

phonias: a genetic screening study / Djarmati A., Schneider S.A., Lohmann K. [et al.] // LancetNeurol 2009; 8(5): 447–452.

11. Petrucci S. Genetic issues in the diagnosis of dystonias / Petrucci S., Valente E.M. // Frontiers in Neurology. doi:10.3389/fneur.2013.00034. [Epub ahead of print].

12. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and

headache / Simpson D.M., Hallett M., Ashman E.J. [et al.] // Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2016; 86(19): 1818–1826.

О.Н. Иванова, В.М. Аргунова, П.А. Слепцова,  
М.В. Афонская, С.И. Иннокентьевна, И.С. Иванова,  
Т.А. Аргунова, Т.Е. Бурцева, О.Л. Колобова, И.А. Чикова,  
А.В. Сантимов, М.М. Костик

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АНЦА – АССОЦИИРОВАННОГО СИСТЕМНОГО ВАСКУЛИТА У РЕБЕНКА САХА ДЕВЯТИ ЛЕТ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.33

УДК 616.1/.9

АНЦА-ассоциированный васкулит (ААВ) – группа заболеваний, характеризующихся хроническим иммунным воспалением стенки мелких сосудов, полиморфной клинической картиной с частым вовлечением легких и почек и наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). В статье представлен клинический случай АНЦА-ассоциированного системного васкулита с поражением легких и почек.

**Ключевые слова:** АНЦА, васкулит, воспаление, легкие, почки, ребенок.

ANCA-associated vasculitis (AAV) is a group of diseases characterized by chronic immune inflammation of the wall of small vessels, a polymorphic clinical picture with frequent involvement of the lungs and kidneys, and the presence of circulating autoantibodies to the neutrophil cytoplasm (ANCA). The article presents a clinical case of ANCA-associated systemic vasculitis affecting the lungs and kidneys.

**Keywords:** ANCA, vasculitis, inflammation, lungs, kidneys, child.

**Введение.** Системные васкулиты – это группа острых и хронических васкулитов, важнейшими патоморфологическими признаками которых считаются воспалительные и некротические поражения сосудистой стенки [7]. АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) – это системные некротизирующие васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). АНЦА-васкулиты представлены двумя основными вариантами – гранулематозом с полиангитом (ГПА) и микроскопическим полиангитом (МПА).

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: ИВАНОВА Ольга Николаевна – д.м.н., проф., olgadocor@list.ru, ИВАНОВА Ирина Семеновна – студентка 2 курса, АРГУНОВА Тамара Александровна – студентка 6 курса.

Респ. больница-НЦМ, г. Якутск: АРГУНОВА Вера Маична – зав. отд., СЛЕПЦОВА Полина Андреевна – врач, АФОНСКАЯ Марина Викторовна – врач, ИННОКЕНТЬЕВА Сарылана Ильинична – врач. БУРЦЕВА Татьяна Егоровна – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, в.н.с.-зав. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru. СПБГПМУ: КОЛОБОВА Оксана Леонидовна – к.м.н., доцент, ЧИКОВА Ирина Александровна – к.м.н., доцент, САНТИМОВ Андрей Вячеславович – к.м.н., доцент, КОСТИК Михаил Михайлович – д.м.н., проф.

Ежегодная заболеваемость составляет 20 случаев на 1 млн населения в год в мире [12]. В Европе и США распространенность ААВ составляет 1-2 случая на 100 тыс. населения [2,4].

Установлена определенная связь с носительством золотистого стафилококка (ГВ в обострении), лекарствами (ЭГПА), генетическими факторами: наличием HLA-DPB1\*0401 (с которым связывают увеличение риска гранулематозного заболевания в Европе), полиморфизмом генов, кодирующих протеиназу 3 (ПР3) и ее основной ингибитор α1 - антитрипсин (SERPIN A1), что предрасполагает к гиперпродукции антител к протеиназе-3[5]. Некротизирующее воспаление сосудов мелкого и среднего калибра обуславливает тяжесть и полиорганность поражений при ААВ.

Болезнь характеризуется высокой летальностью ввиду поражения жизненно важных органов. На фоне адекватной иммуноподавляющей противоревматической терапии у взрослых 5-летняя выживаемость, по данным ряда авторов, составляет 70-75% [10,1].

Вовлечение в патологический процесс почек характерно для всех АНЦА-васкулитов. Клинически поражение почек проявляется как быстропрогрессирующий нефритический синдром [1, 10]. АНЦА-васкулит относится к болезням почек с наименее благоприятным

прогнозом вследствие тяжелого быстропрогрессирующего наркотизирующего гломеруллярного повреждения ввиду фокально-некротизирующего воспаления капилляров клубочка, а также быстропрогрессирующих фибропластических изменений [1, 9, 11].

У детей актуальность проблемы обусловлена высокой частотой развития гломерулонефрита [3,6,12]. Гломерулонефриты при ААВ у детей – частое и основное проявление, тяжело протекающее с высоким риском острого повреждения почек с исходом в терминальную почечную недостаточность [6].

При данной патологии только современная клинико-морфологическая, иммунологическая диагностика и последующая адекватная терапия являются основными факторами прогноза течения заболевания [1].

**Клинический пример.** Девочка А. 2012 г.р., ребенок от 1-й беременности. Роды в срок, оперативные. Вес при рождении 3750 г, длина 51 см. Грудное вскармливание до 1 года. Росла и развивалась соответственно возрасту. Отмечались редкие простудные заболевания.

Дебют заболевания произошел в 4 года в мае 2016 г.: у ребенка появилась сыпь на лице с присоединением гнойной инфекции. Участковым педиатром поставлен диагноз: стрептодермия.

Назначено лечение: наружно мазь левомеколь, ликопид в дозе 1мг в сут 10 дней.

С 14.05.2016 поднялась температура до 38,0-38,5 °C, появился кашель, амбулаторно назначено лечение участковым педиатром: бромгексин, небулайзерная терапия с беродуалом 10 капель 2 раза в сут 10 дней, сумамед в возрастной дозировке. С 30.06.2016 отмечалось улучшение: кашель стал реже, температура нормализовалась. С 29.07.2016 кашель усилился, температура повысилась до 39 °C, появились боли и ограничение движения в коленных и голеностопных суставах. Параклинически: ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 60 м/ч (норма 2-8 мм/ч). На рентгенограмме органов грудной клетки от 3.08.2016:левосторонняя полисегментарная пневмония.

Пациентка по экстренным показаниям госпитализирована 08.08.2016 в пульмонологическое отделение ПЦ РБ№1-НЦМ в тяжелом состоянии с явлениями дыхательной недостаточности 2-й степени: частота дыхательных движений до 70 в мин, лихорадка до 39,0°C, выраженные признаки интоксикации и суставной синдром.

Параклинически: СОЭ 98 мм/ч (норма 2-5 мм/ч), нейтрофильный лейкоцитоз - 12,3x10<sup>9</sup>/л (норма 5-9,5 200x10<sup>9</sup>/л), железодефицитная анемия - гемоглобин крови 103 г/л (норма: 105-145 г/л).

Компьютерная томография органов грудной клетки от 08.08.2016: множество полиморфных очагов с нечеткими контурами, с тенденцией к слиянию и образованию инфильтратов, преимущественно в нижних и средних отделах легких. Очагово-инфилтративные изменения в обоих легких, вероятно, двусторонняя полисегментарная бронхопневмония.

УЗИ брюшной полости – диффузные изменения паренхимы обеих почек с уплотнением синусов.

Пациентке назначены цефтриаксон, флуконазол, каспофунгин, пентаглобин. Положительная динамика на фоне лечения незначительная.

Динамика данных компьютерной томографии органов грудной клетки:

- 15.08.2016: частичное рассасывание очагов в легких и восстановление пневматизации;

- 01.09.2016: легкое уменьшение плотности инфильтрации нижней доли левого легкого. Без четкой динамики в верхней доле левого легкого, в правом легком.

Параклинически от 01.09.2016: СОЭ 63 мм/ч, анемия, уровень гемоглоби-

на 90 г/л; гиперфибриногенемия 7,5 г/л (норма 2-4 г/л). В разовых порциях мочи протеинурия от 1 до 1,75 г/л: микрогематурия, сменившаяся макрогематурией, цилиндрурия. Anti-dsDNA (антитела к двуцепочечной ДНК) IgG - 36,5 (норма от 0 до 25), общие АНЦА - 3,24 (норма до 1,0).

Установлен клинический диагноз: системный АНЦА-ассоциированный васкулит с поражением легких и почек.

С 02.09.2016 получает метилпреднизолон 12 мг/сут. С 13.09.2016 получает миофенолат мофетил 250 мг/сут, также получала дезагрегантную терапию, каптоприл, ингаляции с пульмикортом. Ребенок госпитализирован в СПбГПМУ. Выполнена нефробыопсия почек: картина АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита, фокальный вариант, с клеточно-фиброзными полулуниями (37%), с сегментарным и глобальным склерозом (49%), тубулоинтерстициальным нефритом с минимальной воспалительной активностью, без некротизирующего капиллярита. Произведена смена базисной терапии на циклофосфамид в возрастной дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>/месяц (всего 6 месяцев).

Компьютерная томография органов грудной клетки от 11.01.2017: отмечена положительная динамика за счет уменьшения в размере и плотности участков уплотнения левого легкого. В связи с недостижением ремиссии назначена терапия ритуксимабом в дозе 500 мг – 2 введения через 2 недели, смена базисной терапии циклофосфамидом на миофенолат мофетил (ММФ). Первое введение ритуксимаба в дозировке 500 мг было 28.02.2017, второе – 14.03.2017 по месту жительства. В связи с выраженной деплацией В-клеток и развитием гипоиммуноглобулинемии назначен полугодовой курс терапии препаратами внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) 1г/кг 1 раз в месяц, проводилось постепенное снижение дозировки метилпреднизолона.

Летом 2017 г. пациентка инфекционными заболеваниями не болела, получила полный курс ВВИГ, метилпреднизолон в дозировке 6 мг/сут. В октябре 2017 г. получила курс ритуксимаба в дозировке 500 мг внутривенно капельно. В конце ноября 2017 г. на фоне перенесенной ОРВИ отмечено появление протеинурии до 1 г в разовой порции мочи. Произведен пересчет дозировки препарата ММФ, снижение дозы метилпреднизолона, продолжено лечение ВВИГ 1г/кг 1 раз в месяц.

В последующие полгода отмечались рецидивы протеинурии после ОРВИ, клинических проявлений васкулита не отмечалось. Пациентка выросла на 3 см и прибавила 2 кг.

В июне 2018 г. продолжена терапия ММФ, на фоне снижения дозы метилпреднизолона назначен курс лечения ВВИГ на 6 месяцев.

В ноябре 2018 г. очередное введение ритуксимаба однократно в дозировке 500 мг, с января 2019 г. полностью отменен преднизолон. Патологических изменений в клинических и биохимических анализах не отмечено, протеинурия в разовых анализах мочи до 0,3 г/л. Пациентка выросла на 6 см, прибавила 2 кг. Сохраняется выраженная гипоиммуноглобулинемия: IgA – 0,3 мг/мл (норма 0,7-3,0 мг/мл), IgG – 3,5 мг/мл (норма 8,0-16,0 мг/мл); IgM – 0,94 мг/мл (норма 0,6-2,0 мг/мл); IgE – 0,5 МЕ/мл (норма 0,0-100,0 МЕ/мл).

Компьютерная томография органов грудной клетки от 27.10.2021: очагово-интерстициальные изменения в легких, в динамике от 2020 г. без изменений. Увеличение размеров вилочковой железы. Консультация врача-окулиста от 27.10.2021: ОУ - Гиперметропия 1-й степени. Начальная осложненная заднекапсульная катаракта. Ангиопатия сетчатки.

**Обсуждение.** В нашей статье описан случай раннего дебюта ААВ (в 4 года) в виде ГПА с преимущественным поражением почек и легких. Особенностью нашего случая были ранний дебют, отсутствие поражения верхних дыхательных путей (ВДП). В многоцентровом ретроспективном исследовании показано, что средние сроки установления диагноза ААВ составили 1,6 месяца для МПА и 2,1 месяца для ГПА, с максимальной задержкой установления диагноза до 39 и 73 месяцев соответственно [8]. Медиана возраста дебюта составила 12 и 14 лет, при этом самые ранние случаи заболевания, зафиксированные в исследовании, составили 1 и 2 года соответственно [8]. Среди детей с ГПА до 30% могут не иметь поражения ВДП, тогда как МПА протекает, как правило, в 100% случаев без поражения ВДП. Суставной синдром примерно в 1,5 раза чаще встречается у пациентов с ГПА. Почекное поражение чаще и тяжелее протекает у пациентов с МПА, у них чаще встречается нефротический синдром и выше потребность в проведении заместительной почечной терапии [8]. Легочное поражение, наоборот, более типично для ГПА, и представлено кашлем, легочным кровотечени-

ем, плевритом, наличием узлов, инфильтративных изменений и полостей распада при лучевом обследовании легких. Абдоминальная симптоматика более типична для МПА, тогда как для ГПА характерно поражение ЛОР-органов (хронический деструктивный отит, перфорация носовой перегородки, гранулемы орбиты и придаточных пазух носа, хронические синуситы, гранулематозное поражение гортани и трахеи) [8]. Кожное поражение: узлы, геморрагии, пурпур, ишемические некрозы чаще встречаются у пациентов с МПА. Неспецифические симптомы (лихорадка, миалгия, интоксикация, слабость, потеря веса >10%) и повышение СРБ более типичны для пациентов с ГПА. Среди иммунологических тестов частота обнаружения антител к МПО (р-АНЦА) составляет 55% для пациентов с МПА и 27% для пациентов с ГПА, тогда как антитела к протеиназе-3 (с-АНЦА) чаще встречались у пациентов с ГПА (67%), чем с МПА (17%). При этом 26% детей с МПА и 5% детей с ГПА были негативны по всем типам АНЦА [8]. Среди подходов к терапии основными средствами лечения были кортикостероиды (97%) и циклофосфамид (76%), реже использовались метотрексат, азатиаприн, мофетила миофенолат. В 21% случаев использовался плазмаферез [8]. Ритуксимаб использовался у 12% детей с ААВ.

**Заключение.** ААВ у детей является редкой патологией, мало освещенной в доступной научной литературе. Особенностями случая являются необычно ранний дебют, необходимость применения анти-В-клеточной терапии в связи с отсутствием эффекта от гормонально-цитостатической терапии.

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.34

УДК 616.36-002.2-004

Медицинский институт ФГАОУ ВО СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **ИЛЬИНА Наталия Александровна** – аспирант, г. Якутск, bnatalinush@mail.ru, **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, sssleptsova@yandex.ru, **ВИНОКУРОВА Светлана Петровна** – к.м.н., доцент, xitvsp@mail.ru, **ГУЛЯЕВА Саргылана Борисовна** – ординатор, sargulanag@gmail.com; **СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович** – к.б.н., доцент, с.н.с. ФГБНУ «ЯНЦ КМП», г. Якутск, sachaja@yahoo.ru

*Работа выполнена в рамках темы НИР ФГБНУ «ЯНЦ КМП» «Физическое развитие и состояние здоровья детского населения в условиях Крайнего Севера (на примере Якутии)» (номер госрегистрации: 1021062411641-9-3.2.3), в рамках госзаказания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016).*

## Литература

1. АНЦА-ассоциированные васкулиты с доминирующим поражением почек: клинико-морфологическая презентация и исходы / В.А. Добронравов, А.В. Карунная, А.В. Казимирчик [и др.] // Нефрология.- 2019.-23(6).-С. 29-44. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-29-44
2. АНЦА-ассоциированные васкулиты / Е.О. Казачкина, А.В. Люгай, М.Р. Хомятов [и др.] // Здоровье и образование в 21 веке. – М., 2018. - №9. - С. 92-95.
3. Kazachkina E.O., Lyugai A.V., Hommyatov M.R. [et al.]. ANCA-associated vasculitis. Journal "Health and education in the 21st century" Moscow. 2018. No.9. P. 92-95.
3. Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит): Клинические рекомендации. - М., 2021.
- Clinical recommendations "Kidney damage in ANCA-associated vasculitis (ANCA-associated glomerulonephritis)". Moscow, 2021.
4. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение АНЦА-ассоциированных гломерулонефритов (поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах)» - М., 2014.
- National recommendations "Diagnosis and treatment of ANCA-associated glomerulonephritis (kidney damage in ANCA-associated vasculitis)". Moscow, 2014.
5. Роль генов системы HLA: от аутоиммунных заболеваний до COVID-19 / Е.А. Трошина, М.Ю. Юкина, Н.Ф. Нуралиева [и др.] // Проблемы эндокринологии.- №66(4).- С. 9-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12470>
- Troshina E.A., Yukina M.Yu., Nuralieva N.F. [et al.]. The role of HLA genes: from autoimmune diseases to COVID-19. Problems of Endocrinology. No. 66(4).- P. 9-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12470>
6. Фролова Н.Ф. ANCA-ассоциированный быстропрогрессирующий гломерулонефрит / Н.Ф. Фролова // Клиническая нефрология.- 2018. - №3.-С. 72-87. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2018.3.72-87>
- Frolova N.F. ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. Clinical nephrology.- No.3.-2018. P. 72-87. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2018.3.72-87>
7. Шостак Н.А. Системные васкулиты: новое в классификации, диагностике и лечении / Н.А. Шостак, А.А. Клименко // Клиницист. – 2015. - N 2. – С. 8-12.
- Shostak N.A., Klimenko A.A. Systemic vasculitis: new in classification, diagnosis and treatment. Clinician. - 2015. - No 2. - P. 8-12.
8. ARChiVe Investigators Network within the PedVas Initiative. Comparing Presenting Clinical Features in 48 Children With Microscopic Polyangiitis to 183 Children Who Have Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): An ARChiVe Cohort Study/ Cabral DA, Canter DL, Muscal E. [et al.]. Arthritis Rheumatol.- 2016.- Oct;68(10):2514-26. doi: 10.1002/art.39729. PMID: 27111558.
9. Geetha D. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020/ D. Geetha, JA. Jefferson // Am. J. Kidney Dis.-2019;26:pii: S0272-6386(19)30826-1. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031.
10. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study/ Booth AD, Almond MK, Burns A [et al.]. //Am J Kidney Dis 2003;41(4):776-784. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00025-8
11. Pathogenesis of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Small-Vessel Vasculitis / JC Jennette, RJ Falk , P Hu [et al.]. //Annu Rev Pathol.- 2013;24(8):139-160. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132453
12. Scott DG. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis / D.G.I. Scott, R.A. Watts// Clinical and experimental nephrology.- 2013; № 17 (5).- P 607-610. DOI:10.1007/s10157-013-0830-8

**Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов, С.П. Винокурова, С.Б. Гуляева**

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

В статье описан клинический пример тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у женщины с коморбидной патологией из практики инфекционного отделения Якутской республиканской клинической больницы (ЯРКБ). Сахарный диабет 2 типа, ожирение, артериальная гипертензия у пожилой женщины стали предикторами тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, приведшей к развитию острого респираторного дистресс-синдрома и послужившей причиной смерти данной пациентки.

**Ключевые слова:** COVID-19, вирусная пневмония, сахарный диабет, ожирение, «цитопневматический шторм», Якутия.