

# ANCA-АССОЦИИРОВАННЫЙ ВАСКУЛИТ У ПОДРОСТКА 14 ЛЕТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А. В. Бурлуцкая, Н. В. Савельева\*, Н. С. Таран

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия*

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** В детском возрасте достаточно редко встречаются ANCA-ассоциированные системные васкулиты. ANCA — это антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела. К этой группе васкулитов относят три заболевания: микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. Из-за редкости данные васкулиты часто диагностируются на более поздних стадиях заболевания, что ведет к быстрой инвалидизации больных и высокой летальности вследствие агрессивного поражения дыхательных путей, легких и развития почечной недостаточности.

**Описание клинического случая.** В течение 6 месяцев у пациента рецидивирующий бронхообструктивный синдром с признаками дыхательной недостаточности, лихорадка неясного генеза и проявления хронического ринита с носовыми кровотечениями. Все это время больной наблюдался с диагнозом «обструктивный бронхит» (не исключался дебют бронхиальной астмы) и получал неоднократно антибактериальную терапию и ингаляционные бронходилататоры без стойкого положительного эффекта. Появление кожно-геморрагического синдрома и артралгий ускорило диагностический поиск, в результате которого документирован ANCA-ассоциированный системный васкулит (выявлены ANCA к протеиназе-3 в титре 1/80). При проведении компьютерной томографии легких обнаружены участки снижения пневматизации легочных полей по типу матового стекла, признаки двусторонней бронхообструкции. Назначена иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами (метилпреднизолон в виде пульстерапии в дозе 1000 мг внутривенно № 3 через день с последующим назначением *per os* в дозе 1 мг/кг/сутки) и циклофосфамидом (500 мг внутривенно 1 раз в 28 дней). Данная терапия привела к положительной динамике: купировались лихорадка и кожно-геморрагический синдром, значительно уменьшились признаки дыхательной недостаточности.

**Заключение.** Диагностика системных васкулитов часто затруднительна, так как аутоиммунные заболевания в большинстве случаев дебютируют с неспецифических синдромов и может занимать длительный период. У данного пациента в течение первых 6 месяцев болезни в клинике доминируют интоксикация и бронхообструкция с признаками дыхательной недостаточности. Помогает верификации диагноза: появление геморрагической сыпи, типичной для васкулита, артралгий и выявление ANCA. Назначение стандартной иммуносупрессивной терапии для ANCA-ассоциированных васкулитов позволило добиться улучшения состояния пациента.

**Ключевые слова:** ANCA-ассоциированный васкулит, системный васкулит, циклофосфамид

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Бурлуцкая А.В., Савельева Н.В., Таран Н.С. ANCA-ассоциированный васкулит у подростка 14 лет: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(5): 184–194. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-184-194>

Поступила 10.05.2020

Принята после доработки 31.07.2020

Опубликована 27.10.2020

## ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS IN A 14 YEARS-OLD PATIENT: A CLINICAL CASE

Alla V. Burlutskaya, Natalya V. Savelyeva\*, Natalya S. Taran

*Kuban State Medical University,  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

### ABSTRACT

**Background.** ANCA-associated systemic vasculitis is a rare childhood disease. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA)-related vasculitises include microscopic polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Their rarity often leads to a late diagnosis, rapid disability and high mortality in patients due to aggressive respiratory, pulmonary lesion and renal failure.

**Clinical Case Description.** The patient suffered from a recurrent bronchoobstructive syndrome with signs of respiratory failure, obscure origin fever and chronic rhinitis with nasal bleeding for 6 months. The patient was diagnosed with obstructive bronchitis (putative bronchial asthma debut), received antibacterial therapy and inhalation bronchodilators without stable improvement during the entire period. Skin haemorrhages and arthralgia stimulated diagnostic research to establish ANCA-associated systemic vasculitis (presence of proteinase 3-specific ANCA in titre 1/80). CT lung scanning revealed frosted glass foci of reduced pulmonary pneumatisation and signs of bilateral bronchoobstruction. Immunosuppressive therapy with glucocorticosteroids (methylprednisolone pulse therapy No. 3, 1000 mg intravenously on alternate days, subsequent per os administration of 1 mg/kg/day) and cyclophosphamide (500 mg intravenously once per 28 days) was prescribed. This led to the positive dynamics with eliminated fever and skin haemorrhages, as well as essentially reduced signs of respiratory failure.

**Conclusion.** Diagnosis of systemic vasculitis is often complicated and long-term due to commonly non-specific debut symptoms of autoimmune disorders. In the described case, the first 6 months of illness displayed intoxication and bronchoobstruction with signs of respiratory failure. Haemorrhagic rashes, arthralgias and the presence of ANCA are proxy to vasculitis. Standard immunosuppressive therapy for ANCA-associated vasculitis improved the patient's condition.

**Keywords:** ANCA-associated vasculitis, systemic vasculitis, cyclophosphamide

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Burlutskaya A.V., Savelyeva N.V., Taran N.S. ANCA-associated vasculitis in a 14 years-old patient: a clinical case. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(5): 184–194. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-184-194>

Submitted 10.05.2020

Revised 30.07.2020

Published 27.08.2020

**ВВЕДЕНИЕ**

Системные васкулиты (СВ) — достаточно редкая группа болезней в детском возрасте, и характеризуются они возникновением воспаления в стенке кровеносных сосудов разного калибра, приводящего к ишемии и некрозу тканей.

Для удобства диагностического поиска в клинической практике все СВ разделены на три группы (в зависимости от калибра пораженного сосуда): васкулиты мелких, средних и крупных сосудов. Современная классификация СВ включает также этиологические и патогенетические факторы, морфологические признаки воспаления сосудов и характер воспаления. На согласительной конференции в Чапел-Хилле (США) в 2012 году были выделены шесть групп СВ: васкулиты крупных, средних и мелких сосудов, иммунокомплексные васкулиты и также СВ, связанные с системными заболеваниями и с установленной этиологией (табл.) [1].

ANCA (АНЦА) — это антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела. Выделяют два основных типа ANCA: цитоплазматические (сANCA), которые взаимодействуют с протеиназой-3 (PR-3), и перинуклеарные (рANCA) — специфичные к миелопероксидазе (MPO) [2]. Связывание ANCA с соответствующими мишенями на активированных гранулоцитах приводит к их преждевременной дегрануляции, что нарушает трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов из сосудистого русла и приводит к образованию

воспалительной гранулемы, которая является основой морфологической картины гранулематозных васкулитов [2, 3].

Обнаружение ANCA к протеиназе-3 методом непрямой иммунофлюоресценции является высокоспецифичным диагностическим критерием гранулематоза с полиангиитом (ГПА) или гранулематоза Вегенера (обнаруживаются более чем у 90% пациентов) [4].

В детском возрасте очень редко встречаются ANCA-ассоциированные СВ. Самым распространенным заболеванием из этой группы является ГПА. Его распространенность в популяции составляет 25–60 случаев на 1 000 000, а заболеваемость — 3–12 на 1 000 000 человек. У мужчин и женщин заболевание возникает с одинаковой частотой и дебютирует как в детском, так и в старческом возрасте, однако наиболее часто — в период от 30 до 50 лет [5]. Данных о распространенности ГПА у детей в России нет.

Первые публикации с описанием ГПА появились в 1936–1939 гг. Их автором был патологоанатом Фридрих Вегенер, который выявил особый тип воспаления в сосудах почек и слизистой оболочке носа — некротическое воспаление с гранулемами. Эти данные отражены в работе A. Greco et al. [3]. Согласно современному определению ГПА — это гигантоклеточный гранулематозно-некротизирующий васкулит, ассоциированный с выработкой ANCA и характеризующийся сочетанным воспалительным

*Таблица. Классификация системных васкулитов*  
*Table. Classification of systemic vasculitis*

Группа васкулитов	Основные нозологические формы
Васкулиты с поражением крупных сосудов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Артериит Такаясу</li> <li>• Гигантоклеточный артериит</li> </ul>
Васкулиты с поражением сосудов среднего калибра	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Узелковый периартериит</li> <li>• Болезнь Кавасаки</li> </ul>
Васкулиты с поражением мелких сосудов (ANCA-ассоциированные васкулиты)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Микроскопический полиангиит</li> <li>• Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера)</li> <li>• Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарга — Стросса)</li> </ul>
Васкулиты мелких сосудов, связанные с поражением иммунными комплексами	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анти-ГБМ-васкулит (антитела к базальной мембране клубочков)</li> <li>• Криоглобулинемический васкулит</li> <li>• IgA-васкулит (васкулит Шенлейна — Геноха)</li> <li>• Гипокомплементарный уртикарный (анти-C1q) васкулит</li> </ul>
Васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Волчаночный васкулит</li> <li>• Ревматоидный васкулит</li> <li>• Васкулит при других системных заболеваниях</li> <li>• Болезнь Бехчета</li> <li>• Болезнь Когана</li> <li>• Васкулит с поражением одного органа</li> </ul>
Васкулиты с установленной этиологией	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Васкулит, ассоциированный с HCV-инфекцией или HBV-инфекцией</li> <li>• Сифилис-ассоциированный аортит</li> <li>• Лекарственно-индуцированный иммунокомплексный васкулит и другие васкулиты</li> </ul>

поражением нескольких органов (чаще всего верхних дыхательных путей, органов зрения и слуха, легких и почек) [4, 6].

Диагноз ГПА устанавливают при наличии по меньшей мере трех из шести диагностических критериев (разработанных Европейской лигой против ревматизма, Международной педиатрической ревматологической организацией по клиническим исследованиям и Европейским обществом детских ревматологов в 2010 г.): гистологическое подтверждение гранулематозного воспаления; поражение верхних дыхательных путей (хроническое гнойное или геморрагическое воспаление полости носа, носовые кровотечения, корки, гранулемы, перфорация носовой перегородки, седловидная деформация носа, хронический или рецидивирующий синусит); поражение гортани, трахеи и бронхов; поражение легких (узелки, инфильтраты или полости по данным рентгенологического или КТ-обследования); наличие ANCA; поражение почек (протеинурия, гематурия, снижение клубочковой фильтрации) [1, 4, 6].

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), или синдром Чарга — Стросса, — это мультисистемное заболевание, характеризующееся развитием хронического риносинусита, бронхиальной астмы, выраженной эозинофилии, васкулита с поражением сосудов среднего и мелкого калибра. У.А. Santos и соавт. в своей работе, посвященной ЭГПА, отметили, что в 1951 г. J. Churg и L. Strauss впервые описали диссеминированный некротизирующий васкулит с экстравазальными гранулемами, наблюдающийся исключительно у пациентов с бронхиальной астмой и тканевой эозинофилией [7]. Распространенность ЭГПА составляет 10–14 на 1 000 000 населения [8, 9]. Клинические проявления ЭГПА включают, помимо гиперэозинофильной бронхиальной астмы, поражение периферической нервной системы, легких, сердца и других органов.

Обнаружение ANCA менее характерно при ЭГПА (в отличие от ГПА). Только у 25% детей и у 38% взрослых обнаруживаются данные антитела.

Микроскопический полиангиит (МПА), описанный в 1948 году J. Davson<sup>1</sup>, характеризуется некротизирующим васкулитом с поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол), в 78–90% с некротизирующим и быстро прогрессирующим гломерулонефритом, в 60% — легочными проявлениями, в 75% — повышением

рANCA. При этом васкулите гранулематозное воспаление отсутствует [10]. И характерной особенностью для МПА является отсутствие поражения верхних дыхательных путей, что характерно для ГПА.

Из-за редкости ANCA-ассоциированные СВ, как правило, диагностируются на более поздних стадиях заболевания, что ведет к быстрой инвалидизации больных и высокой летальности вследствие агрессивного поражения дыхательных путей, легких и развития почечной недостаточности.

Лечение ANCA-ассоциированных СВ состоит из этапов индукционной и поддерживающей терапии, которая включает в себя глюкокортикостероиды и циклофосфамид [11–13]. В случае резистентного течения васкулитов в терапии используют генно-инженерные биологические препараты (ингибиторы ФНО- $\alpha$ ) — ритуксимаб и инфликсимаб [14, 15].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### Информация о пациенте

Пациент И., мальчик 14 лет, впервые поступил в кардиоревматологическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ДККБ) в августе 2019 года с жалобами на слабость, длительный субфебрилитет, кашель, одышку, заложенность носа, кровянистые выделения из носа, высыпания на нижних конечностях, боли в коленных и голеностопных суставах без отечности и снижение веса.

Из анамнеза заболевания мальчика известно, что болен с февраля 2019 года, когда отмечались лихорадка до 39,5 °С и малопродуктивный кашель. Получал антибактериальную и симптоматическую терапию по месту жительства с положительным, но непродолжительным эффектом. В течение последующих трех месяцев периодически продолжает лихорадить до 38,2–38,5 °С и беспокоит кашель. За этот период ребенок неоднократно получал антибактериальную терапию (цефалоспорины, азитромицин). В мае 2019 года состояние ухудшилось за счет выраженного бронхообструктивного синдрома. Находился в стационаре по месту жительства с диагнозом «обструктивный бронхит». При обследовании: в анализе крови — гемоглобин 126 г/л (норма — 110–168 г/л), тромбоциты  $277 \times 10^9$ /л (норма —  $(160–390) \times 10^9$ /л), лейкоциты  $10,7 \times 10^9$ /л (норма —  $(6–10) \times 10^9$ /л), нейтро-

<sup>1</sup> Davson H., Duke-Elder W. S. The distribution of reducing substances between the intra-ocular fluids and blood plasma, and the kinetics of penetration of various sugars into these fluids. J. Physiol. 1948; 107 (2): 141–152. DOI: 10.1113/jphysiol.1948.sp004257

филы — 64% (норма — 35–65%), лимфоциты — 29% (норма — 22–50%), эозинофилы — 2% (норма — 0,5–6%), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 5 мм/час (норма — 2–10 мм/час), серомукоид — 319 ед. (норма — до 210 ед), С-реактивный белок (СРБ) — 20 мг/л (норма — 0–5 мг/л), биохимические показатели крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспарагинаминотрансфераза (АЛТ), мочевины, креатинин, общий белок, глюкоза) — в норме, общий анализ мочи — без патологии. В лечении получал: ингаляционно бронходилататоры: ипратропия бромид, фенотерол (беродуал) и будесонид (пульмикорт), эуфиллин и преднизолон внутривенно. На данной терапии отмечено значительное улучшение.

Но в дальнейшем, после прекращения терапии, вновь ухудшение состояния в виде рецидива бронхообструктивного синдрома с дыхательной недостаточностью, субфебрилитета и появления заложенности носа. Пациент повторно обследуется в июне по месту жительства, не исключается дебют бронхиальной астмы и микоплазмоз. Параклинически на тот момент: в анализе крови гемоглобин — 129 г/л, тромбоциты —  $189 \times 10^9$ /л, лейкоциты —  $10,7 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — 52%, лимфоциты — 38%, эозинофилы — 1%, СОЭ — 8 мм/час, серомукоид — 152 ед., СРБ — 33,6 мг/л, общий иммуноглобулин Е — 863,8 МЕ/мл (норма — 0–200 МЕ/мл), выявлены антитела (IgG) к микоплазме пневмония (в норме — отрицательно), биохимические показатели крови в норме, общий анализ мочи без патологии, на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) признаки обструктивного бронхита. Осмотрен аллергологом — аллергический ринит, не исключается дебют бронхиальной астмы, назначен монтелукаст натрия. В лечении получал глюкокортикостероиды и беродуал через ингаляции, преднизолон в/в, отмечалось улучшение в виде уменьшения дыхательной недостаточности и нормализации температуры тела. Выписан с рекомендациями продолжить беродуал и пульмикорт через ингаляции и монтелукаст *per os* в течение месяца.

В августе вновь резкое ухудшение состояния в виде обострения бронхообструктивного синдрома, субфебрилитета и появления геморрагической сыпи на нижних конечностях, носовых кровотечений, болей в коленных и голеностопных суставах без отека. Кроме того, мальчик за последние 6 месяцев сильно похудел — на 14 кг. В связи с чем ребенок госпитализируется в ГБУЗ ДККБ.

**Анамнез жизни.** Мальчик от первой беременности, протекавшей без особенностей. Роды срочные, самостоятельные, оценка по шкале

Апгар — 8/9 баллов, масса — 3500 г, длина — 55 см. На грудном вскармливании до 1 месяца, далее адаптированные смеси, прикормы вводились по возрасту. Рос и развивался соответственно возрасту, прививки по календарю. Из перенесенных заболеваний: ветряная оспа, острые респираторные инфекции до 3-х раз в год. Травм и операций не было. **Аллергологический анамнез** не отягощен. **Наследственный анамнез:** у матери пациента — ревматоидный артрит.

### Физикальная диагностика

При осмотре на кожных покровах нижних конечностей и ягодицах симметричная мелкопузырьчатая геморрагическая сыпь, выступающая над поверхностью кожи (рис. 1). Слизистая ротовой полости чистая, в носовых ходах геморрагические корки. Суставы внешне не изменены, движения в них в полном объеме и безболезненные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание через нос затруднено. Перкуторно над легкими легочной звук с коробочным оттенком, при аускультации — дыхание слегка ослаблено, проводится над всей поверхностью легких, в нижних отделах единичные крепитирующие хрипы. Частота дыхательных движений — 22–24/мин, сатурация  $O_2$  — 88–89%. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумовая симптоматика отсутствует, частота сердечных сокращений — 82/мин, артериальное давление — 125/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание не нарушено, 4–5 раз в сутки, моча светлая. Стул ежедневно оформленный, коричневый. Половая формула —  $V_2P_3L_2Ax_2F_1$  (соответствует 14–15 годам).

### Предварительный диагноз

Учитывая «васкулитный» кожно-геморрагический синдром, длительный синдром интоксикации



Рис. 1. Геморрагические высыпания на коже нижних конечностей.

Fig. 1. Haemorrhagic rashes on lower limb skin.



Рис. 2. Хронология развития болезни у пациента И.: ключевые события и прогноз.  
Fig. 2. Disease progression in patient I.: marker events and prognosis.

(лихорадка, похудание, артралгии), поражение легких, выставлен предварительный диагноз «системный васкулит».

#### Временная шкала

Хронология основных событий представлена на рисунке 2.

#### Диагностические процедуры

(лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов выполнены в первую неделю госпитализации)

#### Лабораторные исследования

**Общий анализ крови:** гемоглобин — 123 г/л (норма — 110–168 г/л), лейкоциты —  $7,8 \times 10^9/\text{л}$  (норма —  $(6-10) \times 10^9/\text{л}$ ), лимфоциты — 27% (норма — 22–50%), нейтрофилы — 59,2% (норма — 35–65%), моноциты — 8,3% (норма — 1–8%), эозинофилы — 4,7% (норма — 0,5–6%), базофилы — 0,8% (норма — 0–1%), тромбоциты —  $261 \times 10^9/\text{л}$  (норма —  $(160-390) \times 10^9/\text{л}$ ), СОЭ — 5 мм/час (норма — 2–8 мм/час).

**Показатели гуморальной активности:** ревматоидный фактор — 760 ед/л (норма — 0–15 ед/л), СРБ — 12 мг/л (норма — 0–10 мг/л), антитела к нативной ДНК — отрицательные (норма — отрицательные), АЦЦП (антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) — менее 7 ед/л (норма — менее 17 ед/л), криоглобулины — 0,035 ед. (норма — 0,00–0,06 ед.), ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы) общая фракция — 0,270 ед. (норма — 0,040–0,100 ед.).

**Гемостаз:** фибриноген — 0,04 г/л (норма — 2,4–5,0 г/л), протромбиновый индекс — 84% (норма — 80–130%), АЧТВ (активирован-

ное частичное тромбопластиновое время) — 34,6 с (норма — 24–38 с), международное нормализованное отношение (МНО) — 1,2 (норма — 0,8–1,1), волчаночный антикоагулянт — умеренно присутствует — 1,8 ед. (норма — отсутствует).

**Волчаночные клетки** — LE-клетки — не выявлены (норма — не выявлены).

**Биохимические показатели крови:** общий белок, глюкоза, билирубин, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины, триглицериды — в пределах нормы.

**Иммунологическое исследование:** выявлены ANCA. cANCA — 1/80 положительные (норма — отрицательно), pANCA — отрицательные (норма — отрицательно).

**Методом иммуноферментного анализа исключены следующие инфекции:** хламидийная (*Chl. trachomatis*, *Chl. psittaci*), токсоплазмоз, токсокароз, вирусные гепатиты В и С. Обнаружены АТ (IgG) к *Mycoplasma pneumoniae*.

**Анализ мочи:** общий и проба Нечипоренко — в пределах нормы, проба Шварца (скорость клубочковой фильтрации) — 118,79 мл/мин (норма — 110–170 мл/мин).

**Инструментальные исследования (приведены в порядке их выполнения в стационаре)**

Электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография (Эхо-КГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек — патологических изменений не выявлено.

Данные компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ-ОГК): легкие в полном объеме; пневматизация легочных полей мозаичная

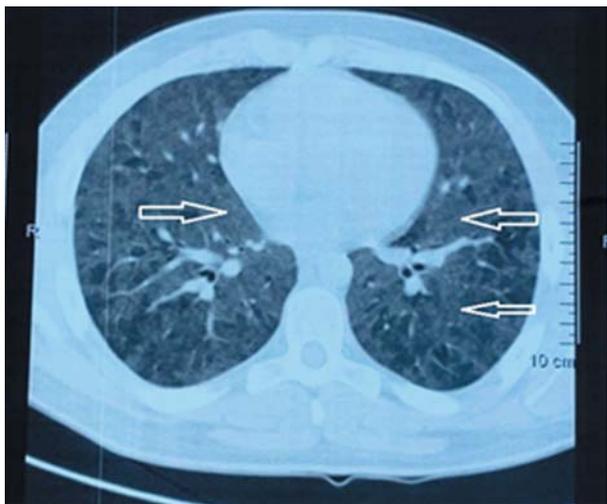


Рис. 3. Снимок компьютерной томографии органов грудной клетки (стрелками показано снижение пневматизации легких по типу матового стекла).

Fig. 3. Chest CT image (arrows indicate frosted glass symptoms of reduced pulmonary pneumatisation).

за счет наличия участков нежного снижения пневматизации по типу матового стекла, а также участков повышенной воздушности легочной паренхимы, преимущественно за счет эмфизематозного вздутия легочной паренхимы; признаки двусторонней бронхообструкции (рис. 3).

На компьютерной томографии придаточных пазух носа — патологических изменений не обнаружено.

#### Консультации специалистов (в стационаре)

Осмотрен ларингооторинологом — хронический ринит (данных за перфорацию носовой перегородки нет). Осмотр офтальмологом — патология не выявлена. Консультация невролога — патология не выявлена. Консультация фтизиатра — туберкулезный процесс в легких исключен.

#### Клинический диагноз

Таким образом, учитывая типичный «васкулитный» кожно-геморрагический синдром, длительный синдром интоксикации в виде лихорадки и снижения массы тела, артралгии, поражения легких с признаками дыхательной недостаточности, лабораторные признаки иммунологической активности (повышение ЦИК, ревматоидного фактора), а также положительные ANCA, пациенту был выставлен следующий диагноз: системный васкулит мелких сосудов, ANCA-ассоциированный.

#### Дифференциальная диагностика

Учитывая поражение легких, возможное вовлечение верхних дыхательных путей (гемор-

рагические корочки в полости носа, носовые кровотечения), не исключался ГПА. Кроме того, рецидивирующий бронхообструктивный синдром и повышение общего IgE не исключают ЭГПА, хотя для него необходима стойкая эозинофилия (более 10%), которая в данном случае отсутствует.

#### Медицинские вмешательства

В отделении была назначена следующая медикаментозная терапия для индукции ремиссии (в первую неделю госпитализации): метилпреднизолон в виде пульстерапии в дозе 1000 мг в/в № 3 (через день) с последующим назначением метипреда *per os* 1 мг/кг/сут; циклофосфамид 500 мг в/в капельно 1 раз в 28 дней; пульмикорт 0,5 г 2 раза в сутки через небулайзер; пентоксифиллин в/в кап. Данную терапию пациент получал в течение 1,5 месяца до выписки из стационара (конец сентября 2019 г.). В дальнейшем рекомендовано введение циклофосфамида в дозе 500 мг в/в капельно 1 раз в месяц и продолжить прием метипреда 1 мг/кг/сут до достижения ремиссии.

#### Динамика и исходы

Через месяц от начала терапии (сентябрь 2019 г.) состояние мальчика значительно улучшилось: перестал лихорадить, постепенно угас кожно-геморрагический синдром и новые высыпания не появлялись, а также купировался кашель и исчезли признаки дыхательной недостаточности. В октябре 2019 года проведена контрольная КТ-ОГК, где отмечена значительная положительная динамика: отсутствует снижение пневматизации легких по типу матового стекла, но сохраняются незначительные признаки двусторонней бронхообструкции.

С октября по декабрь 2019 года пациент поступает ежемесячно для в/в введения циклофосфамида (500 мг) и продолжает ежедневно перорально принимать метипред 1 мг/кг. На данной терапии жалоб мальчик не предъявляет, состояние сохраняется стабильным. В дальнейшем иммуносупрессивную терапию планируется продолжить в прежнем объеме до индукции стойкой клинико-лабораторной ремиссии с последующим назначением поддерживающего лечения.

#### Прогноз

ANCA-ассоциированный СВ является контролируемым, но неизлечимым заболеванием и часто имеет отдаленные последствия, которые требуют продолжительного комплексного лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай показал сложность диагностического поиска редкого в детском возрасте ANCA-ассоциированного СВ. В течение 6 месяцев у пациента подросткового возраста в клинике доминировали синдром интоксикации и симптомы, связанные с поражением легких. В связи с этим наблюдался с диагнозом «рецидивирующий обструктивный бронхит», получал неоднократно антибиотики широкого спектра действия и ингаляционные бронходилататоры без стойкого эффекта. Учитывая поражение легких, в начале заболевания в круг дифференциального диагноза включались дебют бронхиальной астмы, микоплазменная и хламидийная инфекции, туберкулез. А в настоящее время была бы необходимость исключать и COVID-19-интерстициальную пневмонию, в литературе описан клинический случай ANCA-ассоциированного васкулита, который в дебюте имитировал клинику COVID-19 [16]. Появление типичного «васкулитного» кожно-геморрагического синдрома и артралгий (через полгода от начала заболевания) у нашего пациента ускорило диагностический поиск, что позволило верифицировать данное заболевание.

Согласно международным рекомендациям по лечению ANCA-ассоциированных СВ, больному назначена терапия глюкокортикостероидами и циклофосфамидом [11, 13]. Уже через месяц от начала лечения отмечена стойкая положительная динамика в состоянии пациента: купировалась лихорадка, угасли геморрагические высыпания и значительно уменьшились признаки дыхательной недостаточности. Это позволило продолжить данную терапию для достижения ремиссии. При достижении ремиссии (не ранее чем через 6 месяцев от начала терапии) необходимо постепенное снижение дозы глюкокортикостероидов, а в дальнейшем и циклофосфамида до поддерживающих доз. Поддерживающая терапия при СВ назначается на срок не менее 24 месяцев, а иногда может быть увеличена до 36 месяцев [13]. Долгосрочное применение данной терапии влечет за собой множество побочных эффектов, таких как сахарный диабет, желудочно-кишечные кровотечения, нейтропения, различные инфекции (включая оппортунистические), которые могут приводить к жиз-

неугрожающим состояниям. Вследствие этого пациенту необходимо частое и регулярное наблюдение. В случае появления в дальнейшем рецидива заболевания возможно назначение биологической терапии (ритуксимаб) [13–15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системные васкулиты в практике врача-педиатра — достаточно редкая патология, и порой верификация диагноза затруднительна и занимает длительный период. Данный клинический случай не исключение. Большинство аутоиммунных заболеваний в своем дебюте маскируются под неспецифическими и общеклиническими синдромами. И у данного пациента в течение первых 6 месяцев болезни в клинике доминируют синдромы интоксикации и бронхообструкции с признаками дыхательной недостаточности. Помогает правильной постановке диагноза появление геморрагической сыпи, типичной для васкулита, артралгий, и выявление антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител. Назначение стандартной иммуносупрессивной терапии для ANCA-ассоциированных васкулитов позволило добиться улучшения состояния пациента. Данное заболевание неизлечимо, но при регулярном мониторинге состояния и соблюдении лечения возможна ремиссия с последующим назначением поддерживающей терапии.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От официальных представителей пациента (родителей) получено информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов (дата подписания 27.01.2020 г.).

## INFORMED CONSENT

A free informed consent was obtained from the patient's parents for publication of the clinical case description and photographs (signed on 27 January, 2020).

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

## FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F., et al. 2012 revised International chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis.Rheum.* 2013; 65(1): 1–11. DOI: 10.1002/art.37715
2. Савенкова Н.Д. Стратегия терапии ANCA-ассоциированных ренальных васкулитов у детей и подростков. *Нефрология.* 2019; 23(5): 107–115. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-107-115

3. Greco A., Marinelli C., Fusconi M., Macri G.F., Gallo A., De Virgilio A., et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2016; 29(2): 151–159. DOI: 10.1177/0394632015617063
4. Бекетова Т.В. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив.* 2018; 90(5): 13–21. DOI: 10.26442/terarkh201890513-21
5. Бекетова Т. Асимптомное течение поражения легких при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера). *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52(1): 102–104. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-102-104
6. Левина Т.М., Романов М.Д., Киреева Е.М. Особенности диагностики и лечения гранулематоза Вегенера. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2019; 1(49): 15–26. DOI: 10.21685/2072-3032-2019-1-2
7. Santos Y.A., Silva B.R., Lira P.N., Vaz L.C., Mafort T.T., Bruno L.P., Lopes A.J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly known as Churg-Strauss syndrome) as a differential diagnosis of hypereosinophilic syndromes. *Respir. Med. Case. Rep.* 2017; 21: 1–6. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.03.006
8. Morishita K.A., Moorthy L.N., Lubieniecka J.M., Twilt M., Yeung R.S.M., Toth M.B., et al.; ARChi Velnvestigators Network with in the Ped Vaslnitiative. Early Outcomes in Children With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis. Rheumatol.* 2017; 69(7): 1470–1479. DOI: 10.1002/art.40112
9. Baldini C., Talarico R., Della Rossa A., Bombardieri S. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2010; 36(3): 527–543. DOI: 10.1016/j.rdc.2010.05.003
10. Пухова Т.Г., Леонтьев И.А., Комракова С.А., Дашичев К.В. Микроскопический полиангиит (АНЦА-ассоциированный васкулит) у ребенка 7 лет: трудности диагностики и лечения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2017; 96(3): 224–228. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-224-228
11. Румянцев А.Г. Лечение васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2016; 15(2): 5–13. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-2-5-13
12. Westman K., Flossmann O., Gregorini G. The long-term outcomes of systemic vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30(Suppl 1): i60–66. DOI: 10.1093/ndt/gfu392
13. Бекетова Т.В. Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. *Современная ревматология.* 2019; 13(1): 19–25. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-19-25
14. Бекетова Т.В., Александрова Е.Н., Новоселова Т.М., Сажина Е.Г., Николаева Е.В., Смирнов А.В. и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52(2): 147–158. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-147-158
15. Muñoz S.A., Gandino I.J., Orden A.O., Allievi A. Rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Reumatol. Clin.* 2015; 11(3): 165–169. DOI: 10.1016/j.reuma.2014.08.005
16. Moezinia C.J., Ji-Xu A., Singh A., Stratton R. Pulmonary Limited ANCA-Associated Vasculitis Mimicking COVID-19. *J. Clin. Rheumatol.* 2020; (6): 238–239. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001482

## REFERENCES

1. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F., et al. 2012 revised International chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis. Rheum.* 2013; 65(1): 1–11. DOI: 10.1002/art.37715
2. Savenkova N.D. Treatment strategy ANCA-associated renal vasculitides in children and adolescents. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2019; 23(5): 107–115 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-107-115
3. Greco A., Marinelli C., Fusconi M., Macri G.F., Gallo A., De Virgilio A., et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2016; 29(2): 151–159. DOI: 10.1177/0394632015617063
4. Beketova T.V. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2018; 90(5): 13–21 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26442/terarkh201890513-21
5. Beketova T.V. Asymptomatic course of lung damage in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Rheumatology Science and Practice.* 2014; 52(1): 102–104 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/1995-4484-2014-102-104
6. Levina T.M., Romanov M.D., Kireeva E.M. Features of diagnostics and treatment of Wegener's granulomatosis. *University proceedings. Volga region. Medical sciences. Internal diseases.* 2019; 1(49): 15–26 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21685/2072-3032-2019-1-2
7. Santos Y.A., Silva B.R., Lira P.N., Vaz L.C., Mafort T.T., Bruno L.P., Lopes A.J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (for-

- merly known as Churg-Strauss syndrome) as a differential diagnosis of hypereosinophilic syndromes. *Respir. Med. Case. Rep.* 2017; 21: 1–6. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.03.006
8. Morishita K.A., Moorthy L.N., Lubieniecka J.M., Twilt M., Yeung R.S.M., Toth M.B., et al.; ARChiVe Investigators Network within the PedVas Initiative. Early Outcomes in Children With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis. Rheumatol.* 2017; 69(7): 1470–1479. DOI: 10.1002/art.40112
9. Baldini C., Talarico R., Della Rossa A., Bombardieri S. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2010; 36(3): 527–543. DOI: 10.1016/j.rdc.2010.05.003
10. Pukhova T.G., Leontiev I.A., Komrakova S.A., Dashichev K.V. Microscopic polyangiitis (ANCA associated vasculitis) in a 7 years old child: diagnostics and treatment issues. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2017; 96(3): 224–228 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-224-228
11. Rumyantsev A.G. Management of vasculites associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Vopr. Gematol. Onkol. / Immunopatol. Pediatr. (Pediatric Haematology / Oncology and Immunopathology).* 2016; 15(2): 5–13 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20953/1726-1708-2016-2-5-13
12. Westman K., Flossmann O., Gregorini G. The long-term outcomes of systemic vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30(Suppl 1): i60–66. DOI: 10.1093/ndt/gfu392
13. Beketova T.V. International guidelines for the management of ANCA-associated systemic vasculitides. *Modern Rheumatology Journal.* 2019; 13(1): 19–25 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-19-25
14. Beketova T.V., Aleksandrova E.N., Novoselova T.M., Sazhina E.G., Nikolaeva E.V., Smirnov A.V., et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the russian register norma). *Rheumatology Science and Practice.* 2014; 52(2): 147–158 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/1995-4484-2014-147-158
15. Muñoz S.A., Gandino I.J., Orden A.O., Allievi A. Rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Reumatol. Clin.* 2015; 11(3): 165–169. DOI: 10.1016/j.reuma.2014.08.005
16. Moezinia C.J., Ji-Xu A., Singh A., Stratton R. Pulmonary Limited ANCA-Associated Vasculitis Mimicking COVID-19. *J. Clin. Rheumatol.* 2020; (6): 238–239. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001482

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Бурлуцкая А.В.

Разработка концепции — формирование идеи, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

### Савельева Н.В.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр

с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

### Таран Н.С.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

### Burlutskaya A.V.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

**Savelyeva N.V.**

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

**Taran N.S.**

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Бурлуцкая Алла Владимировна** — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

**Савельева Наталья Владимировна\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9091-8584>

Контактная информация: e-mail: [nvk.kem@mail.ru](mailto:nvk.kem@mail.ru); +7 (928) 263-29-23;

ул. Яблоновская, д. 7, г. Краснодар, 350089, Россия.

**Таран Наталья Сергеевна** — студентка 6-го курса педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3933-3326>

**Alla V. Burlutskaya** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Chair of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

**Natalya V. Savelyeva\*** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9091-8584>

Contact information: Natalya V. Savelyeva; e-mail: [nvk.kem@mail.ru](mailto:nvk.kem@mail.ru); +7 (928) 263-29-23;

Yablonovskaya str., 7, Krasnodar, 350089, Russia.

**Natalya S. Taran** — Graduate Student (6th year), Faculty of Paediatrics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3933-3326>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author