибрино-клеточное полулуние, занимающее большую часть пространства клубочка

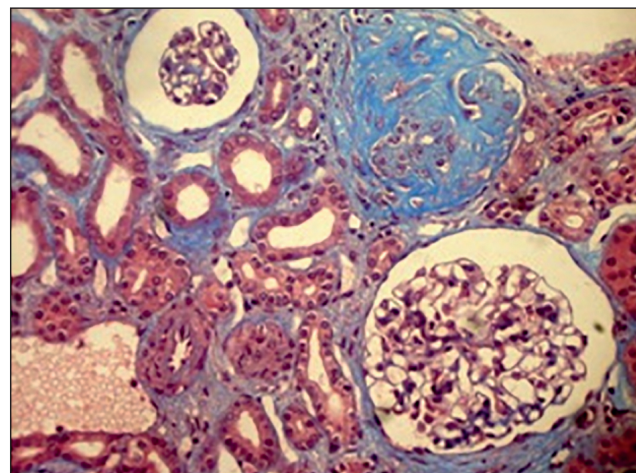


Рис. 10. Полностью фиброзированный клубочек и соседствующий с ним неизменный клубочек

7. Диагностика поражения легких

Основными методами диагностики поражения легких являются рентгенологическое исследование и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки.

Широкое применение в пульмонологической практике традиционной рентгенографии как эффективного и доступного метода выявления патологических изменений в легких имеет ограничения в точном установлении аутоиммунного поражения легких при ГПА и дифференциации их с вторичными инфекционными осложнениями, возникающими в рамках основного заболевания. Использование МСКТ в клинической практике, обладающей по сравнению с рентгенографией высоким контрастным разрешением и отсутствием суммационного эффекта, позволило существенно расширить возможности выявления изменений в легочной ткани.

В легких определяются инфильтраты, не имеющие четких границ, уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла». Участки консолидации легочной ткани могут подвергаться деструкции с образованием полостей, что может привести к кровохарканью и легочному кровотечению. Инфильтраты могут увеличиваться и уменьшаться в размерах, различаться по плотности, форме и т.д.

Различают 3 варианта инфильтратов:

- двусторонние, распространенные, низкой плотности (характерные для альвеолярного кровотечения);
- ограниченные низкой плотности; при контрольных исследованиях в динамике могут разрешаться, уплотняться (прогрессировать), приобретать сливной характер;
- ограниченные высокой плотности.

Помимо инфильтратов, в легких определяются мелкие очаги размером от 0,3 до 10 см (картина легочной диссеминации), зачастую в них имеется полость распада. Как правило, поражаются оба легких. Размеры очагов и их количество, наличие полости распада достоверно определяются на МСКТ органов грудной полости. Подобные образования встречаются у 69–90% пациентов, при этом полости – у 43–48% [Cordier J.F., 1990], часто трактуются как туберкулез либо метастатическое поражение легких.

В диагностике большое значение имеет результат биопсии, но ее эффективность снижается при взятии на исследование не поврежденных участков легочной ткани [Грыб В.М., 2014].

Таким образом, решающее значение имеют своевременная диагностика и лечение ГПА, которые нацелены на предупреждение необратимых изменений в органах. В практической работе имеются трудности в диагностике системных васкулитов. Необходимо разрабатывать алгоритмы обследования больных с данными заболеваниями, что будет способствовать выявлению патологических изменений и улучшит прогноз их жизни.

8. КТ-семиотика

На основании представленных собственных наблюдений основными КТ-проявлениями при ГПА являются участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», инфильтрация легочной ткани, узелки размером от 5 до 15 мм, утолщение стенок сегментарных и субсегментарных бронхов, бронхоэктазы, перибронхиальное распространение инфильтрации, полости распада легочной ткани от 5 до 50 мм. При ГПА поражаются как одно, так и оба легких. Может определяться выпот в плевральных полостях. Пневмоторакс встречается довольно редко и является осложнением в результате разрыва полостных образований, расположенных в кортикальных отделах легких, с проникновением воздуха в плевральную полость.

8.1. Очаговое поражение легких

Наиболее распространенным проявлением ГПА являются легочные очаги, встречающиеся у 70% больных [Lohrmann et al., 2005]. Как правило, узелки множественные, поражают оба легких во всех отделах. Зачастую имеют размер от 2 до 4 мм, но варьируют от 1 мм до 10 см [Armstrong P. et al., 2000] (рис. 11). Здесь и далее приводим собственные наблюдения указанных сканиологических симптомов.

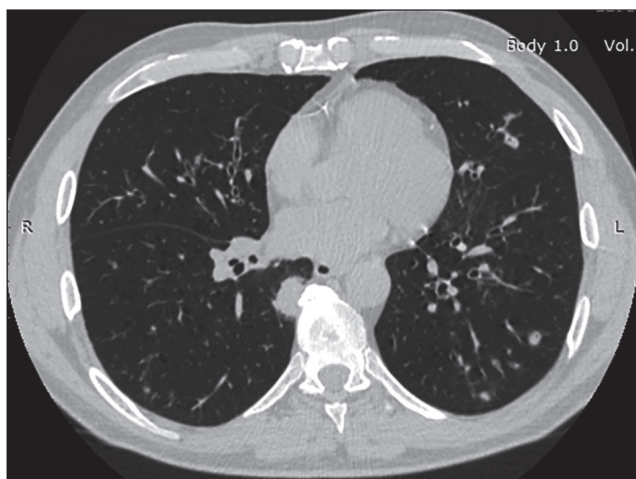


Рис. 11. Очаги в верхней и нижней долях левого легкого и паравертебральном отделе нижней доли правого легкого размером от 3 до 15 мм

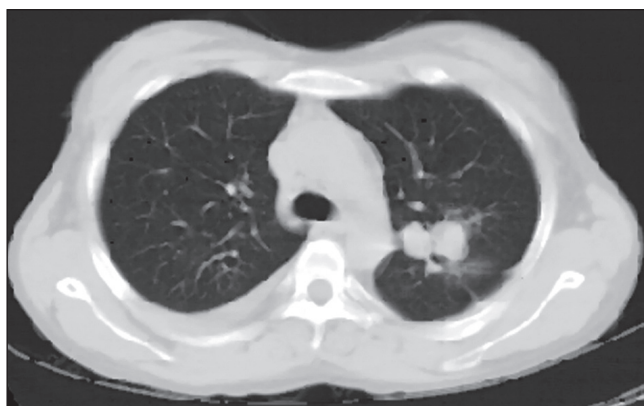


Рис. 12. Очаги в верхней доле левого легкого, по периферии которого имеется уплотнение паренхимы легкого по типу «матового стекла», соответствующей кровоизлиянию



Рис. 13. Полости распада паренхимы легкого

Вокруг узла может прослеживаться понижение плотности легочной ткани по типу «матового стекла» – симптом «галло» (*halo sign*) – признак кровоизлияния (рис. 12).

Также при ГПА регистрируется симптом обратного «галло» (*atoll sign*), при котором определяется зона уплотнения по типу «матового стекла», окруженная зоной консолидации легочной ткани серповидной (более $\frac{3}{4}$ окружности) или округлой формы минимальной толщиной 2 мм. Линейные участки уплотнения легочной ткани по типу спикул, достигающие субплевральных отделов, характерны для ГПА. Это не является признаком инфаркта легкого, метастазов (табл. 6 на с. 24).

Узелки при ГПА могут проявляться как центрилобулярное поражение, имитируя туберкулез, пневмонит, острый бронхолит либо грибковую пневмонию. Появление полости распада может наблюдаться ориентировочно в 50% случаев в узлах размером более 20 мм [Pretorius E.S. et al., 2004] (рис. 13).

Стенки полости могут быть как толстыми, так и тонкими, и при КТ могут выглядеть как деструктивная пневмония, абсцесс легкого, метастазы и полость распада при инфаркте легкого и др. (рис. 14).

Полости распада паренхимы легкого при ГПА могут инфицироваться, в них могут появляться уровни газ/жидкость.

Таблица 6. Дифференциальная диагностика узелков в легких (адаптировано из Martinez F., 2014)

Заболевание	Количество	Размеры	Распространение	Полость распада	Дополнительные находки
ГПА	Множественные	От 1 мм до 10 см	Обычно двустороннее, хаотично. Могут быть перибронхо-васкулярные, субплевральные	В 50% случаев в узлах размером более 2 см	«Гало», обратное «гало», линейные участки уплотнения
Метастазы	Множественные	Разные	Двусторонние	Не часто	Лимфаденопатия
Инфекционные	Множественные/единичные	Обычно > 10 см	Периферические (септические эмболы)	Редко	Симптом «дерево в почках», лимфаденопатия
Саркоидоз	Множественные	2–10 мм	По ходу плевры, бронхов	Редко	Лимфаденопатия
Ревматоидный артрит	Единичные/множественные	5–7 мм	Обычно по периферии легких	Редко	Увеличение и уменьшение подкожных узлов
Туберкулез	Множественные сгруппированные или более обширная односторонняя и двусторонняя диссеминация	2–10 мм	Типичная локализация в верхушках легких или верхушечных сегментах нижних долей	Часто	Фон в виде перенесенного специфического воспаления (кальцинаты, обызвествленные очаги, лимфатические узлы, рубцово-спаечный процесс)
Первичная опухоль	Солитарный узел	Любые	Любая локализация	Как правило, при размере более 2 см	Связь с бронхом, перифокальные «спикулы», лимфаденопатия корня легкого и средостения

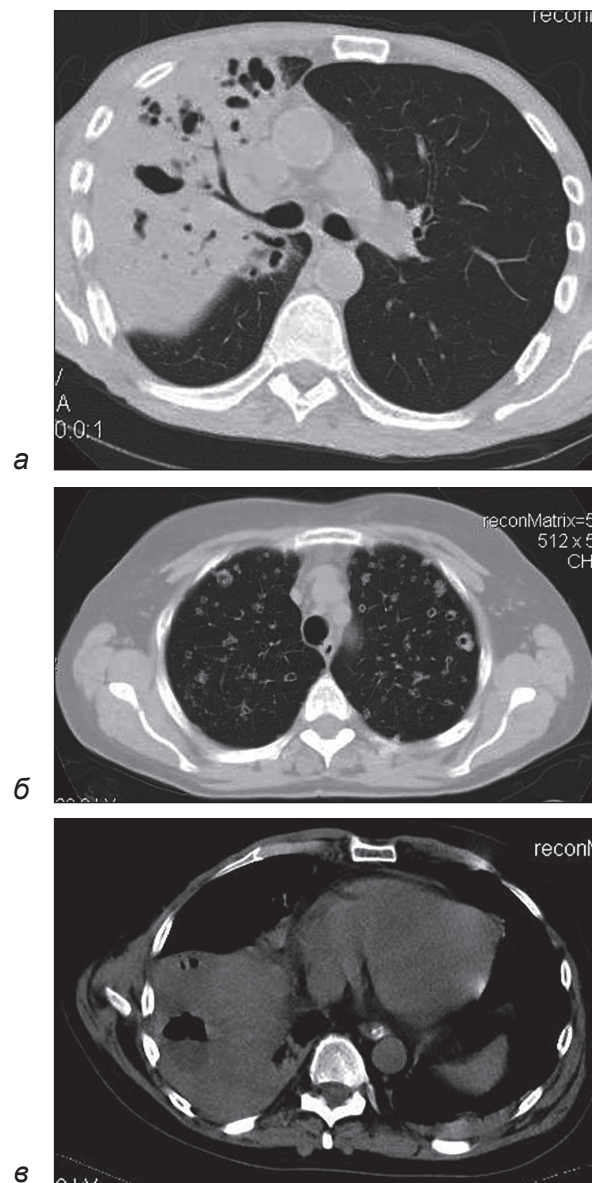


Рис. 14. Полостные образования с полостью распада легочной ткани, с которыми следует дифференцировать ГПА: деструктивная пневмония (а); септическая пневмония (б); абсцедирующая пневмония (в)

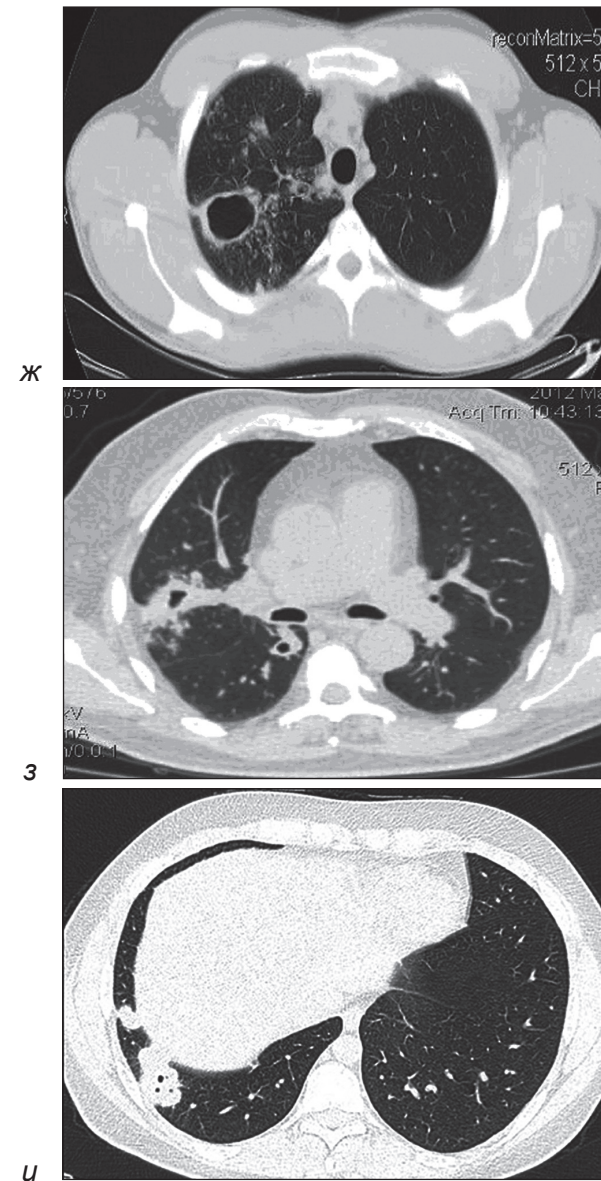
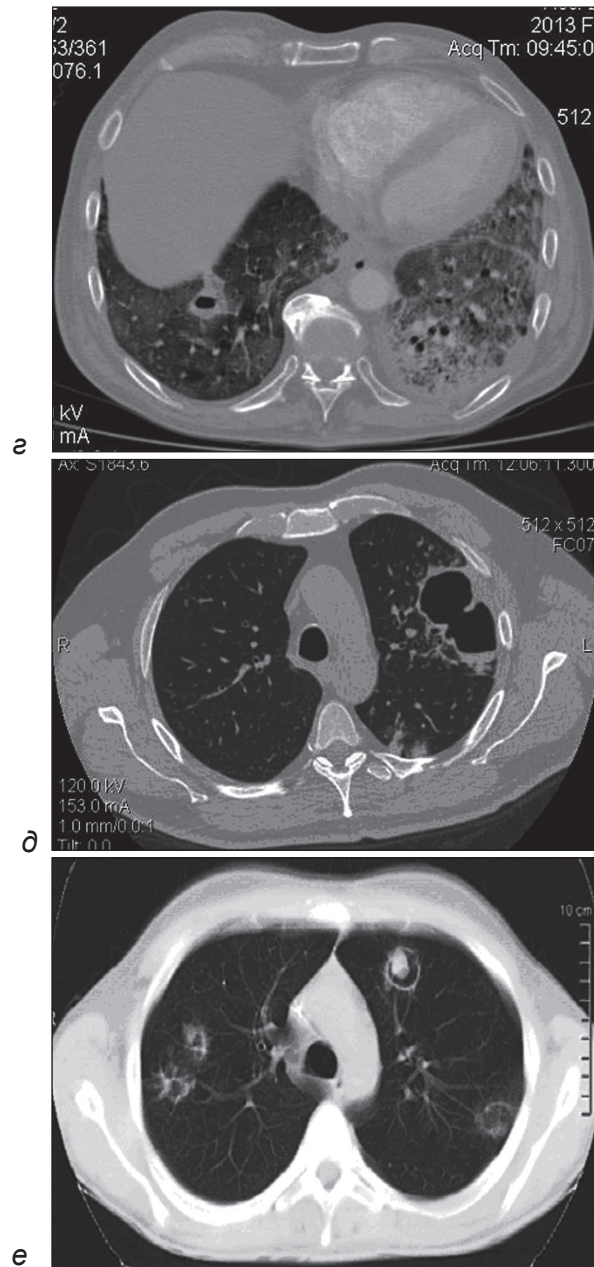
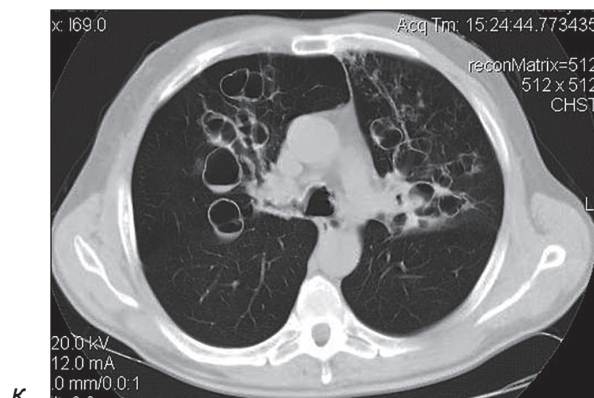
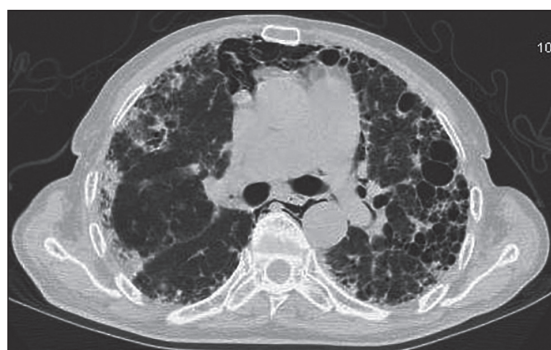


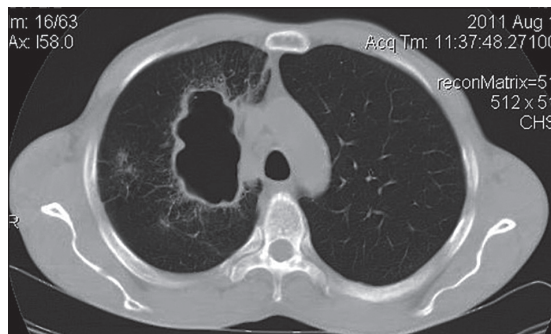
Рис. 14. Полость при инфаркте легкого (а – наддиафрагмальный отдел S9 правого легкого); абсцесс легкого (б); аспергиллез (в); кавернозный туберкулез (ж), периферический рак легкого (з); лимфома Ходжкина (и)



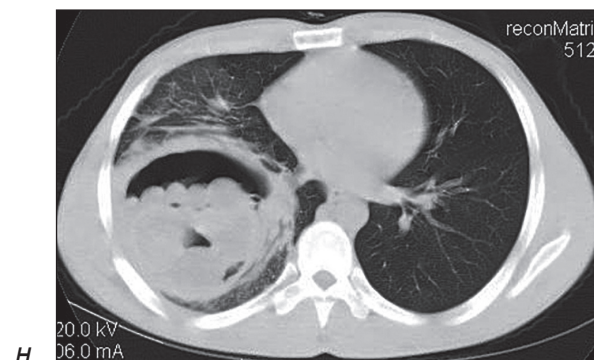
К



Л



М



Н

8.2. Уплотнения легочной ткани – «матовое стекло» и консолидация

Уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» встречается ориентировочно в 30% случаев в активной фазе ГПА и является результатом кровоизлияния [Farrelly С.А., 1982], диффузное альвеолярное кровоизлияние встречается у 10% больных [Franks T.J., Koss M.N., 2000]. Единичные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» могут быть расценены как пневмония, однако диагноз ГПА может быть поставлен при отсутствии динамики на последующих контрольных исследованиях на фоне проводимого лечения. Участки консолидации и уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» могут проявляться по-разному: двусторонние, перибронховаскулярные (рис. 15, 16, 17).

Вместе с легочными узелками участки консолидации и уплотнения по типу «матового стекла» могут увеличиваться и уменьшаться независимо от терапии. Участки консолидации обычно бывают с симптомом «воздушной бронхографии» [Lenclud C. et al., 1989; Stokes T.C. et al., 1982] (рис. 18).

Участки кровоизлияния могут сливаться между собой с образованием обширных геморрагических зон. Альвеолярное кровотечение зачастую протекает остро и, если его не лечить, может привести к фатальным последствиям. Лечение приводит к полному выздоровлению, иногда кровотечение проходит спонтанно [Cordier J.F. et al., 1990].

Рис. 14. Полостные образования с полостью распада легочной ткани, с которыми следует дифференцировать ГПА: мешотчатые бронхоэктазы (к); идиопатический легочный фиброз (л), полостная форма центрального рака (м), эхинококковая киста (н)

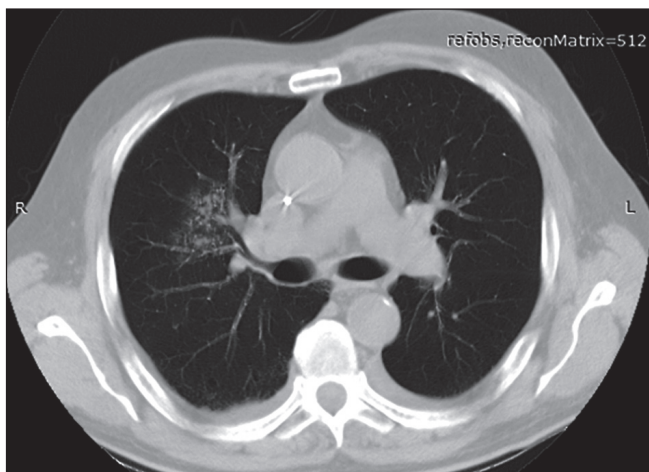


Рис. 15. Участок уплотнения по типу «матового стекла» в S4/5 правого легкого

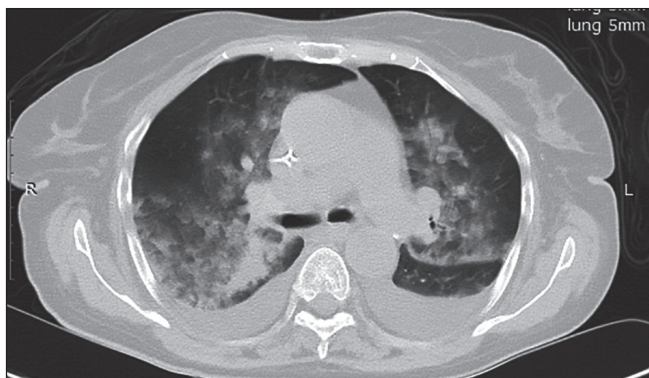


Рис. 16. Обширные зоны уплотнения паренхимы легкого по типу «матового стекла» с обеих сторон

Знание клинической картины и диагностических критериев могут помочь провести дифференциальную диагностику ГПА от других патологических состояний, проявляющихся в виде консолидации и уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Данные критерии представлены в таблице 7.

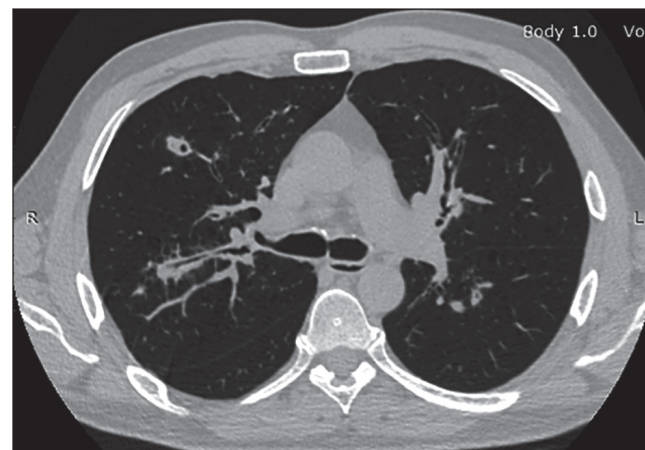


Рис. 17. В S2,3 правого легкого и в S3 левого легкого визуализируются перибронховаскулярная инфильтрация и неравномерное утолщение стенок бронхов

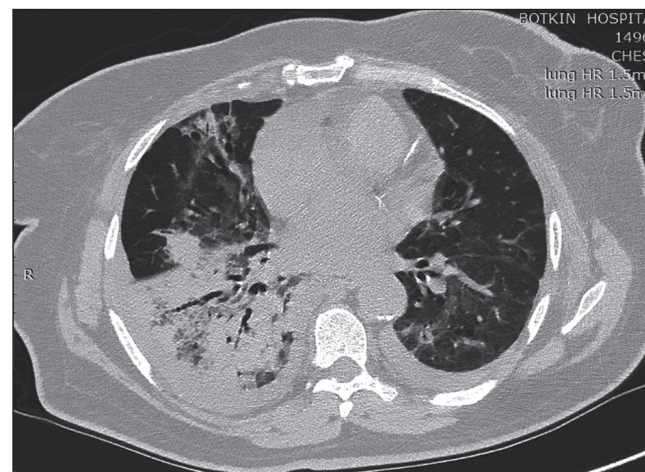


Рис. 18. Зоны консолидации легочной ткани с наличием симптома «воздушной бронхографии»

Таблица 7. Дифференциальная диагностика консолидации и уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»
(адаптировано из Martinez F., 2014)

Заболевание	Течение заболевания	Распространение	Лимфаденопатия	Симптом «дерево в почках»	Образование полостей распада
ГПА	Чаще всего остро	Мультифокальное, перибронховаскулярное	Редко	Редко	Редко
Бактериальная пневмония	Остро	Долевое	Реактивная	Да	Редко
Аспирационная пневмония	Чаще всего остро	Связано с бронхоэктазами в нижних долях	Реактивная	Да	Иногда
Организирующаяся пневмония	Хроническое	Мультифокальное, периферическое, мигрирующее, симптом обратного «гало»	Редко	Нет	Нет
Аденокарцинома	Хроническое	Одно- и мультифокальное, от симптома «матового стекла» до консолидации легочной ткани	Да	Нет	Псевдокавитация

Уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» следует дифференцировать от бактериальной, вирусной либо грибковой пневмонии, туберкулеза, отека легких, острого респираторного дистресс-синдрома, инвазивной аденокарциномы легкого (бывший бронхиолоальвеолярный рак [БАР]) (рис. 19).

Вовлечение в процесс альвеол может проявляться как симптом «дерево в почках».

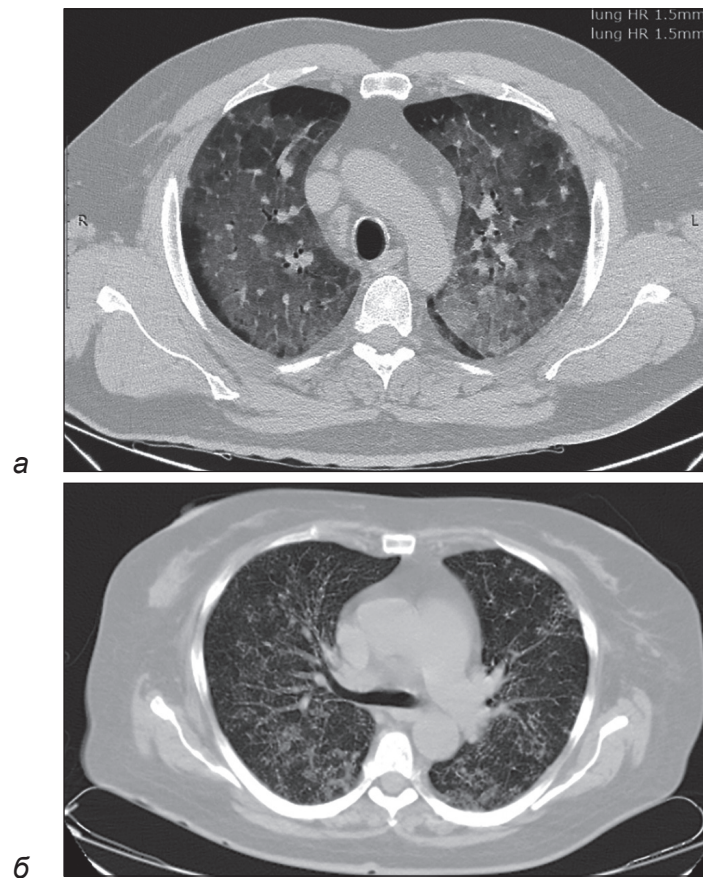


Рис. 19. Процессы в легких с участками «матового стекла», с которыми следует дифференцировать ГПА: инвазивная аденокарцинома легкого (бывший БАР) (а), микст-пневмония при системной красной волчанке (б)

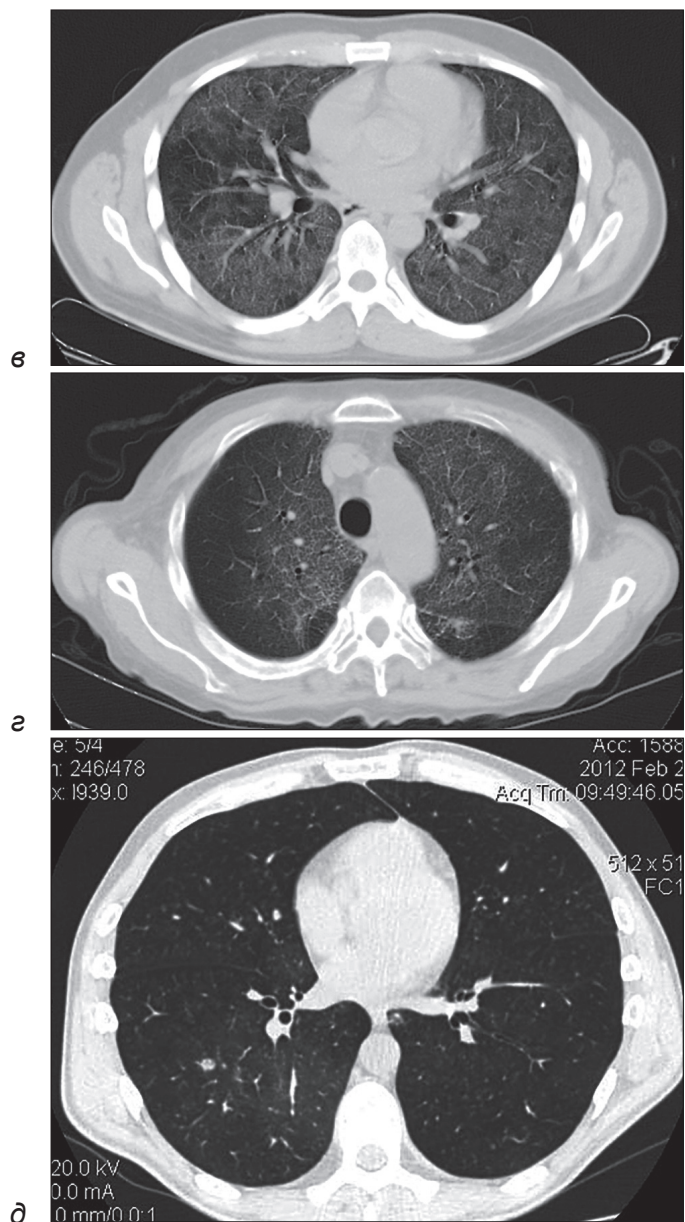


Рис. 19. Процессы в легких с участками «матового стекла», с которыми следует дифференцировать ГПА: пневмоцистная пневмония (в), отек легких (б), зигомикоз (д)

8.3. Поражение трахеобронхиального дерева

Поражение трахеи и бронхов является вторым по частоте поражения в грудной клетке при ГПА [Daum T.E. et al., 1995], возникает у 15–25% пациентов, как правило, проявляется при мультисистемном поражении. Однако встречаются случаи изолированного поражения [Lee A.S. et al., 2005]. Больные жалуются на затрудненное дыхание, стридор, одышку. На начальном этапе заболевания может быть выставлен ошибочный диагноз астмы. В 16–23% случаев в патологический процесс вовлекается трахея, поражение может быть диффузными или локальным, протяженностью 2–4 см. Зачастую поражение трахеи протекает с циркулярным утолщением стенки, которое может быть гладким и узловым [Prince J.S. et al., 2002].

Могут образовываться язвы слизистой оболочки, что часто приводит к кровохарканию. Поражение задней мембраны трахеи может помочь отличить ГПА от рецидивирующего полихондрита, остеохондропатической трахеобронхопатии, при которых задняя мембрана не страдает [Langford C.A. et al., 1996]. Дифференциальная диагностика утолщения стенок дыхательных путей приведена в таблице 8 на с. 36.

Утолщение стенок бронхов с формированием бронхоэктазов наблюдается в дистальных отделах бронхиального дерева (рис. 20), что может привести к ателектазу и пневмонии.

Толщина стенки трахеи может уменьшаться на фоне адекватного лечения. При длительном стенозе может потребоваться установка стента либо хирургическое вмешательство [Lee K.S. et al., 2003]. Вовлечение трахеи в патологический процесс при ГПА может имитировать трахеобронхиальные опухоли (аденоидная кистозная карцинома), амилоидоз трахеи, стеноз трахеи после длительной интубации или туберкулез.

8.4. Вовлечение плевры

Выпот в плевральной полости при ГПА встречается в 12–20% случаев и является аномалией [Cordier J.F. et al., 1990; Travis W.D. et al., 1991]. Выпот может быть одно- и двусторонним, различаться по объему (рис. 21).

Таблица 8. Дифференциальная диагностика утолщения стенок дыхательных путей
(адаптировано из Martinez F., 2014)

Заболевания трахеи	КТ-признаки	Дифференциальная диагностика
ГПА	Утолщение стенки трахеи, преимущественно в подсвязочном отделе	Сужение трахеи в подсвязочном отделе; заболелания со стороны придаточных пазух носа и почек в анамнезе; узелки и участки кровоизлияний в легочной ткани; нет обызвествлений; вовлечение задней стенки трахеи
Рецидивирующий полихондрит	Утолщение хрящевой части и стенки трахеи	Задняя стенка трахеи не вовлекается в процесс; хрящевая аномалия носа и ушей; сужение трахеи; кальцинация стенок (иногда)
Остеохондропатическая трахеобронхопатия	Обызвествление и окостенение узелков в хрящевой части трахеи	Почти всегда умеренное утолщение стенки трахеи с узловыми участками кальцинации; задняя и верхняя стенки не утолщены
Амилоидоз	Узловое концентрическое утолщение стенки с обызвествлением и окостенением	Часто умеренное утолщение стенки трахеи с узловыми участками кальцинации без вовлечения задней стенки; возможно распространение на гортань и верхний отдел трахеи

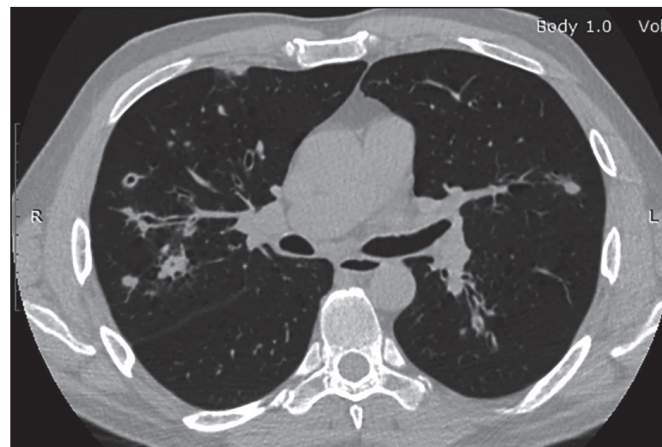


Рис. 20. Утолщение стенок субсегментарных S2, S3 правого легкого бронхов с развитием бронхоэктазов

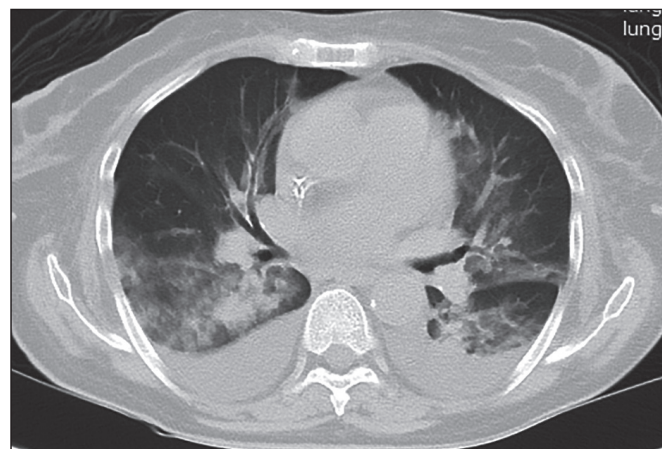


Рис. 21. Выпот в обеих плевральных полостях. В обеих легких визуализируются зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»

Это может соответствовать вовлечению плевры в ГПА либо являться признаком почечной недостаточности.

Редко встречаются утолщение плевры, узловые образования по плевре, пневмоторакс. Когда имеются эти изменения, нужно задуматься об инфекционном агенте либо о злокачественных опухолях.

8.5. Медиастинальное поражение

Встречается редко. Чаще определяются паратрахеальные лимфатические узлы. Дифференциальная диагностика лимфаденопатии представлена в таблице 9.

Таблица 9. Дифференциальная диагностика лимфаденопатии (адаптировано из Martinez F., 2014)

Патологическое состояние	Локализация
Саркоидоз или другое гранулематозное заболевание	Симметричное медиастинальное и прикорневое
Рак легкого	Обычно асимметричное по ходу лимфатических сосудов
Лимфома	Большие массы в верхнем и переднем средостении
Метастатическое поражение (онкологический анамнез)	Любая
Инфекция	Может быть умеренно выраженной (при туберкулезе и МАС*-инфекции) или с кальцинированной (при туберкулезе и грибковой инфекции)

* МАС – *Mycobacterium avium* комплекс.

8.6. Поражение сердца при ГПА

Вовлечение сердца в патологический процесс при ГПА невелико. Однако по результатам аутопсии нарушение сердечной деятельности встречается у трети пациентов [Yi E.S., Colby T.V., 2001]. В исследовании Hoffman и соавторов [Hoffman et al., 1992] вовлечение сердца при ГПА отмечалось у 6% больных (10 больных из 156), и в большинстве случаев наблюдался перикардит.

Распространение процесса на коронарные артерии отмечалось редко и проявлялось их артериитом и последующей тромбоэмболией. Ишемия миокарда может быть обусловлена окклюзией коронарных артерий в среднем и дистальном отделах.

В результате воспаления развивается дисфункция клапанного аппарата за счет утолщения клапанов и проявляется стенозом либо регургитацией. Другие сердечные проявления ГПА включают нарушение атриовентрикулярной проводимости, перикардит, панкардит, кардиомиопатию, неинфекционный миокардит, сердечную недостаточность [Ohkawa S. et al., 1999; Khurana C. et al., 2000; Kouba D.J. et al., 2003; Korantzopoulos P. et al., 2004].

Хотя ГПА поражает сосуды мелкого и среднего калибров, встречаются случаи аортита и периаортита. Полагают, что периаортальное воспаление характеризуется распространением гранулематозной ткани в стенку сосуда.

9. Лечение при ГПА

Лечение ГПА, согласно международным и национальным рекомендациям [KDIGO Glomerulonephritis Work Group, 2012; Козловская Н.Л. и соавт., 2015], включает в качестве инициальной терапии циклофосфамид и кортикостероиды или ритуксимаб и кортикостероиды в качестве альтернативного режима инициальной терапии у пациентов с менее тяжелыми формами заболевания и тем, у кого имеются противопоказания к циклофосфамиду. Пациентам, требующим диализа, пациентам с быстро нарастающим уровнем сывороточного креатинина и пациентам с диффузными легочными кровотечениями предлагается дополнительно проведение плазмафереза. Терапию циклофосфамидом предлагается отменять через 3 месяца у пациентов, остающихся диализ-зависимыми и не имеющих внепочечных проявлений заболевания.

Пациентам, достигшим ремиссии, рекомендуется проводить поддерживающую терапию как минимум в течение 18 месяцев; пациентам, остающимся диализ-зависимыми и не имею-

щим внепочечных проявлений заболевания, рекомендуется не проводить поддерживающую терапию. В качестве поддерживающей терапии рекомендуется азатиоприн, у пациентов с непереносимостью азатиоприна предлагается применять в качестве поддерживающей терапии препараты микофеноловой кислоты. У пациентов с непереносимостью азатиоприна, и микофенолатов для поддерживающей терапии предлагается использовать метотрексат, но только если скорость клубочковой фильтрации превышает 60 мл/мин. Также предлагается применять триметоприм-сульфаметоксазол в качестве дополнительного препарата для поддерживающей терапии у пациентов с поражением верхних дыхательных путей.

Лечение тяжелых обострений (с развитием орган-угрожающих и жизнеугрожающих симптомов) рекомендуется проводить по тем же схемам, что и инициальную терапию. Менее тяжелые обострения предлагается лечить возобновлением иммуносупрессивной терапии или увеличением ее интенсивности, но без применения циклофосфида (назначение кортикостероидов или увеличение их дозы с азатиоприном или микофенолатами либо без них).

При резистентности к инициальной терапии циклофосфидом и кортикостероидами рекомендуется добавить к лечению ритуксимаб, в качестве альтернативы предлагается использование в/в иммуноглобулина или плазмаферез.

Конкретные режимы и дозировки лекарственных препаратов – см. цитируемые источники.

10. Прогноз при ГПА

Исходы ГПА, так же как и других ААВ, без лечения крайне неблагоприятны. Лечение кортикостероидами и циклофосфидом радикально улучшает ближайший и отдаленный прогнозы. Признано, что иммуносупрессивная терапия показана во всех случаях ААВ с поражением почек, редкие исключения могут касаться лишь пациентов с тяжелыми ограничено-почечны-

ми вариантами заболевания, без экстраренальных проявлений васкулита мелких сосудов.

К факторам риска рецидива относят персистенцию анти-PR-3 АНЦА, поражение верхних дыхательных путей (например, синуситы и стенозы гортани) и легких (альвеолярные кровотечения, узлы или полости). У пациентов с любым из этих трех факторов риск рецидива возрастает приблизительно в 1,7 раза, а у пациентов, имеющих все три фактора, – риск рецидива возрастает примерно в 4,7 раза. Не ясно, нуждаются ли пациенты без факторов риска рецидива в проведении поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Соотношение риск–польза для поддерживающей терапии у таких пациентов не оценено. Индивидуальный подбор поддерживающей терапии на основании факторов риска рецидива изучен не достаточно.

Частота рецидивов васкулита у пациентов с терминальной стадией ХПН на 60% ниже, чем у остальных, а инфекционные осложнения у больных, получавших поддерживающую иммуносупрессивную терапию при наличии терминальной ХПН, развиваются в два раза чаще. Кроме того, инфекционные осложнения являются основной причиной смерти этих больных. Учитывая низкий риск возможных рецидивов васкулита и высокий риск инфекционных осложнений с летальным исходом, соотношение риск–польза ограничивает рутинное использование поддерживающей иммунодепрессивной терапии у пациентов, находящихся на хроническом диализе, если у них нет активных экстраренальных проявлений заболевания.

Кроме того, длительная поддерживающая терапия ассоциирована с риском подавления иммунитета, угнетением кроветворения (лейкопения, анемия, тромбоцитопения) и, возможно, повышенным риском опухолевых заболеваний, особенно рака кожи [KDIGO Glomerulonephritis Work Group, 2012; Козловская Н.Л. и соавт., 2015].

11. Клинические примеры

Случай 1 (больная П., 1959 г.р.)

Дебют заболевания в 2006 г. в возрасте 47 лет: кашель, лихорадка до 38°C, заложенность носа и ушей, кровянистые выделения из носа с отхождением корок, кровохарканье. Через 2 недели госпитализирована в пульмонологическое отделение ГKB им. С.П. Боткина. Выявлены анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, умеренная протеинурия, микрогематурия, почечная недостаточность, при рентгенографии ОГК – двухсторонние очаговоподобные тени в легких. Антибактериальная терапия без эффекта.

Заподозрен гранулематоз Вегенера, начата пульс-терапия метилдпреднизолоном. Температура тела нормализовалась, прекратилось кровохарканье, переведена в нефрологическое отделение ГKB им. С.П. Боткина. **Выявлено повышение титра АНЦА к ПР3 до 8 норм.**

Выполнена пункционная биопсия почки: 8 из 23 клубочков полностью склерозированы. В оставшихся клубочках очаговая пролиферация мезангиоцитов, расширение и склероз мезангия, диффузное утолщение базальных мембран капилляров, склероз сосудистых петель с образованием долек, множественные синехии. В 5 клубочках фиброзно-клеточные полулуния. Атрофия канальцев. Диффузный склероз и очаговая лимфоидная инфильтрация стромы. Артериолосклероз. **Заключение: диффузный склерозирующий гломерулонефрит.**

Диагноз подтвержден серологически и морфологически, проводилась терапия преднизолоном внутрь, пульсами циклофосфамида с последующим переходом на азатиоприн. Полностью разрешилась клиническая симптоматика, нормализовались показатели периферической крови и анализа мочи, частично восстановилась функция почек. Констатирована полная ремиссия заболевания, терапия продолжена в поддерживающем режиме. Через 8 лет – рецидив с изолированным поражением легких. Выполнена КТ ОГК: в верхних долях обоих легких выявились инфильтраты неправильной формы (рис. 22).



Рис. 22. В легких определяются множественные инфильтраты неправильной формы, в структуре которых прослеживаются просветы бронхов

Азатиоприн заменен на метатрексат. Констатирована ремиссия заболевания, продолжает наблюдаться в клинике.

Случай 2 (больная Л., 1957 г.р.)

Дебют заболевания в 2012 г. в возрасте 55 лет: лихорадка до 39°C, кашель. Госпитализирована в терапевтический стационар, заподозрен туберкулез легких (ВК-), переведена в противотуберкулезную клинику, получала специфическую терапию, после выписки лечилась и наблюдалась амбулаторно.

В 2013 г. впервые выявлены протеинурия, микрогематурия, почечная недостаточность, обследована во фтизиоурологическом отделении, диагноз туберкулеза мочеполовой системы отвергнут. Получала курсы противотуберкулезных препаратов два раза в год; в 2015 г., через 3 года после начала противотуберкулезной терапии, констатировано «клиническое излечение инфильтративного туберкулеза легких», специфическая терапия прекращена.

Через 3 месяца появились слабость, боли в горле, субфебрилитет, боли в суставах, эритема кожи, кровохарканье. Госпитализирована в противотуберкулезный стационар, выявлены протеинурия, микрогематурия, анемия, почечная недостаточность. В мокроте и в моче КУМ не найдены, методом ПЦР ДНК МБТ в мокроте не обнаружена, при цитологическом исследовании мокроты клетки опухоли не найдены. КТ ОГК: в обоих легких множественные участки снижения прозрачности по типу «матового стекла», увеличение бифуркационных ВГЛУ, аортопульмональных, паравертебральных групп слева. В S3 слева округлая тонкостенная полость до 2 см в диаметре. Трахея и бронхи свободно проходимы. Жидкости в плевральных полостях и полости перикарда не выявлено. ФБС: диффузный двусторонний катаральный бронхит 1 ст. интенсивности воспаления, активных специфических изменений не выявлено. Гистологическое исследование: два фрагмента легкого с дистелектазами, мелкие скопления сидерофагов, небольшой периваскулярный фиброз; слизистая бронха – атрофия респираторного эпителия, фиброз, умеренная диффузная мононуклеарная инфильтрация собственной пластинки, признаков гранулематозного воспаления, опухолевого роста не найдено, при окраске по Цилю-Нильсону КУМ не обнаружены. БАЛ: рост микрофлоры не выявлен. Получала антибиотики широкого спектра действия, температура

нормализовалась, кровохарканье прекратилось. КТ ОГК: без динамики. Диагноз туберкулеза органов дыхания снят.

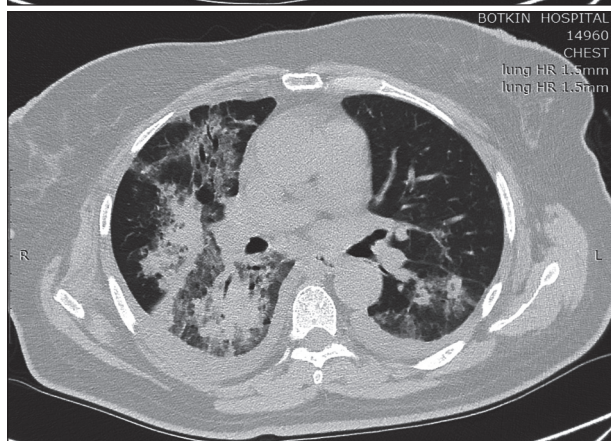
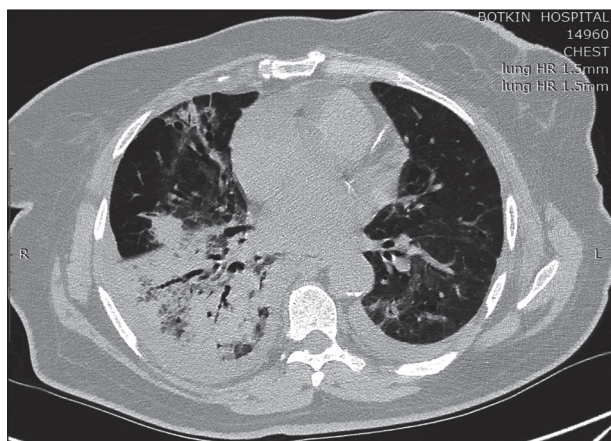
Госпитализирована во фтизиоурологический стационар. Выявлены выраженная микрогематурия (все поля зрения), почечная недостаточность. Цистоскопия с биопсией слизистой мочевого пузыря: специфических изменений не найдено. Диагноз туберкулеза мочеполовой системы снят.

С конца 2015 г. возобновился субфебрилитет, появились боли в правом ухе, язва по боковой поверхности языка, кровохарканье, одышка. В начале 2016 г. госпитализирована в отделение торакальной хирургии ГКБ им. С.П. Боткина, выявлены тяжелая анемия, протеинурия, микрогематурия, прогрессирование почечной недостаточности, при рентгенографии ОГК – двусторонняя пневмония (?), переведена в нефрологическое отделение.

Заподозрен ГПА (гранулематоз Вегенера), начата пульс-терапия метилпреднизолоном, состояние улучшилось. **Выявлено повышение титра АНЦА к МПО до 20 норм. Выполнена пункционная биопсия почки:** 4 из 14 клубочков полностью склерозированы, еще в одном определяется участок постнекротического рубцевания с образованием сегментарного фиброзного полулуния. В 3 клубочках определяются сегментарные фиброзно-клеточные и клеточные полулуния. Оставшиеся клубочки выглядят малоизмененными. Диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 20–25% паренхим, неспецифическая лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция в зонах склероза, явления тубулита. Артерии – артериосклероз с гиперплазией меди. Артериолы – без особенностей. Иммунофлюоресценция негативна по всем исследованным параметрам, за исключением фибрина в проекции полулуний.

Заключение: фокальный некротизирующий и склерозирующий малоиммунный гломерулонефрит с 29% фиброзно-клеточных полулуний.

Диагноз подтвержден серологически и морфологически, терапия продолжена преднизолоном внутрь, назначение цитостатиков лимитировалось лимфопенией. Несмотря на проводимую терапию вновь выросла почечная недостаточность,



присоединилась дыхательная недостаточность, при КТ ОГК выявлены участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», консолидации легочной ткани, выпот в плевральных полостях (рис. 23 на с. 46).

Пациентка переведена в ОРИТ, возобновлена пульс-терапия метилпреднизолоном, начаты процедуры гемодиализа, ИВЛ, несмотря на проводимое лечение состояние прогрессивно ухудшалось, и на 17-е сутки пребывания в стационаре наступила смерть. При патологоанатомическом исследовании диагноз подтвержден.

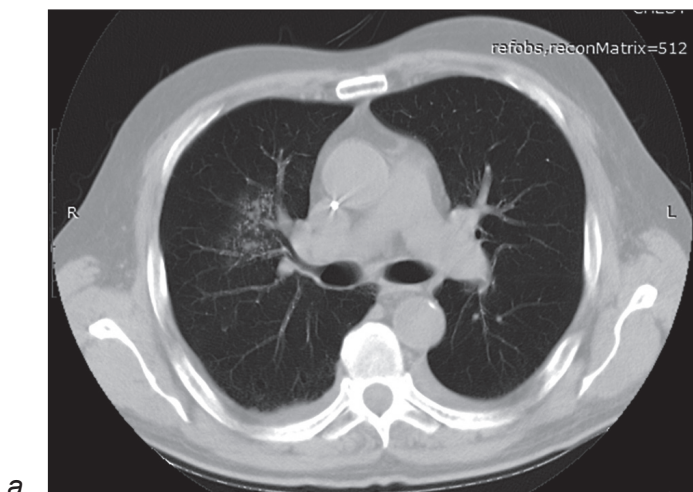
Случай 3 (больной М., 1953 г.р.)

Дебют заболевания 2014 г. в возрасте 61 года: головные боли, заложенность ушей, повышение АД до 180/100 мм рт. ст., гипотензивная терапия без эффекта. Выявлены тромбоцитоз, умеренная протеинурия, микрогематурия, нарушение функции почек. При КТ ОГК в прикорневых отделах S3 и в заднебазальных отделах S10 правого легкого определяются зоны «матового стекла», минимальное количество свободной жидкости в плевральных полостях (рис. 24).

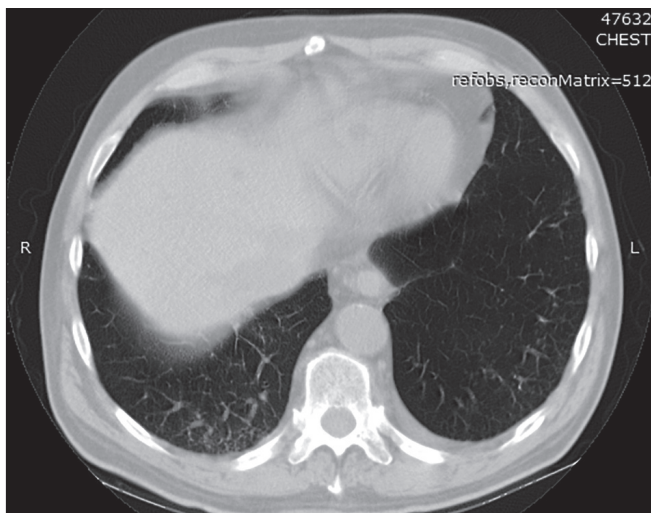
В течение месяца – быстрое прогрессирование почечной недостаточности, госпитализирован в нефрологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина.

Заподозрен ГПА (гранулематоз Вегенера), начата пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом, процедуры гемодиализа. **Выявлено повышение титра АНЦА к МПО до 10 норм**, при рентгенографии ОГК – без патологии. Несмотря на проводившуюся терапию, присоединилась дыхательная недостаточность, пациент переведен в ОРИТ, начата ИВЛ. При повторной КТ ОГК отмечена отрицательная динамика

Слева: рис. 23. В легочной ткани с обеих сторон определяются обширные зоны уплотнения негетерогенного характера по типу «матового стекла» и консолидации с симптомом «воздушной бронхографии». В плевральных полостях с обеих сторон отмечается свободная жидкость



а



б

Рис. 24. КТ-исследование № 1. В прикорневом отделе S3 (а) и в S10 (б) правого легкого отмечаются зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и небольшое количество выпота в плевральных полостях

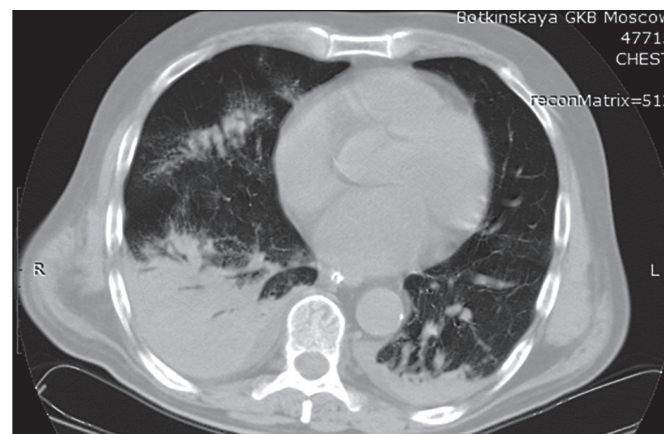
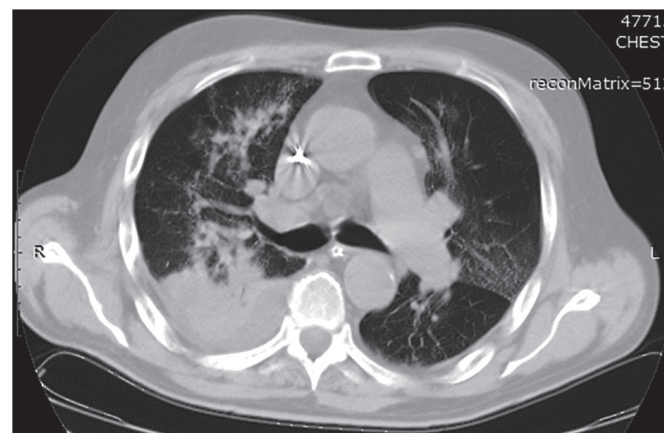


Рис. 25. КТ-исследование № 2. По сравнению с предыдущим исследованием определяется увеличение размеров зон уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и зон консолидации легочной ткани, а также выпота в плевральных полостях как результат прогрессирования васкулита

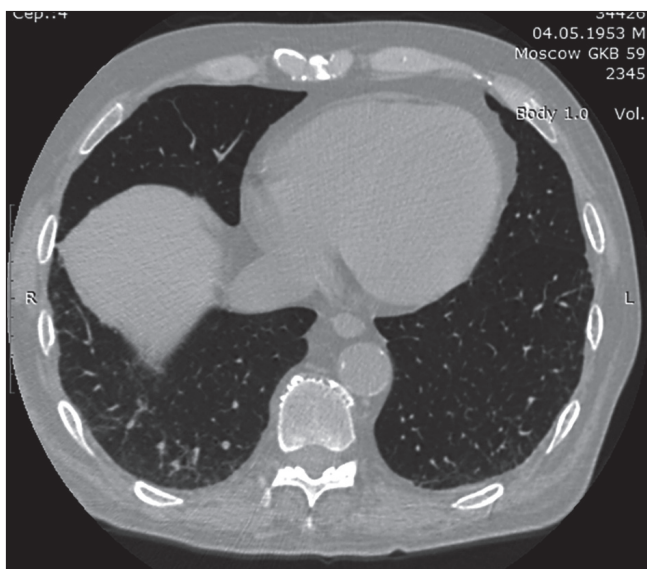
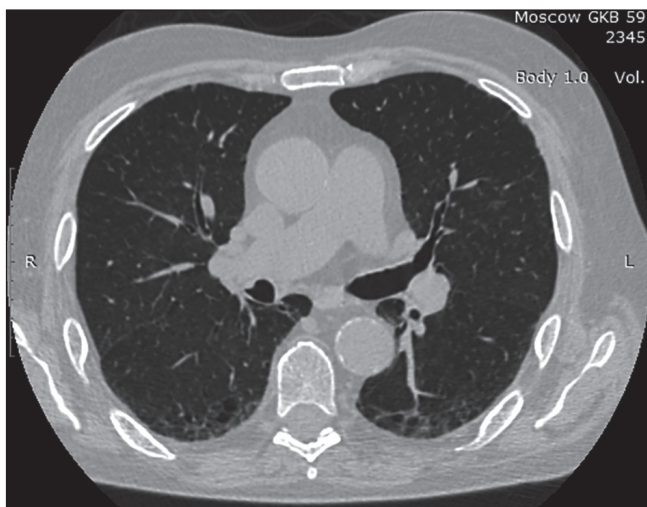


Рис. 26. КТ-исследование № 3. По сравнению с предыдущим исследованием определяется разрешение ранее выявленных зон «матового стекла» и консолидации легочной ткани в обеих легких, исчезновение выпота в плевральных полостях

ка в виде увеличения размеров зон «матового стекла» и появления участков консолидации с «воздушной бронхографией», увеличение выпота в плевральных полостях (рис. 25).

Начаты процедуры плазмообмена, состояние стабилизировалось. Процедуры гемодиализа, плазмообмена и ИВЛ прекращены, терапия продолжена преднизолоном внутрь и пульсами циклофосамида. При очередной КТ ОГК выявлена положительная динамика (рис. 26).

Через 6 месяцев от начала терапии **выполнена пункционная биопсия почки**: 9 из 17 клубочков полностью склерозированы, во всех склерозированных клубочках определяются фрагменты фиброзных полулуний. Еще в 4 клубочках имеются сегментарные фиброзные и фиброзно-клеточные полулуния. Оставшиеся клубочки нормальных размеров, выглядят малоизмененными. Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие более 60% площади паренхимы, неспецифическая лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция в зонах склероза. Артерии – артериосклероз. Артериолы – без особенностей. Иммунофлюоресценция негативна по всем исследованным параметрам.

Заключение: диффузный склерозирующий малоиммунный гломерулонефрит с 76% фиброзных и фиброзно-клеточных полулуний.

Диагноз подтвержден серологически и морфологически, терапия продолжена преднизолоном внутрь и ритуксимабом внутривенно, состояние было стабильным. После 7 месяцев лечения пациент потерян из наблюдения.

Случай 4 (больная Ч., 1944 г.р.)

Дебют заболевания в 2015 г. в возрасте 71 года: головные боли, субфебрилитет, снижение слуха на оба уха. Через месяц госпитализирована в ЛОР-отделение, лабораторные показатели и рентгенография ОГК без особенностей. Рентгенография ППН: полисинусит. КТ ППН: двухсторонний средний отит, двухсторонний антрумцеллюлит, утолщение слизистой ВЧП. Полу-

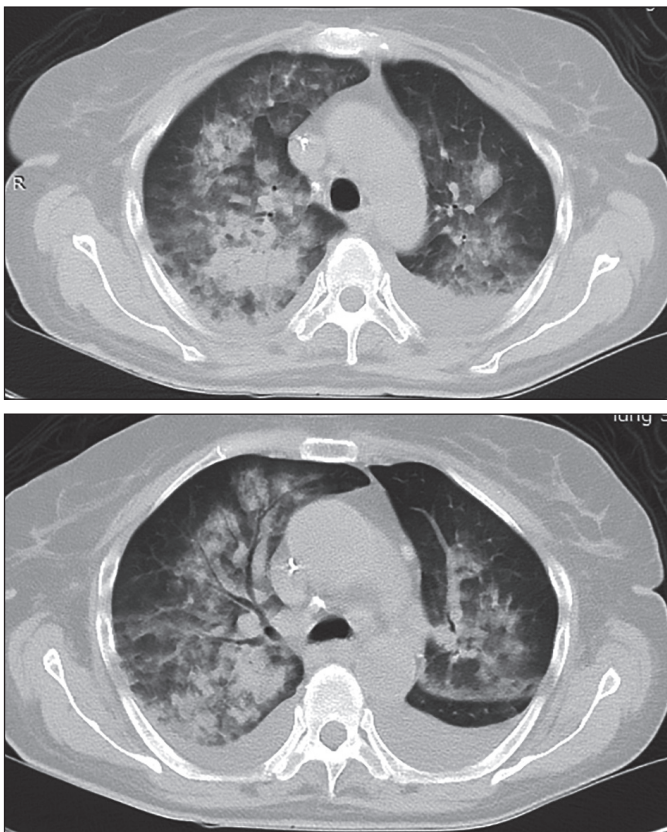


Рис. 27. На КТ-исследовании в обоих легких выявлены обширные зоны «матового стекла» и свободная жидкость в обеих плевральных полостях

чала антибиотики, выполнена пункция ВЧП, катетеризация слуховых труб, без существенного эффекта.

Через неделю появились боли в левом ухе, гноетечение из левого слухового прохода, одышка. Госпитализирована в ЛОР-отделение ГKB им. С.П. Боткина. Выявлены лейкоцитоз, легкая анемия, минимальная протеинурия, незначительное нарушение функции почек. Рентгенография ППН: правосторонний гайморит. Выполнено шунтирование барабанной перепонки с обеих сторон, пункции правой ВЧП, проводилась антибактериальная терапия. Состояние без существенных перемен, тем-

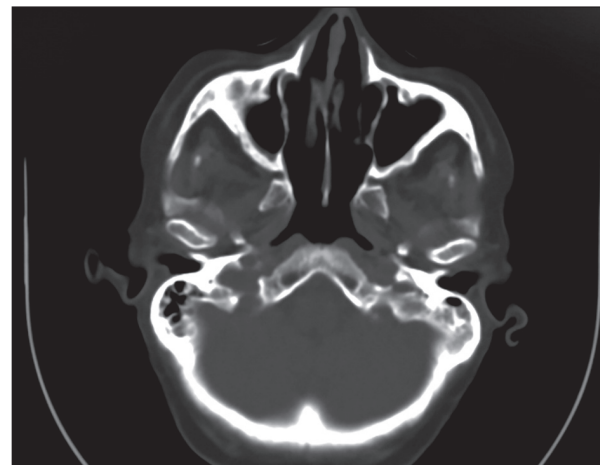


Рис. 28. В ячейках сосцевидного отростка пирамиды левой височной кости отмечается патологическое содержимое

пература нормализовалась после введения преднизолона по поводу эпизода бронхообструкции.

Через 5 дней появилась лихорадка до 39°C, головокружение, слабость, госпитализирована в пульмонологическое отделение ГKB им. С.П. Боткина. Выявлен тромбоцитоз, повышение СРБ до 30 норм, умеренная протеинурия, микрогематурия. Рентгенография ОГК: без очаговых и инфильтративных изменений. Рентгенография ППН: утолщение слизистой. КТ ППН: изменения сосцевидного отростка.

Переведена в ЛОР-отделение, проводилась антибактериальная терапия без эффекта, прогрессировала анемия, почечная и дыхательная недостаточность, пациентка переведена в ОРИТ, начаты процедуры гемодиализа. При рентгенографии ОГК: понижение прозрачности в нижнем легочном поле справа. КТ ОГК: в обоих легких выявлены зоны уплотнения по типу «матового стекла», консолидации легочной ткани с симптомом «воздушной бронхографии» и выпот в обеих плевральных полостях (рис. 27).

КТ ГМ: патологический субстрат в ППН и ячейках сосцевидного отростка левой пирамиды височной кости (рис. 28). В ОРИТ консультирована нефрологом, заподозрен ГПА (грануле-

матоз Вегенера). **Выявлено повышение титра АНЦА к МПО до 20 норм.**

Диагноз подтвержден серологически, начата пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом, процедуры плазмообмена. Несмотря на проводимую терапию, прогрессировала дыхательная недостаточность, развилось легочное кровотечение, начата ИВЛ, однако полиорганная недостаточность прогрессировала, и на 48 сутки пребывания в стационаре наступила смерть. При патологоанатомическом исследовании диагноз подтвержден.

Случай 5 (больная Л., 1999 г.р.)

Дебют заболевания в 2016 г. в возрасте 17 лет: озноб, боли и ограничение подвижности в коленных суставах, слабость. Через 3 дня присоединилась лихорадка до 38–39°C, высыпания на коже, одышка. На 7-е сутки госпитализирована в инфекционный стационар по месту жительства, откуда в связи с дыхательной недостаточностью экстренно переведена в ОРИТ ГKB им. С.П. Боткина.

При поступлении состояние крайне тяжелое, температура тела 37,3°C, ЧСС 156 в 1 мин., ЧДД 48 в 1 мин. Очаговой неврологической симптоматики нет. Кожа и видимые слизистые бледные с сероватым оттенком, на коже груди и лица множественные папулезные элементы, покрытые корочками, до 3 мм в диаметре. Отеки нижних конечностей. В легких дыхание ослабленное во всех отделах, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот вздут, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Диурез адекватный, моча светлая.

Выявлены лейкоцитоз, тромбоцитопения, небольшая протеинурия, микрогематурия, нарушение функции почек, умеренная гипопропротеинемия, коагулопатия, повышение СРБ до 75 норм. Рентгенография ОГК: снижение прозрачности легочных полей с обеих сторон за счет полиморфных очаговых сливных теней по всем легочным полям. Контуры средостения и купола диафрагмы нечеткие. УЗИ: увеличение размеров почек с нару-



Рис. 29. Геморрагические высыпания на тыльной поверхности кисти с отеком мягких тканей

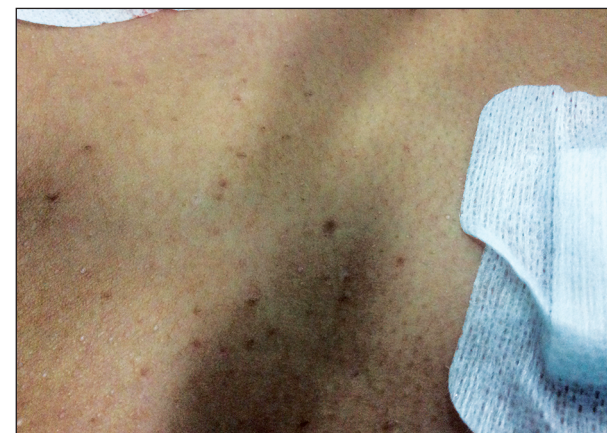


Рис. 30. Сыпь на коже живота

шением дифференциации слоев. ЭХО-КГ: полости сердца не расширены, сократительная функция миокарда левого желудочка умеренно снижена.

Диагностирована двусторонняя деструктивная пневмония. Начата ИВЛ, антибактериальная (с неоднократной сменой антибиотиков широкого спектра действия) и инфузионная терапия, переливания СЗП. Нормализовались количество тромбоцитов и АЧТВ, но проявились геморрагические высыпания на тыль-

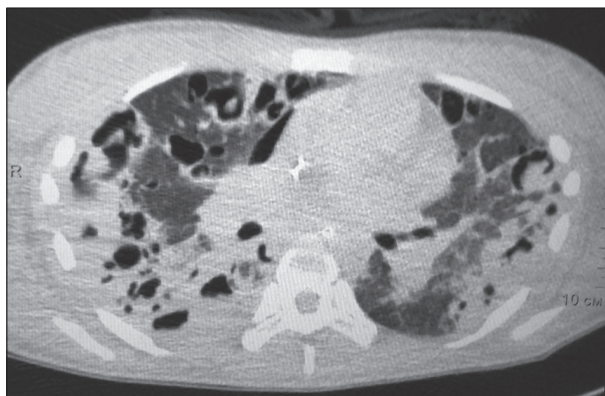
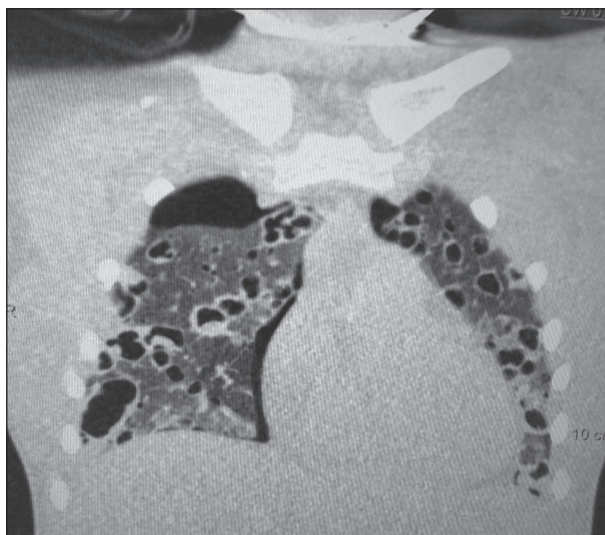


Рис. 31. КТ-исследование № 1. В обоих легких определяются множественные полости распада на фоне «матового стекла» и участков консолидации в кортикальных отделах легких. В плевральных полостях имеется газ, появившийся, по-видимому, в результате разрыва стенок полостей

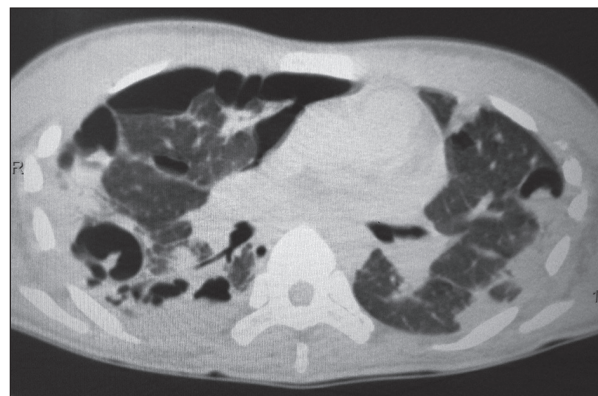
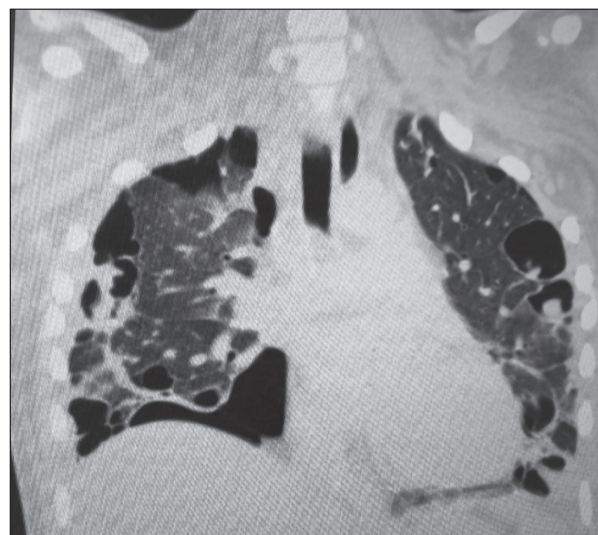


Рис. 32. КТ-исследование № 2. Отмечается уменьшение количества полостей в легких, слияние части полостей между собой, увеличение количества воздуха в правой плевральной полости

ной поверхности кистей (по типу перчаток), на спине, бедрах и в паховой области (рис. 29) – папулезная сыпь с корочками, отмечавшаяся при поступлении, приняла распространенный характер (рис. 30).

Сохранялись лихорадка, дыхательная недостаточность, развилась олигурия, нарастали отеки, азотемия, появилась гипотензия, что потребовало инотропной поддержки и проведения процедур гемодиализа.

При КТ ОГК в легких определяются множественные полости деструкции с толщиной стенок до 2–3 мм и зоны инфильтрации с двух сторон (рис. 31). В обеих плевральных полостях с обеих сторон имеется газ.

Осмотрена гематологом. Заподозрен гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением легочной ткани. Рекомендовано исследование крови на АНЦА, антиядерные и антифосфолипидные антитела (не проведено по техническим причинам). Выполнена пункция костного мозга, биопсия элементов сыпи. В миелограмме – богатый костный мозг с абсолютным расширением и омоложением нейтрофильного ростка, в остальном – без особенностей. В биоптате кожи гистиоцитов не найдено.

На фоне проводимой терапии (ИВЛ, вазопрессорная поддержка, повторная смена антибиотиков с добавлением противогрибковых препаратов) отмечена положительная динамика: угасла сыпь, восстановился диурез, ликвидировались отеки, нормализовались показатели функции почек, разрешилась дыхательная недостаточность, через месяц пребывания в стационаре ИВЛ прекращена. При повторной КТ ОГК (рис. 32) отмечено уменьшение количества полостей деструкции легочной ткани в обоих легких, при этом часть полостей слилась между собой с формированием полости большего размера. Толщина стенок полостей распада уменьшилась до 1–2 мм. Количество газа в правой плевральной полости увеличилось, в левой плевральной полости газ не визуализируется, свободной жидкости в плевральных синусах не определяется.

Выполнено ранее назначенное серологическое исследование, **выявлен повышенный титр АНЦА суммарных (+)**.

Диагностирован ГПА (гранулематоз Вегенера), начата терапия преднизолоном и циклофосфамидом с выраженной

положительной динамикой. Для дальнейшего лечения переведена в ревматологическую клинику.

Случай 6 (больная К., 1996 г.р.)

Дебют заболевания в 2009 г. в возрасте 13 лет: после переохлаждения появились слабость, утомляемость, потеря аппетита, диагностирована пневмония, проводилась антибактериальная терапия без эффекта. Госпитализирована по месту жительства, выявлено нарушение функции почек, переведена в детский центр гемодиализа, где **диагностирован гранулематоз Вегенера**, терминальная стадия ХПН. Получала лечение программным гемодиализом в течение 2 лет (сведений об иммуносупрессивной терапии нет).

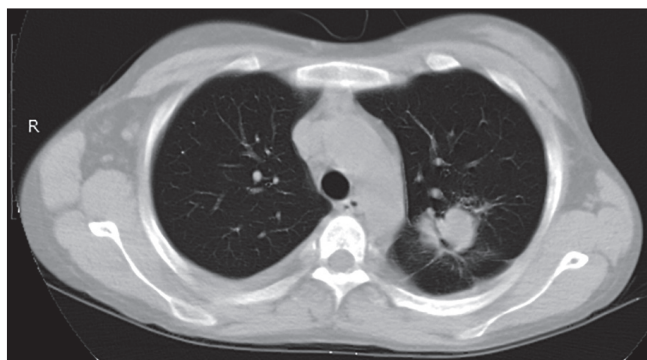
Переведена в детский центр трансплантологии, при рентгенографии ОГК выявлены изменения, характерные для гранулематоза Вегенера, **выявлен повышенный титр АНЦА суммарных (+), диагноз подтвержден серологически**.

Проводились пульс-терапия метилпреднизолоном с переходом на преднизолон внутрь, пульс-терапия циклофосфамидом, после чего выполнена аллогенная трансплантация трупной почки. Получала базисную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию. Посттрансплантационный период протекал с урологическими осложнениями, дважды переносила эпизоды острого отторжения трансплантата, по поводу чего проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном (дважды выполнялась биопсия трансплантата: при первой биопсии выявлено острое отторжение трансплантата, при повторной биопсии – хроническая токсичность ингибиторов кальциневрина). Через 5 лет функция трансплантата утрачена, возобновлено лечение программным гемодиализом в диализном центре по месту жительства.

Через год появились катаральные явления, кашель, лихорадка до 38°C, слабость, при рентгенографии ОГК выявлена пневмония, проводилась антибактериальная терапия без эффекта, кашель усилился, продолжало лихорадить.

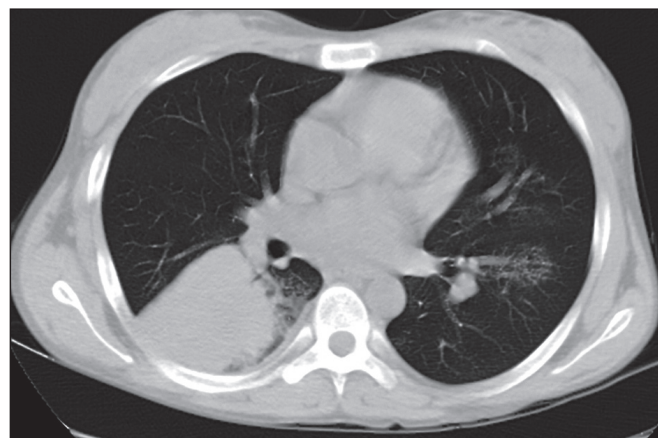
Госпитализирована в нефрологическое отделение ГKB им. С.П. Боткина. Выявлены лейкоцитоз, тромбоцитоз, тяжелая анемия, вирусологическое обследование позволило исключить активную микоплазменную, герпес-вирусную и цитомегаловирусную инфекцию.

При КТ ОГК (рис. 33): в S1+2 левого легкого определяется инфильтрат округлой формы с неровными, местами нечеткими контурами, на фоне которого визуализируются просветы бронхов размером 32x24x15 мм с тяжами к реберной плевре и зоной «матового стекла» в перифокальных отделах по типу симптома «гало». В S6 левого легкого визуализируются участки «матового стекла». Наряду с этим, в S6,8,9 правого легкого, прилегая к междолевой и реберной плевре, определяется обширная зона уплотнения легочной ткани округлой формы с ровными четкими контурами без визуализации просветов бронхов размером 66x60x100 мм, в центральных отделах которой определяется зона жидкостной плотности (9НУ) размером 39x35x60 мм. В окружающей легочной ткани визуализируются участки «матового-

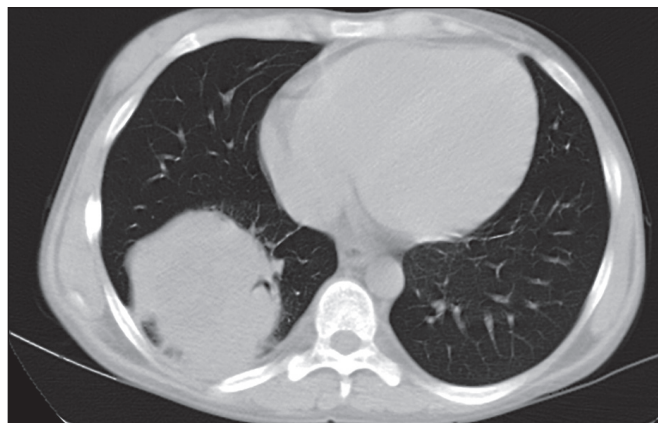


а

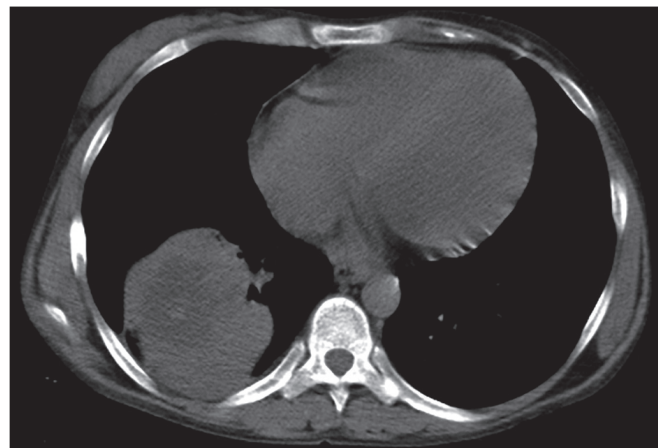
Рис. 33. КТ-исследование № 1. Абсцесс нижней доли правого легкого при ГПИ. В S1+2 левого легкого определяется очаг неправильной формы с неровными контурами с симптомом «гало» (а), в S6 левого легкого имеется участок уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» (б), зона массивного уплотнения легочной ткани в S6-10 правого легкого (в), в которой визуализируются участки пониженной плотности, соответствующие расплавлению паренхимы легкого (г)



б



в



г

го стекла». Просвет трахеи и крупных бронхов не сужен. Свободной жидкости в плевральных полостях нет.

Заключение: крупный абсцесс нижней доли правого легкого в фазе формирования и без признаков дренирования. Инфильтрат верхней доли левого легкого в большей степени соответствует проявлениям васкулита. Левосторонняя нижнедолевая полисегментарная пневмония.

Бронхоскопия с биопсией бронха: в биоптате фрагменты стенки бронха с выраженным отеком, эпителий с очаговой плоскоклеточной метаплазией, в подслизистом слое выраженная лейкоцитарная инфильтрация со значительной примесью сегментоядерных лейкоцитов, плазмочитов, эозинофилов. Роста опухоли в пределах присланного материала нет.

УЗИ плевральных полостей: справа по задней поверхности в проекции лопатки на фоне инфильтрированной легочной ткани визуализируется жидкостная полость с неровными нечеткими контурами с экзогенным гетерогенным содержимым объемом 28 мл. Абсцесс правого легкого.

Выполнено чрескожное трансторакальное дренирование абсцесса правого легкого под УЗИ-наведением. Рентгенография ОГК после дренирования: справа понижение прозрачности легочного поля на протяжении нижней доли неправильной продолговатой формы, гетерогенной структуры с участком просветления в месте расположения дренажа. Слева в верхней доле имеется фокус понижения прозрачности около 2 см в диаметре. Корни легких расширены, инфильтрированы. В плевральных синусах с обеих сторон определяется небольшое количество жидкости.

В послеоперационном периоде отмечены снижение лейкоцитоза, нормализация количества тромбоцитов. Повторное КТ-исследование (рис. 34): состояние после дренирования абсцесса правого легкого. В S1+2 левого легкого сохраняется инфильтрат округлой формы с неровными, местами нечеткими контурами, на фоне которого визуализируются просветы бронхов (прежним размером 32x24x15 мм) с тяжами к реберной плевре и зоной «матового стекла» в перифокальных отделах по типу симптома «гало». Отмечается уменьшение участков «матового стекла» в S4,5,6,8 левого легкого. В S6,8,9 правого лег-

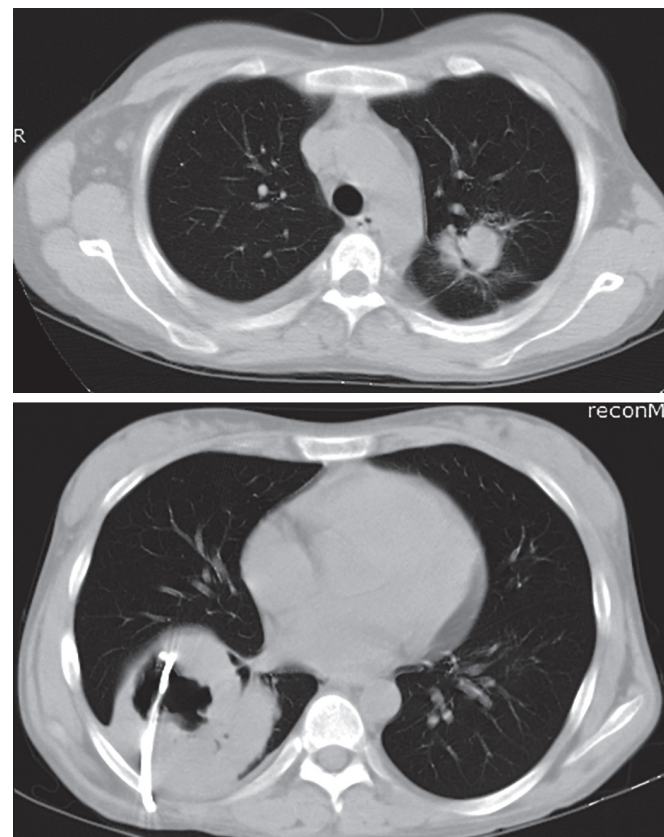


Рис. 34. КТ-исследование № 2. В верхней доле левого легкого сохраняется инфильтрат без изменения размеров и формы с перифокальными участками уплотнения легочной ткани по типу симптома «гало». В нижней доле левого легкого визуализируется полость с неравномерно утолщенными стенками, в которую установлен дренаж

кого, прилегая к междолевой и реберной плевре, определяется полостное образование с жидкостью в просвете и установленной в него, в 6-е межреберье по задней поверхности, дренажной трубкой. В окружающей легочной ткани визуализируются участки «матового стекла». Просвет трахеи и крупных бронхов не сужен.

Заключение: неполное дренирование абсцесса нижней доли правого. Инфильтрат верхней доли левого легкого

в большей степени соответствует проявлениям васкулита. Левосторонняя средне- и нижнедолевая полисегментарная пневмония.

Продолжена антибактериальная терапия, при повторной рентгенографии ОГК отмечается положительная динамика в виде уменьшения объема внутриплеврального воздуха – в области верхушки и паракостально визуализируется узкая полоска воздуха шириной ~ 1,0 см. Дистальный конец плеврального дренажа определяется в области верхушки правого гемиторакса. Сохраняется неоднородное затемнение нижнебазальных отделов правого легочного поля за счет ограниченного пневмофиброза постпневмонического характера. Легочный рисунок умеренно выражен. Корни легких частично скрыты за срединной тенью. Диафрагма контурируется с двух сторон, уплощена. Передние плевральные синусы справа завуалированы за счет скопления внутриплевральной жидкости с признаками осумкования, остальные – прозрачные. Тень сердца прилежит к диафрагме. Аорта не изменена.

Пациентка продолжает лечение в стационаре.

Случай 7 (больная Б., 39 лет)

Дебют заболевания в 2016 г.: после перенесенного ОРВИ появились боли в суставах, заложенность носа. Обследована в ревматологической клинике, диагностирован ревматоидный артрит, вазомоторный ринит, получала НПВС. Через 6 месяцев – ухудшение состояния, появились слабость, лихорадка, одышка, отметила уменьшение количества мочи. Через 5 суток госпитализирована в нефрологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина.

Выявлены лейкоцитоз, анемия средней тяжести, умеренная протеинурия, микрогематурия, выраженная почечная недостаточность. Антитела к МБТ не выявлены. При осмотре ЛОР-врачом обнаружены геморрагические корки, атрофия слизистой носа. УЗИ: почки увеличены в размерах, с диффузными изменениями паренхимы. Рентгенография ОГК: слева в среднем отделе легкого отмечается понижение прозрачности легочной ткани без четких контуров. На остальном протяжении легочный

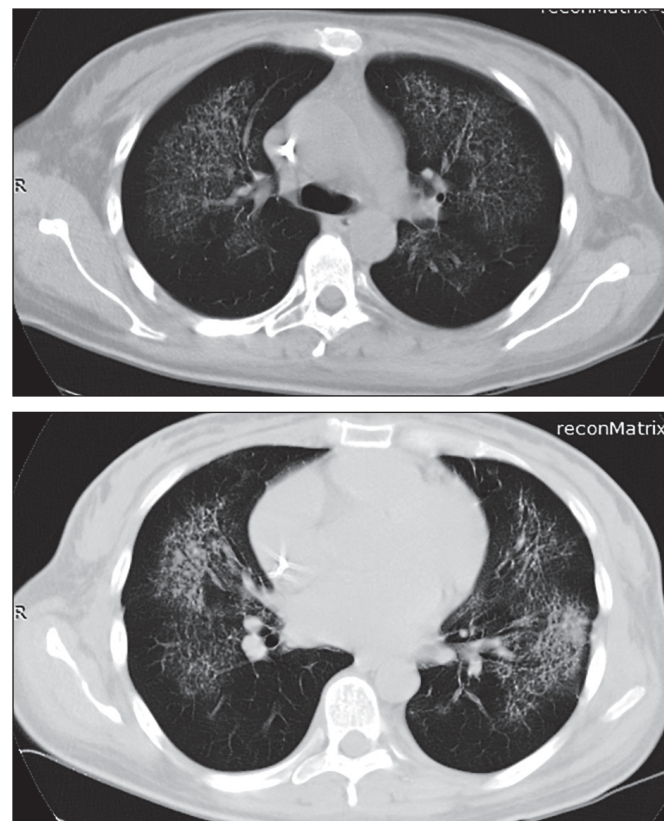


Рис. 35. Интерстициальная инфильтрация легочной ткани при ГПА

рисунок усилен за счет бронхососудистого компонента. Корни легких малоструктурны. Воздуха, жидкости в плевральной полости не отмечается.

КТ-исследование ОГК: в легочной ткани с обеих сторон определяется усиление легочного рисунка за счет мелкоочаговой интерстициальной инфильтрации (рис. 35). На этом фоне в базальных отделах левого легкого фиксируются участки линейной тяжистости с плевропюльмональными и плевродиафрагмальными спайками. Трахея и бронхи до уровня субсегментарных прослеживаются на всем протяжении, стенки бронхов уплотнены, просветы воздушны. Органы средостения и корни

легких структурны. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Левый купол диафрагмы подтянут вверх за счет фиброзных сращений с плеврой, правый купол обычно расположен. Свободной жидкости в плевральных полостях нет.

Заключение: *диффузная мелкоочаговая диссеминация легких гранулематозного характера, по-видимому, как проявление васкулита. Пневмоплеврофиброз. Плевродиафрагмальные сращения слева.*

Заподозрен ГПА (гранулематоз Вегенера), взята кровь на АНЦА, начаты пульс-терапия метилпреднизолоном, циклофосфамидом, процедуры плазмообмена. На фоне проводимой терапии состояние улучшилось, уменьшилась дыхательная недостаточность, увеличился диурез. Выявлен повышенный титр АНЦА, **диагноз подтвержден серологически.** Пациентка продолжает лечение.

Библиография

1. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. – *Arthritis Rheum*, 2013; 65:1–11.
2. McBride P. Photographs of a case of rapid destruction of the nose and face. – *J Laryngol Otol*, 1897:64–66.
3. Friedmann I. McBride and the midfacial granuloma syndrome. – *J Laryng Otol*, 1982; 96:1–23.
4. Klinger H. Grenzformen der periarteritis nodosa. – *Z Pathol*, 1931; 42:455–480.
5. Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. – *Beitr Path Anat*, 1939; 102:36–38.
6. Godman C.C., Churg J. Wegener's granulomatosis: Pathology and review of the literature. – *AMA Arch Pathol*, 1954; 58:533–553.
7. Falk R.J., Gross W.L., Guillevin L. et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. – *Ann Rheum Dis*, 2011; 70:704.
8. Cuadrado M.J., D'Cruz D., Lloyd M., Mujic F., Khamashta M.A., Hughes G.R. Allergic disorders in systemic vasculitis: A case-controlled study. – *Br J Rheumatol*, 1994; 33:749–753.
9. Finkel T.H., Torok T.J., Ferguson P.J. et al. Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotizing vasculitis: Opportunistic infection or aetiological agent? – *Lancet*, 1994; 343:1255–1258.
10. Niccari S., Mertsola J., Korvenranta H., Vainionpää R., Toivanen P. Wegener's granulomatosis and parvovirus B19 infection. – *Arthritis Rheumatol*, 1994; 37:1707–1798.
11. Stegeman C.A., Tervaert J.W., Sluiter W.J., Manson W.L., de Jong P.E., Kallenberg C.G. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. – *Ann Intern Med*, 1994; 120(1):12–17.
12. Pendergraft W.F. 3rd, Preston G.A., Shah R.R. et al. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. – *Nat Med*, 2004; 10(1):72–79.
13. Kain R., Exner M., Brandes R. et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. – *Nat Med*, 2008; 14(10):1088–1096.

14. Hay E.M., Beaman M., Ralston A.J., Ackrill P., Bernstein R.M., Holt P.J. Wegener's granulomatosis occurring in siblings. – *Br J Rheumatol*, 1991; 30:144–145.
15. Papiha S.S., Murty G.E., Ad'Hia A., Mains B.T., Venning M. Association of Wegener's granulomatosis with HLA antigens and other genetic markers. – *Ann Rheum Dis*, 1992; 51:246–248.
16. Davies D.J., Moran J.E., Niall J.F., Ryan G.B. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: Possible arbovirus aetiology? – *BMJ (Clin Res Ed)*, 1982; 285:606.
17. Kallenberg C.G.M. Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis. – *J Autoimmun* 2008; 30:29–36.
18. Falk R.J., Terrell R.S., Charles L.A., Jennett C. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. – *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990; 87:4115–4119.
19. Xiao H., Heeringa P., Liu Z. et al. The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti-myeloperoxidase antibodies. – *Am J Pathol*, 2005; 167(1):39–45.
20. Millet A, Pederzoli-Ribeil M., Guillevin L., Witko-Sarsat V., Mouthon L. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Is it time to split up the group? – *Ann Rheum Dis*, 2013; 72:1273–1279.
21. Cartin-Ceba R., Peikert T., Specks U. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. – *Curr Rheumatol Rep*, 2012; 14:481–493.
22. Kallenberg C.G.M. Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. – *Curr Rheumatol Rep*, 2010; 12(6):399–405.
23. Jennete J.C., Falk R.J. Small vessel vasculitis. – *N Engl J Med*, 1997; 337:1512–1523.
24. Savige J., Davies D., Falk R.J. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and associated diseases. – *Kidney Int*, 2000; 57:846–862.
25. Falk R.J., Jennette J.C. ANCA Disease: Where is this Field Heading? – *J Am Soc Nephrol*, 2010; 21:745–752.
26. Schonermarck U., Lamprecht P., Csernok E., Gross W.L. Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-ANCA. – *Rheumatology*, 2001; 40:178–184.
27. Ntatsaki E., Watts R.A., Scott D.G. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. – *Rheum Dis Clin North Am.*, 2010; 36:447–461.
28. Gajic-Veljic M., Nikolic M., Peco-Antic A., Bogdanovic R., Andrejevic S, Bonaci-Nikolic B. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in children: Report of three cases with cutaneous manifestations and literature review. – *Pediatr Dermatol*, 2013; 30:37–42.
29. Watts R.A., Lane S.E., Koldingsnes W. et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. – *Ann Rheum Dis*, 2001; 60(12):1156–7.
30. Fauci A.S., Haynes B.S., Katz P., Wolff S.M. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. – *Ann Intern Med*, 1983; 98(1):76–85.
31. Manganelli P., Fietta P., Carotti M. et al. Respiratory system involvement in systemic vasculitis. – *Clin Exp Rheumatol*, 2006; 24:48–59.
32. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y. et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. – *Ann Intern Med*, 1992; 116(6):488–498.
33. Holle J.U., Gross W.L. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis. – *Curr Opin Rheumatol*, 2011; 23(1):7–11.
34. Florian A., Slavich M., Blockmans D., Dymarkowski S., Bogaert J. Cardiac involvement in granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis). – *Circulation*, 2011; 124 (13):342–344.
35. Samarkos M., Loizou S., Vaiopoulos G., Davies K.A. The clinical spectrum of primary renal vasculitis. – *Semin Athr Rheum*, 2005; 35:55–60.
36. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline patient data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. – *Arthritis Rheum*, 2003; 48(8):2299–2309.
37. DeRemee R.A., McDonald T.J., Harrison E.G., Jr, Coles D.T. Wegener's granulomatosis. Anatomic correlates, a proposed classification. – *Mayo Clin Proc*, 1976; 51:777–781.
38. Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. – *Arthritis Rheum*, 1990; 33(8):1101–1107.
39. DeRemee R.A. The nosology of Wegener's granulomatosis utilizing the ELK format augmented by c-ANCA. – *Adv Exp Med Biol*, 1993; 336:209–215.
40. Van der Woude F.J., Rasmussen N., Lobatto S. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: Tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. – *Lancet*, 1985; 1:425–429.

41. Venning M.C., Quinn A., Broomhead V., Bird A.G. Antibodies directed against neutrophils (c-ANCA and p-ANCA) are of distinct diagnostic value in systemic vasculitis. – *Q J Med*, 1990; 77:1287–1296.
42. Savige J.A., Gallicchio M., Georgiou T., Davies D.J. Diverse target antigens recognized by circulating antibodies in antineutrophil cytoplasm antibody-associated renal vasculitides. – *Clin Exp Immunol*, 1990; 82:238–243.
43. Berden A.E., Ferrario F., Hagen E.C. et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. – *J Am Soc Nephrol*, 2010; 21: 1628–1636.
44. Jha V. Renal and systemic vasculitis. – Floege J., Johnson R.J., Feehally J., editors. (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. St. Louis, MO: Saunders, 2010, 292–307.
45. Nachman P.H., Denu-Ciocca C.J. Vasculitides. – Lerma E.V., Bern J.S., Nissenson A.R., editors. (eds). *Current Diagnosis and Treatment: Nephrology and Hypertension*. New York: McGraw-Hill, 2008, 265–275.
46. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2:139–274.
47. Козловская Н.Л., Гордовская Н.Б., Коротчаева Ю.В. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ANCA-ассоциированных гломерулонефритов (поражение почек при ANCA-ассоциированных васкулитах). – Национальные рекомендации по лечению гломерулонефритов. Ред Е.М. Шилов. Москва, 2015.
48. Lohrmann C., Uhl M., Kotter E., Burger D., Ghanem N., Langer M. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and a review of the literature. – *Eur J Radiol*, 2005; 53:471–477.
49. Armstrong P., Wilson A.G., Dee P., Hansell D.M., editors. *Imaging of the diseases of the chest*. 3rd ed. London: Nw. Mosby; 2000:533–636.
50. Pretorius E.S., Stone J.H., Hellman D.B., Fishman E.K. Wegener's Granulomatosis: CT evolution of pulmonary parenchymal findings in treated disease. – *Crit Rev Comput Tomogr*, 2004; 45(1):67–85.
51. Farrelly C.A. Wegener's granulomatosis: A radiological review of the pulmonary manifestations at initial presentation and during relapse. – *Clinical radiology*, 1982; 33 (5):545–551.
52. Franks T.J., Koss M.N. Pulmonary capillaritis. – *Curr Opin Pulm Med*, 2000; 6(5):430–5.
53. Lenclud C., De Vuyst P., Dupont E., Depierreux M., Ketelbant P., Goldman M. Wegener's granulomatosis presenting as acute respiratory failure with anti-neutrophil-cytoplasm antibodies. – *Chest*, 1989; 96(2):345–347.
54. Stokes T.C., McCann B.G., Rees R.T., Sims E.H., Harrison B.D. Acute fulminating intrapulmonary haemorrhage in Wegener's granulomatosis. – *Thorax*, 1982; 37(4):315–316.
55. Daum T.E., Specks U., Colby T.V. et al. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. – *Am J Respir Crit Care Med.*, 1995; 151:522–526.
56. Lee A.S., Finkielman J.D., Peikert T. et al. A novel capture-ELISA for detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) based on c-myc peptide recognition in carboxy-terminally tagged recombinant neutrophil serine proteases. – *J Immunol Methods*. 2005; 307(1–2):62–72.
57. Prince J.S., Duhamel D.R., Levin D.L., Harrell J.H., Friedman P.J. Nonneoplastic lesions of the tracheobronchial wall: radiologic findings with bronchoscopic correlation. – *Radiographics*. 2002; 22:215–230.
58. Langford C.A., Sneller M.C., Hallahan C.W. et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. – *Arthritis Rheum*. 1996; 39(10):1754–1760.
59. Lee K.S., Kim T.S., Fujimoto K. et al. Thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis: CT findings in 30 patients. – *Eur Radiol*. 2003; 13(1):43–51.
60. Cordier J.F., Valeyre D., Guillevin L., Loire R., Brechot J.M. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. – *Chest*, 1990; 97(4):906–912.
61. Travis W.D., Hoffman G.S., Leavitt R.Y., Pass H.I., Fauci A.S. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. – *Am J Surg Pathol*. 1991; 15(4):315–333.
62. Yi E.S., Colby T.V. Wegener's granulomatosis. – *Semin Diagn Pathol*. 2001; 18(1):34–46.
63. Ohkawa S.I., Miyao M., Chida K. et al. Extensive involvement of the myocardium and the cardiac conduction system in a case of Wegener's granulomatosis. – *Japanese Heart Journal*, 1999; 40(4):509–515.

64. Khurana C., Mazzone P., Mandell B. New onset left bundle branch block with right axis deviation in a patient with Wegener's granulomatosis. – J Electrocardiol. 2000; 33(2):199–201.
65. Kouba D.J., Kirsch D.G., Mimouni D., Nousari C.H. Wegener's granulomatosis with cardiac involvement masquerading as Lyme disease. – Clin Exp Rheumatol. 2003; 21(5):647–649.
66. Korantzopoulos P., Papaioannides D., Siogas K. The heart in Wegener's granulomatosis. – Cardiology. 2004; 102(1):7–10.
67. Martinez F., Chung J.H. et al. Common and Uncommon Manifestations of Wegener Granulomatosis at Chest CT: Radiologic-Pathologic Correlation. – RadioGraphics, 2012; 32:51–69.
68. Gaffo A.L. Diagnostic approach to ANCA-associated vasculitides. – Rheum Dis Clin North Am, 2010; 36(3):491–506.
69. Грыб В.М., Кузьмич Т.В., Крючкова А.М., Семак В.Н. Трудности диагностики гранулематоза Вегенера в пульмонологической практике. – В помощь практикующему врачу, 2014; 3:113–116.

Кармазановский Григорий Григорьевич
Нуднов Николай Васильевич
Шейх
Захарова
Дунаев

Компьютерная томография в диагностике легочных поражений при гранулематозе с полиангиитом

Учебное пособие

Отв. за выпуск А.А. Румынский
Редактор Е.А. Белова
Оформление Л.П. Митич

Подписано в печать 20.05.2017. Формат 60x90/16.
Печать цифровая. Бумага офсетная. Печ. л. 15.
Тираж 1000 экз. Заказ №

ООО Издательство «Крафт+»
Тел.: (495) 620-36-94, 620-36-95, 926-25-48
E-mail: kraft2010@list.ru
mnogoknig2011@yandex.ru