Аллергическая реакция, наблюдающаяся у 5 пациентов контрольной группы, к концу второй недели сохраняется в 11 % случаев, к концу лечения признаки аллергической реакции были купированы. У пациентов контрольной группы гиперемия конъюнктивы век к концу второй недели сохранялась в 58,9 % - (8 глаз) случаев, к концу лечения отмечалась лишь в 10 % случаев.

В основной группе пациентов с фолликулярным конъюнктивитом ко 2-й неделе лечения единичные фолликулы наблюдались в 25 % случаев, и к концу проводимого курса лечения они рассосались. Множественные фолликулы, наблюдаемые у 4 пациентов, к концу второй недели лечения сохранялись в 35 % случаев, к концу 4-й недели - в 15 % случаев. В контрольной группе пациентов единичные фолликулы, выявленные у 2 пациентов, к концу 2-й недели лечения отмечались в 15 % случаев, после 4-недельной терапии наблюдалось полное рассасывание фолликулов.

У пациентов обеих групп к концу курса лечения отмечался сопоставимый терапевтический эффект: значительная положительная динамика и купирование симптомов аллергического воспаления, эффективность лечения составила 96% в основной и контрольной группах.

Вывод.

Проведенные исследования доказали эффективность применения отечественного препарата группы натрия кромогликат. Данный препарат позволяет снизить жалобы пациентов и достичь высокого терапевтического результата. Побочных реакций у пациентов не наблюдалось. Проведенные исследования подтверждают значимость и необходимость применения отечественного препарата группы натрия кромогликата.

1. Нероев В.В., Вахова Е.С. Аллергические конъюнктивиты. Офтальмология: Национальное руководство. В кн.: Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К. и др., ред. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 442–56.
2. Бржеский В.В. Аллергический конъюнктивит: путеводитель для офтальмолога амбулаторного звена. Медицинское обозрение. 2018; 1 (2): 74-9.
3. Егоров А.Е., Захарова М.А. Лечение пациента с аллергическим конъюнктивитом: рекомендации офтальмологу амбулаторного звена. Офтальмология. 2017; 2: 111 - 4.
4. Майчук Д.Ю, Куренков В.В., Кашникова О.А. // Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз. М. – 2001. – С. 232–234.

Рахимова С.С., Жолдыбай М.М., Перевезенцева В.М., Сакенова М.М.
Гранулематоз с полиангиитом: трудности диагностики (случай с практики)

*НАО «Медицинский университет Караганды»
(Казахстан, Караганда)*

doi: 10.18411/trnio-12-2021-324

Аннотация

Гранулематоз с полиангиитом – гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды (капилляры, венулы, артериолы, артерии), обычно сочетающийся с некротизирующим гломерулонефритом. Диагностика заболевания весьма затруднительна. Из иммунологических исследований ключевая роль принадлежит определению антител к цитоплазме нейтрофилов. Золотым стандартом для подтверждения диагноза васкулита остается гистологическое исследование пораженной ткани.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Abstract

Granulomatosis with polyangiitis is a granulomatous inflammation of the respiratory tract and necrotizing vasculitis affecting small and medium vessels (capillaries, venules, arterioles, arteries), usually combined with necrotizing glomerulonephritis. Diagnosis of the disease is very difficult. From immunological studies, the key role belongs to the determination of antibodies to the cytoplasm of neutrophils. Histological examination of the affected tissue remains the gold standard for confirming the diagnosis of vasculitis

Keywords: Wegener's granulomatosis, antineutrophil cytoplasmic antibodies.

Гранулематоз с полиангиитом – гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды (капилляры, венулы, артериолы, артерии), обычно сочетающийся с некротизирующим гломерулонефритом [6]. Традиционно Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) считается редким заболеванием. В Европе распространенность данной патологии составляет 5 случаев на 100000 населения, с большей частотой в Северной Европе. ГПА может встречаться во всех расовых группах, но преимущественно поражает европеоидов. Оба пола страдают одинаково, болезнь может возникать как в детском, так и в старческом возрасте, однако с наибольшей частотой развивается у лиц от 30 до 50 лет [1]. В Казахстане крупные эпидемиологические исследования не проводились, поэтому реальной картины составить невозможно. Этиология болезни остается неизвестной. Предполагается возможность связи начала болезни с воздействием инфекционного агента. Показано более тяжелое течение данной патологии у пациентов с носительством золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) в полости носа, характеризующееся более частым развитием обострений. Рецидивы заболевания связывают с воздействием экзотоксинов стафилококка, обладающих свойствами суперантигенов [7,2]. Патогенез гранулематоза с полиангиитом связывают с развитием в пораженных органах и тканях распространенного воспаления мелких сосудов с одновременным формированием периваскулярных и экстравазальных гранул макрофагального типа с клетками Лангханса. Признанным серологическим маркером болезни (определяемым, однако не у всех больных) являются антитела к цитоплазме нейтрофилов, которые, по данным экспериментальных исследований, связываются с антигенами, экспрессируемыми нейтрофилами (протеиназой-3, миелопероксидазой и др.) и могут вызвать дегрануляцию этих клеток с высвобождением протеолитических ферментов [6]. Обсуждаются и другие патогенетические механизмы: иммунокомплексное поражение сосудистой стенки, лимфоцитарные цитотоксические реакции и др. [9]. Согласно данным литературы, в 2/3 случаев гранулематоз с полиангиитом начинается с поражения верхних дыхательных путей (ринит, синусит), что маскирует симптомы основного заболевания. Частота поражения легких и почек составляет до 80%. 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. Общие симптомы: недомогание (90% больных), лихорадка (до 90% случаев) [5,6]. Поражение кожи отмечается у 46% больных ГПА и представлено папулами, везикулами, пальпируемой пурпурой. Однако типичными проявлениями считают узлы и язвы, обусловленные некротическим ангиитом дермальных сосудов с их тромбозом и некрозом. Поражение слизистой оболочки полости рта встречается почти у всех больных и проявляется гранулематозными разрастаниями в области десен, неба, дужек, миндалин. Они имеют бугристую поверхность, застойно-красный цвет, плотную консистенцию и быстро распадаются с образованием язв разной глубины. У ряда больных процесс сопровождается увеличением подчелюстных лимфоузлов. По данным литературы осложнения, вызванные основным заболеванием, развиваются у 75-85% больных. Может произойти некроз тканей пародонта, прободение твердого неба, разрушение мягких тканей и костей средней трети лица [4].

Диагностика заболевания весьма затруднительна. Примерно 25 % больных в начальной стадии не имеют признаков поражения почек или легких. Только у 50 % больных ГПА диагностируется в первые 3–6 месяцев от начала болезни. В 7 % случаев заболевание не диагностируется в течение 5–16 лет от появления первых клинических симптомов [7]. В связи с широким спектром неспецифических симптомов заболевания, такие пациенты в большинстве случаев обследуются у множества специалистов узкого профиля.

Клинический анализ крови важен для оценки воспалительной активности (СОЭ, лейкоцитоз) [5]. С этой же целью определяют значения фибриногена и С-реактивного белка, также фактора Виллебранда, эндотелина-1 других маркеров эндотелиальной дисфункции [9].

Из иммунологических исследований ключевая роль принадлежит определению антинейтрофильных цитоплазматических антител [6]. Известны две главные разновидности этих антител: преобладающие по частоте среди больных гранулематозом с полиангиитом антитела к протеиназе-3 и реже выявляемые антитела к миелопероксидазе. Несмотря на то, что ни один из применяемых в настоящее время методов определения названных антител не обладает абсолютной специфичностью и чувствительностью, их обнаружение значительно сужает круг дифференциальной диагностики, а при уже подтвержденном гистологически диагнозе гранулематоза с полиангиитом позволяет мониторировать активность заболевания и прогнозировать развитие обострений. Однако чувствительность зависит от активности, распространенности патологического процесса, формы заболевания [3]. По данным исследований серонегативный вариант ГПА ассоциирован с локальной формой заболевания и меньшей частотой поражения почек и легких, однако частота обострений заболевания сопоставима с таковой при серопозитивном варианте [8].

Большое значение имеет лабораторная оценка функции жизненно важных органов, в первую очередь почек: определение креатинина и электролитов сыворотки, расчет скорости клубочковой фильтрации, контроль показателей общего анализа мочи [5,6].

Золотым стандартом для подтверждения диагноза васкулита остается гистологическое исследование пораженной ткани (слизистой оболочки носа, ткани легкого, кожи или почки, грануляционной ткани орбиты глаза), получаемой в ходе оперативных вмешательств или путем биопсии, с обнаружением фибриноидного некроза и воспаления стенки сосудов в сочетании с периваскулярными и экстравазальными гранулемами [9].

Для диагностики анатомических изменений во внутренних органах (особенно легких), в орбите, придаточных пазухах носа и в гортани, а также для обнаружения активного воспалительного процесса широко используются методы лучевой и радиоизотопной диагностики: рентгенография, КТ, МРТ, скintiграфия, позитрон-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой [9].

Мы приводим трудный для диагностики клинический случай заболевания гранулематозом с полиангиитом.

Пациентка Б., 34 года, поступила в ревматологическое отделение КГП «Областная клиническая больница» г. Караганда в июле 2021 года с жалобами на ломоту в теле, миалгии, в особенности в области икроножных мышц, на плотные узловатые образования на коже лба, шеи, груди, живота, спины, сопровождающиеся болезненными ощущениями и зудом, узловатые образования во рту, на наличие дефекта на твердом небе, ломкость ногтей, выпадение волос.

Из анамнеза заболевания: высыпания на коже передней поверхности туловища появились с 2011 года. Высыпания на коже сопровождались зудом, после отхождения геморрагических корок, оставались рубцовые изменения, участки гипопигментации. В динамике присоединилась субфебрильная температура, сопровождающаяся ломотой в теле, миалгией. С 2019 года стала отмечать появление язв в ротовой полости, за медицинской помощью не обращалась. В январе 2021 года на верхнем небе появилось узловатое образование, после попытки самостоятельно удалить его, появился дефект между ротовой и носовой полостью. Обследовалась у аллерголога, дерматолога, гастроэнтеролога, гематолога.

Ситуация расценена как дерматит неясной этиологии, с настороженностью в плане системного заболевания соединительной ткани. В апреле 2021 при обследовании выявлена гипохромная анемия тяжелой степени тяжести (в связи с чем, курсами принимает препараты железа, с временным положительным эффектом), острофазовые показатели СОЭ и СРБ в пределах нормы. Проведены иммунологические тесты: АНА от 06.04.2021г: 0,20 (отрицательно), Антитела к двуспиральной ДНК от 12.06.2021г: 10,60 (отрицательно), АНЦА от 12.06.2021г: 0,20 (отрицательно), Волчаночный антикоагулянт от 06.04.2021г: 33,2 сек. В общем анализе мочи за все время обследования патологических изменений не выявлено. Анализ крови на гепатиты В и С, ВИЧ – отрицательно. По данным УЗИ ГДЗ 29.04.2021 г. признаки полипа небольших размеров, перетяжек желчного пузыря. Площадь селезенки 100*37 мм. При проведении КТ ОГК от 14.06.2021 выявлены признаки хронического бронхита. КТ лицевого части скелета от 25.06.2021: утолщения слизистой придаточных пазух носа, искривление носовой перегородки влево. Не заращение твердого неба. КТ признаки хр. ларингита, хронического тонзиллита. В июне 2021г была впервые осмотрена ревматологом, высказано предположение о системном васкулите, назначено дообследование, направлена к онкологу для решения вопроса о проведении биопсии. По результатам гистологического заключения биопсии кожи передней брюшной стенки выявлено хроническое гнойное воспаление дермы с продуктивной реакцией. С целью уточнения диагноза и определения тактики ведения пациентки рекомендована госпитализация в ревматологическое отделение Областной клинической больницы.

Из анамнеза жизни: Туберкулез, кожно-венерологические заболевания, вирусные гепатиты отрицает. Вредных привычек: нет. Перенесенные заболевания: отрицает. Гинекологический анамнез: менструальный цикл регулярный. Беременности не было. Наследственность: не отягощена. Аллергологический анамнез без особенностей. Объективно: общее состояние средней степени тяжести, обусловлено кожным синдромом, активностью заболевания. Нормостеническое телосложение. Вес 43 кг. Рост 152 см. ИМТ 19 кг/м². Кожные покровы бледные, на коже лица, шеи, передней поверхности груди, спине, на руках имеются очаги депигментации, множество рубцов от 0,5 до 1,5 см, язвенные дефекты на задней поверхности шеи, воротниковой зоне, зоне декольте, верхней части спины, пупочной области, покрытые геморрагическими корками, сопровождающиеся зудом, болезненные. Периферических отеков нет. Периферические узлы не увеличены. Костно-суставная система: без деформации, движения в полном объеме. Икроножные мышцы болезненные при пальпации, уплотнений нет. Система дыхания: Грудная клетка правильной формы. Обе её половины участвуют в акте дыхания. При пальпации грудная клетка эластичная, безболезненная. Голосовое дрожание проводится одинаково с обеих сторон. Дыхание через нос свободное. Перкуторно по всем полям ясный легочный звук. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. ЧДД 17 в 1 минуту. Система кровообращения: Область сердца и магистральных сосудов визуально не изменена. Патологические пульсации отсутствуют. Верхушечный толчок в 5 межреберье по левой среднеключичной линии. Границы относительной сердечной тупости: правая - по правой парастернальной линии, верхняя - III межреберье по парастернальной линии, левая граница – по левой среднеключичной линии в 5 межреберье. Тоны сердца достаточной звучности, ритм правильный. АД 100/70 мм.рт. ст., ЧСС - 78 уд/мин. Система пищеварения: Аппетит сохранен. Язык влажный, чистый. На верхнем нёбе дефект диаметром 2 см, в связи с чем глотание затруднено. Живот правильной формы, симметричный, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края правой реберной дуги. Пузырные симптомы отрицательны. Селезенка при пальпации не выступает из-под левой реберной дуги. Пальпация в проекции поджелудочной железы и большой кривизны желудка безболезненная. Стул оформленный, регулярный. Мочевыделительная система: Область почек визуально не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Нейроэндокринный статус: Пациентка в сознании, адекватна, эмоционально лабильна, контактна, правильно ориентирована в месте и

пространстве, гнусавость голоса из-за дефекта нёба. Щитовидная железа не увеличена, безболезненная при пальпации. По данным лабораторных исследований: в общем анализе крови отмечался тромбоцитоз ($438 \cdot 10^9/\text{л}$), расценено как проявление активности заболевания, остальные лабораторные показатели в пределах нормальных значений. В отделении осмотрена оториноларингологом - заключение: фолликулит преддверия носа состояние обусловлено основным заболеванием Гранулематоз с полиангиитом?

Был проведен пересмотр стеклопрепаратов, согласно гистологическому заключению: ткани кожи отмечается выраженное стромально-сосудистое поражение, преимущественно сосудов мелкого калибра в виде продуктивно-некротических изменений. В данном материале преобладает продуктивный васкулит кое-где с облитерацией просвета. Виден участок некротического воспаления за счет нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов. В строме фиброз. Заключение: продуктивный гранулематозный васкулит, нельзя исключить поражение кожи при гранулематозе с полиангиитом.

Рисунок 1. Микроскопическая картина, обнаруживаемая при гранулематозе с полиангиитом

На основании данных биопсии, наличия гранулематозно-некротического поражения верхнего неба в сочетании с кожными проявлениями выставлен диагноз «Гранулематозный полиангиит, активность 3, с поражением верхних дыхательных путей (язвенные дефекты верхних твердого неба, язвы языка), кожи (язвенные дефекты в лобной области, грудины, спины), с поражением мышц (миалгии), трофические нарушения».

Рисунок 2. Больная Б. Язвенно-некротическое поражение кожи при гранулематозном полиангиите до проведения пульс-терапии

Рисунок 3. Больная Б. Язвенный дефект твердого неба при гранулематозном полиангиите

Учитывая высокую клинико-лабораторную активность заболевания, пациентке была проведена сочетанная пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг №3 и циклофосфамидом 1000 мг №1, перенесла удовлетворительно. В дальнейшем метилпреднизолон внутрь в дозе 32 мг в сутки. При выписке улучшилось общее самочувствие, миалгии регрессировали, новых высыпаний на коже не наблюдались. В контрольных анализах уровень тромбоцитов снизился до $366 \cdot 10^9/\text{л}$.

В сентябре 2021 года повторно госпитализирована в отделение ревматологии ОКБ для проведения очередной пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом, назначены сеансы плазмафереза, ангиопротективная терапия. В анализах при поступлении лейкоцитоз ($11,2 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($448 \cdot 10^9/\text{л}$). На фоне проведенной терапии отмечена положительная динамика со стороны кожного синдрома: подкожные образования в стадии регрессии, язвенные дефекты в стадии заживления, субъективно уменьшения болезненных ощущений и зуда). В контрольных анализах уровень лейкоцитов и тромбоцитов нормализовался, однако имела место анемия, пациентка самостоятельно отменила препарат. Пациентка выписана на амбулаторный этап лечения в относительно удовлетворительном состоянии. В настоящее время на фоне терапии Метилпреднизолоном 32 мг/сут состояние стабильное, кожный синдром не прогрессирует.

Рисунок 4. Больная Б. Динамика язвенно-некротических поражений кожи при гранулематозном полиангиите на фоне двух курсов пульс-терапии

Особенностью представленного клинического случая является относительно «благоприятное» течение гранулематоза с полиангиитом без поражения внутренних органов (легких, почек) в течение продолжительного времени, длительное превалирование в клинической картине только кожного синдрома, наличие АНЦА-отрицательных тестов, в связи с чем, постановка диагноза была несколько затруднена. Выявленное в ходе обследования наличие продуктивного гранулематозного васкулита по данным биопсии, наличие гранулематозно-некротического поражения верхнего неба в сочетании с кожными проявлениями позволило диагностировать у пациентки данную патологию.

1. Greco A. et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis //International journal of immunopathology and pharmacology. – 2016. – Т. 29. – №. 2. – С. 151-159.
2. Salmela A. et al. Chronic nasal Staphylococcus aureus carriage identifies a subset of newly diagnosed granulomatosis with polyangiitis patients with high relapse rate //Rheumatology. – 2017. – Т. 56. – №. 6. – С. 965-972.
3. Бабаева А. Р., Калинина Е. В., Звоноренко М. С. Трудности диагностики гранулематоза Вегенера у взрослых в современной клинической практике (клиническое наблюдение) //Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – №. 3 (51).
4. Голоусенко И. Ю., Глебова Л. И. Поражение слизистой оболочки полости рта и кожи при гранулематозе Вегенера //Klinicheskaya Dermatologia I Venerologia. – 2016. – Т. 15. – №. 6.
5. Клинический протокол диагностики и лечения Системные васкулиты. Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «29» сентября 2016 года. Протокол №12. http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016/2%D0%BF%D0%B3/%D0%A2%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D1%8F/%D0%A0%D0%B5%D0%B2%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F/12%D0%A1%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BC%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D0%B2%D0%B0%D1%81%D0%BA%D1%83%D0%BB%D0%B8%D1%82.pdf (дата обращения 25.10.2021)
6. Насонов Е. Л., Насонова В. А. Ревматология: национальное руководство //М.: Гэотар-Медиа. – 2010. – Т. 720.
7. Ситников В. П. и др. Гранулематоз с полиангиитом в практике оториноларинголога //Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – №. 2 (24).
8. Смирнова И. Г. и др. Серопозитивный и серонегативный варианты гранулематоза с полиангиитом: влияние АНЦА на клиническую картину и прогноз заболевания //Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – №. 1. – С. 36-40.
9. Ходош Э. М., Крутько В. С., Ефремова О. А. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) и системные васкулиты: многосторонний взгляд на проблему (обзор литературы) //Актуальные проблемы медицины. – 2017. – Т. 39. – №. 19 (268).

Сметанин В.Н., Кирышин В.А., Здольник Т.Д.

**К 115-летию со дня рождения доктора медицинских наук профессора Шура-Буры
Бориса Лукича**

*ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.
Павлова» Минздрава России
(Россия, Рязань)*

doi: 10.18411/trnio-12-2021-325

Аннотация

Статья посвящена 115-летию со дня рождения отечественного ученого-эпидемиолога, доктора медицинских наук, профессора, полковника медицинской службы Бориса Лукича Шура-Буры. Среди исследований Б.Л. Шуры-Буры особое место занимают работы по изучению переносчиков инфекции, роли синантропных мух в распространении заболеваний.

Ключевые слова: Юбилей, профессор Б.Л. Шура-Бура.

Abstract

The article is devoted to the 115th anniversary of the birth of the national scientist-epidemiologist, Doctor of Medical Sciences, Professor, Colonel of the Medical Service Boris