

Варианты поражения верхних дыхательных путей при различных нозологических формах и серотипах АНЦА-ассоциированных васкулитов

И.Г. Смирнова^{1*}, Н.М. Буланов^{1*}, П.И. Новиков¹, И.А. Осипова², С.В. Моисеев^{1,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
²Медицинский центр «К+31 Петровские ворота»
119415, Российская Федерация, Москва, 1-й Колобовский пер., 4
³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Ленинские горы, 1

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University)
119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2
²Medical Center "K+31 Petrovsky Gates"
119415, Russian Federation, Moscow, 1st Kolobovskiy lane, 4
³Lomonosov Moscow State University
119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory str., 1

Контакты: Смирнова Ирина Геннадьевна, mailbox.smirnova@gmail.com

Цель исследования — сравнить частоту и клинко-рентгенологические варианты поражения верхних дыхательных путей (ВДП) у пациентов с различными нозологическими формами АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ), а также изучить взаимосвязь между этими проявлениями и типом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), обнаруживаемых в крови пациентов.

Материалы и методы. В исследование были включены 369 пациентов с ААВ, диагноз у которых был установлен в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (1990), номенклатурой, принятой на конференции в Чепел-Хилле (2012), а также диагностическим алгоритмом Европейского агентства по лекарствам. Всем пациентам с поражением ВДП было проведено стандартное оториноларингологическое обследование, а также рентгенография или компьютерная томография пазух носа. Исследование АНЦА осуществлялось методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Клинко-рентгенологические признаки поражения ВДП были выявлены у 280 (75,9%) больных ААВ. Частота вовлечения в патологический процесс ВДП была наиболее высока у больных гранулематозом с полиангиитом (ГПА) (86,4%) и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА) (85,5%) и статистически значимо ниже ($p < 0,001$) у пациентов с микроскопическим полиангиитом (МПА) (29,2%). Наиболее распространенными вариантами поражения ВДП при ААВ были синусит, частота которого при ГПА составляла 77,2%, при МПА — 33,3%, при ЭГПА — 70,8%, а также язвенно-некротический ринит (87,8%, 72,2% и 16,9% соответственно).

Наличие антител к протеиназе 3 ассоциировалось с более частым развитием костно-деструктивных процессов в ВДП, в том числе формированием дефектов стенок пазух ($p < 0,001$) и седловидной деформации носа ($p = 0,016$), чем позитивность по антителам к миелопероксидазе. Сходные данные были также получены отдельно в группе пациентов с ГПА.

В 41,3% случаев вариантов ГПА, негативных по АНЦА, был отмечен локальный субтип заболевания с изолированным поражением ВДП ($p < 0,001$).

Заключение. Частота и клинко-рентгенологические паттерны поражения ВДП зависят как от нозологического варианта ААВ, так и от типа АНЦА. Локальные формы поражения ВДП, встречающиеся при ГПА, стойко ассоциированы с АНЦА-негативным статусом и поэтому требуют высокой диагностической настороженности.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, протеиназа 3, миелопероксидаза, верхние дыхательные пути, ринит, синусит, перфорация перегородки носа

Для цитирования: Смирнова ИГ, Буланов НМ, Новиков ПИ, Осипова ИА, Моисеев СВ. Варианты поражения верхних дыхательных путей при различных нозологических формах и серотипах АНЦА-ассоциированных васкулитов. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):555–562.

UPPER RESPIRATORY TRACT MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED VASCULITIDES AND THEIR ASSOCIATION WITH THE PRESENCE AND TYPE OF ANCA

Irina G. Smirnova¹, Nikolay M. Bulanov¹, Pavel I. Novikov¹, Irina A. Osipova², Sergey V. Moiseev^{1,3}

Aim of the work — to compare the frequency of upper respiratory tract (URT) involvement in patients with ANCA-associated vasculitides (AAV), to reveal its main clinical and radiological patterns and to estimate their association with the serological profile (ANCA presence and type).

Material and methods. This retrospective study evaluated 369 patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). The enrolled patients were diagnosed with AAV according to the ACR criteria, CHCC classification (2012) and EMA algorithm. Patients with URT manifestations underwent standard ENT assessment and X-ray/CT. Serum ANCA levels were measured by ELISA.

Results. URT involvement was diagnosed in 280 (75.9%) patients with AAV. It was significantly more common among the patients with GPA (86.4%) and EGPA (85.5%) compared with the MPA group (29.2%) ($p < 0.001$). URT manifestations mainly appeared as sinusitis (77.2% — GPA; 33.3% — MPA; 70.8% — EGPA) and rhinitis with crusting (87.8%, 72.2% and 16.9% respectively).

Proteinase 3 ANCA positive patients had a significantly higher incidence of bone destructive URT lesions, including sinuses wall destruction ($p < 0.001$) and saddle nose deformity ($p = 0.016$), compared with myeloperoxidase-ANCA-positive patients. Similar results were obtained in the GPA group separately.

Localized disease with isolated URT involvement was observed in 41.3% cases of ANCA negative GPA ($p < 0.001$).

Conclusion. The frequency and patterns of upper respiratory tract manifestations depend both on the nosologic form of AAV and type of ANCA. Localized forms of URT involvement can be observed in patients with GPA and are closely associated with absence of ANCA, which determines the need for especially high suspicion level.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, proteinase 3, myeloperoxidase, ENT, rhinitis, sinusitis, nasal septal perforation

* Авторы внесли равный вклад в подготовку этой публикации

Contacts: Irina Smirnova,
mailto:mailbox.smirnova@gmail.com

Получена 16.08.2021
Принята 31.08.2021

For citation: Smirnova IG, Bulanov NM, Novikov PI, Osipova IA, Moiseev SV. Upper respiratory tract manifestations in patients with ANCA-associated vasculitides and their association with the presence and type of ANCA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):555–562 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-555-562

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) — это системные некротизирующие васкулиты, характеризующиеся отсутствием (или небольшим количеством) иммунных депозитов и преимущественным поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол и мелких артерий), при которых имеется гиперпродукция антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) со специфичностью к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе 3 (ПР3) [1]. В группу ААВ объединяют микроскопический полиангиит (МПА), гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). Поражение верхних дыхательных путей (ВДП) — одно из типичных проявлений ААВ (при ГПА частота поражения ВДП достигает 90%), однако его особенности при различных нозологических формах и серотипах заболевания могут существенно различаться.

Цель исследования — изучение спектра клинических вариантов и рентгенологических паттернов поражения верхних дыхательных путей при АНЦА-ассоциированных васкулитах, определение их частоты при различных нозологических формах заболевания, оценка взаимосвязи с типом АНЦА, а также описание особенностей локальных форм заболевания.

Материалы и методы

В ретроспективное наблюдательное исследование были включены 369 пациентов с ААВ, которые проходили обследование и лечение в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы № 3 Сеченовского Университета с 2012 по 2020 гг.

У 228 пациентов был диагностирован ГПА, у 65 — МПА, у 76 — ЭГПА. Диагноз ААВ в каждом случае был установлен в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (1990) [2] и номенклатурой, принятой на конференции в Чепел-Хилле (2012) [3]. В трудных случаях для дифференциальной диагностики между нозологическими формами ААВ был использован алгоритм Европейского агентства по лекарствам (ЕМА, European Medicines Agency) [4], который подтвердил свою диагностическую ценность в работе российских исследователей [5].

С целью верификации диагноза у 156 (55,7%) пациентов с поражением ВДП было проведено гистологическое исследование одного или нескольких типов тканей, вовлеченных в патологический процесс. При этом в 61 (21,7%) случае выполнялась

биопсия слизистой носа или околоносовых пазух, результаты которой в 81,9% случаев были положительными, подтвердив наличие гранулематозного воспаления.

Определение вариантов поражения ВДП осуществлено с помощью оториноларингологического обследования рентгенографии или компьютерной томографии. Всем больным было также проведено исследование типа и количественное определение АНЦА методом иммуноферментного анализа, а также стандартное клиническое и лабораторное обследование для выявления висцеральных поражений при ААВ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ SPSS Statistics 23 (IBM, США). Были использованы базовые методы описательной статистики. Качественные признаки представлены в виде долей в %. Статистическую значимость различий качественных признаков в группах оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона, а при частоте признака 5 и менее в таблицах типа «2×2» использовали точный критерий Фишера. Нормальность распределения количественных показателей проверяли при помощи критерия Шапиро — Уилка. При распределении, отличающемся от нормального, результаты представляли в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили] и применяли критерий Манна — Уитни для двух групп. В случае сравнения трех групп использовали критерий Краскела — Уоллиса. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

Результаты

Демографическая характеристика всех включенных в исследование пациентов и частота поражения ВДП

В исследование были включены 369 пациентов, в том числе 241 (65,3%) женщина и 128 (34,7%) мужчин. Медиана возраста пациентов на момент завершения наблюдения составляла 54 [39; 63] года, и величина этого показателя была сопоставима во всех трех нозологических группах. Медиана длительности заболевания составила 57,0 [26,0; 101,5] мес. и была выше среди пациентов с ГПА (68 [33; 111] мес.), чем в группах МПА ($p < 0,001$) и ЭГПА ($p = 0,015$). Медиана возраста дебюта заболевания составила 47 [31; 56] лет, и существенных различий по данному показателю между разными нозологическими формами ААВ не наблюдалось.

($p=0,761$). Медиана времени до установления диагноза ААВ составляла 7 [3; 19,5] мес. и была статистически значимо выше при ГПА, чем при ЭГПА ($p<0,001$).

Признаки поражения ВДП в рамках основного заболевания выявлены у 280 (75,9%) из 369 пациентов с ААВ. При этом частота вовлечения ВДП в патологический процесс была наиболее высока в группах пациентов с ГПА (86,4%) и ЭГПА (85,5%), тогда как у пациентов с МПА поражение ВДП встречалось значительно реже (в 29,2% случаев; $p<0,001$).

Демографическая характеристика больных ААВ с поражением ВДП

Различия, которые были выявлены у пациентов с поражением ВДП разных нозологических групп, согласуются с теми, которые были указаны выше для этих ААВ в целом. Доля мужчин и женщин была сопоставима при всех нозологических формах ААВ (табл. 1).

У пациентов с ГПА и ЭГПА при вовлечении ВДП в патологический процесс возраст дебюта

заболевания был статистически значимо ниже (для обоих сравнений $p<0,004$).

Клинические варианты поражения ВДП

Основными клинико-морфологическими вариантами поражения ВДП при ААВ были: язвенно-некротический ринит с образованием геморрагических корок в носовых ходах; хронические гнойные и полипозные синуситы; деструкция костных и хрящевых структур наружного носа и околоносовых пазух; поражение гортани и трахеи в виде образования подскладочных инфильтратов с формированием стеноза или без него (табл. 1).

Наиболее частыми вариантами поражения ВДП при ААВ были синусит, который при ГПА встречался в 77,2%, при МПА – в 33,3%, при ЭГПА – в 70,8% случаев, а также язвенно-некротический ринит (87,8%, 72,2% и 16,9% случаев соответственно).

В то же время наличие объемных мягкотканых образований в полости носа и пазух (15,7%), формирование седловидной деформации спинки носа (16,2%),

Таблица 1. Клинико-рентгенологические варианты поражения ВДП у пациентов с различными ААВ

Показатели	Все пациенты с поражением ВДП (n=280)	ГПА (n=197)	МПА (n=18)	ЭГПА (n=65)	p
Мужчины, n (%)	94 (33,6)	64 (32,5)	5 (27,8)	25 (38,5)	0,585
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	53 [39; 62]	53 [41; 62,5]	59 [32,3; 62]	54 [36; 62,5]	0,941****
Возраст дебюта (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	47 [31; 56]	46 [31; 55]	52,5 [31,3; 58]	47 [30,5; 55,5]	0,52****
Время до установления диагноза (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [3; 23,8]	7 [3; 24]	7 [2; 43,5]	5 [1; 14,5]	0,039**** 0,94* 0,178** 0,012***
Длительность наблюдения (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	66 [33,3; 106,5]	75 [37; 112,5]	35 [14,8; 81,3]	57 [27,5; 89,5]	0,003**** 0,005* 0,188** 0,02***
Поражение ВДП в дебюте, n (%)	179 (63,9)	121 (61,4)	11 (61,1)	47 (72,3)	0,979* 0,36** 0,113***
Язвенно-некротический ринит, n (%)	197 (70,4)	173 (87,8)	13 (72,2)	11 (16,9)	0,075* <0,001** <0,001***
Носовые кровотечения, n (%)	51 (18,2)	44 (22,3)	6 (33,3)	1 (1,5)	0,38* <0,001** <0,001***
Ринит без некроза, в т. ч. аллергический, n (%)	42 (15,0)	3 (1,5)	4 (22,2)	35 (53,8)	0,001* 0,017** <0,001***
Объемные мягкотканые образования в полости носа и пазух, n (%)	31 (11,1)	31 (15,7)	0	0	0,082* нп** 0,001***
Полипоз, n (%)	64 (22,9)	22 (11,2)	0	42 (64,6)	0,227* <0,001** <0,001***
Синусит, n (%)	204 (72,9)	152 (77,2)	6 (33,3)	46 (70,8)	<0,001* 0,004** 0,299***
Двусторонний характер изменений в синусах, n (%)	149 (53,2)	101 (51,3)	5 (27,8)	43 (66,2)	0,056* 0,004** 0,036***
Утолщение, склероз, деформация стенок пазух, n (%)	71 (25,4)	64 (32,5)	0	7 (10,8)	0,004* 0,338** 0,001***
Деструкция пазух, n (%)	93 (33,2)	77 (39,1)	0	16 (24,6)	0,001* 0,018** 0,034***

Показатели	Все пациенты с поражением ВДП (n=280)	ГПА (n=197)	МПА (n=18)	ЭГПА (n=65)	p
Дефекты стенок пазух, n (%)	60 (21,4)	54 (27,4)	0	6 (9,2)	0,008* 0,332** 0,002***
Деструкция носовых раковин, n (%)	64 (22,9)	55 (27,9)	0	9 (13,8)	0,008* 0,194** 0,022***
Деструкция перегородки, n (%)	89 (31,8)	78 (39,6)	1 (5,6)	10 (15,4)	0,004* 0,442** <0,001***
Перфорация перегородки, n (%)	57 (20,4)	52 (26,4)	0	5 (7,7)	0,008* 0,58** 0,002***
Седловидная деформация, n (%)	32 (11,4)	32 (16,2)	0	0	0,082* нп** 0,001***
Тяжелая деструкция, n (%)	89 (31,8)	79 (40,1)	0	10 (15,4)	0,001* 0,108** <0,001***
Поражение гортани, n (%)	50 (17,9)	46 (23,4)	0	4 (6,2)	0,015* 0,572** 0,002***
Подскладочный ларингит, n (%)	43 (15,4)	40 (20,3)	0	3 (4,6)	0,028* 1,0** 0,003***
Стеноз гортани, n (%)	20 (7,1)	20 (10,2)	0	0	0,386* нп** 0,005***
Инфильтрат гортани, n (%)	24 (8,6)	23 (11,7)	0	1 (1,5)	0,229* 1,0** 0,014***
Поражение хрящей гортани, n (%)	3 (1,1)	3 (1,5)	0	0	1,0* нп** 1,0***
Поражение трахеи, n (%)	11 (3,9)	11 (5,6)	0	0	0,605* нп** 0,071***
Трахеостомия, n (%)	7 (2,5)	7 (3,6)	0	0	1,0* нп** 0,198***
Отит, n (%)	95 (33,9)	89 (45,2)	0	6 (9,2)	<0,001* 0,332** <0,001***
Отит в дебюте, n (%)	53 (18,9)	51 (25,9)	0	2 (3,1)	0,008* 1,0** <0,001***
Двусторонний отит, n (%)	41 (14,6)	39 (19,8)	0	2 (3,1)	0,049* 1,0** 0,001***
Кондуктивная тугоухость, n (%)	64 (22,9)	61 (31,0)	0	3 (4,6)	0,005* 1,0** <0,001***
Нейросенсорная тугоухость, n (%)	36 (12,9)	30 (15,2)	2 (11,1)	4 (6,2)	1,0* 0,606** 0,059***
Глухота, n (%)	21 (7,5)	21 (10,7)	0	0	0,228* нп** 0,006***
Локальная форма, n (%)	38 (13,6)	38 (19,3)	0	0	0,048* нп** <0,001***

Примечание: ВДП – верхние дыхательные пути; ГПА – гранулематоз с полиангиитом; МПА – микроскопический полиангиит; ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; * – различия между группами ГПА и МПА; ** – различия между группами МПА и ЭГПА; *** – различия между группами ГПА и ЭГПА; **** – различия между группами пациентов с поражением и без поражения ВДП; нп – не применимо; полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p < 0,005$)

а также развитие стеноза гортани (10,2%) и поражение трахеи (5,6%), которые привели к необходимости проведения трахеостомии у 3,6% пациентов с поражением ВДП, были зафиксированы только у пациентов с ГПА.

При МПА наиболее часто встречающимися вариантами поражения ВДП стали некротический ринит (72,2%) и синусит (33,3%) в отсутствие склеротических и деструктивных процессов в носу и околоносовых пазухах.

Вовлечение ВДП в патологический процесс при ЭГПА проявлялось в абсолютном большинстве случаев в виде формирования полипозного риносинусита (64,6%) и аллергического ринита (53,8%), при этом гнойно-некротические формы ринита у этих пациентов встречались значительно реже, чем при других ААВ ($p < 0,001$).

Поражение ВДП у пациентов с ГПА и в единичных случаях ЭГПА сочеталось с вовлечением в патологический процесс органа слуха. Так, у 89 (45,2%) пациентов с ГПА был зафиксирован отит (почти в половине случаев — двусторонний), который привел к развитию кондуктивной тугоухости у 61 (31,0%) и к полной потере слуха — у 21 (10,7%) пациента.

Поражение ВДП при ААВ, как правило, развивается как одно из первых проявлений системного заболевания. У 63,9% больных с вовлечением ВДП клинические признаки данной патологии появлялись уже в дебюте заболевания, причем этот показатель лишь незначительно различался среди трех типов ААВ ($p = 0,279$). Кроме того, полипозный риносинусит, являющийся характерной формой поражения ВДП при ЭГПА, у 46,2% пациентов возник еще до появления какой-либо системной симптоматики, а в 21,5% случаев носил характер случайной находки при рентгенологических исследованиях в связи с подозреваемым или установленным ЭГПА.

Локальные формы ААВ с поражением ВДП

Локальный вариант ВДП был диагностирован у 38 (19,3%) больных ГПА. При других ААВ локальные формы заболевания не встречались.

У 10 (26,3%) из 38 пациентов с локальным вариантом ГПА наблюдалось изолированное поражение носа и околоносовых пазух, а у 2 (5,3%) отмечалось только поражение гортани, однако чаще всего поражение ВДП сочеталось с вовлечением в патологический процесс органов зрения и слуха.

Так, у 18 (47,4%) пациентов с локальными вариантами ГПА было отмечено поражение ВДП и тканей орбиты, у 3 (7,9%) — в сочетании с поражением органа слуха, и еще у 3 (7,9%) был зафиксирован локальный вариант с одновременным поражением ВДП, органа зрения и органа слуха.

При этом в 11 (45,8%) из 24 перечисленных случаев локальных вариантов, сочетающих в себе поражение ВДП, тканей орбиты и/или органа слуха, патологический процесс локализовался с одной стороны. Наличие тяжелых костно-деструктивных изменений ВДП (перфорация перегородки носа и/или дефекты стенок пазух) было отмечено у 7 (63,6%) пациентов с таким односторонним поражением, однако отличие по частоте от остальных больных не достигало статистической значимости ($p = 0,095$).

Само по себе наличие локального варианта ГПА с вовлечением ВДП повышало риск формирования тяжелых костно-деструктивных изменений носа и пазух практически в 1,5 раза, однако это различие также не достигало уровня статистической значимости ($p = 0,3$).

Локальный характер поражения ВДП был отмечен в 41,3% случаев АНЦА-негативных вариантов ГПА, в то время как при АНЦА-позитивных вариантах — лишь в 12,4% ($p < 0,001$).

Наличие локального поражения ВДП не влияло на время до постановки диагноза ГПА ($p = 0,251$).

Особенности течения поражения ВДП в зависимости от наличия и типа АНЦА

АНЦА были обнаружены у 196 (68,5%) пациентов с поражением ВДП, серонегативные варианты отмечались в 74 (26,4%) случаях, АНЦА-статус еще 10 (3,6%) пациентов не известен. При этом антитела к PR3 были выявлены у 118 (60,2%), к МПО — у 58 (29,6%) больных, у 18 (9,18%) пациентов обнаруженные АНЦА не были дифференцированы, и еще у 2 (1,02%) были выявлены оба типа антител.

Серонегативные варианты ААВ были ассоциированы с локальной формой заболевания в 25,7% случаев, а в группе ГПА с поражением ВДП их доля составила 41,3%.

В свою очередь наличие АНЦА обуславливало статистически значимо более высокую частоту развития деструктивных процессов, отита и кондуктивной тугоухости как в общей популяции включенных в исследование пациентов с поражением ВДП, так и отдельно в группе ГПА.

Например, частота формирования костных дефектов в стенках околоносовых пазух у позитивных по АНЦА пациентов составила 26,0%, а у АНЦА-негативных больных ААВ с поражением ВДП — 10,8% ($p = 0,007$). Для АНЦА-позитивных пациентов с ГПА этот показатель был равен 31,7%, а для АНЦА-негативных — 15,2% ($p = 0,029$).

Наблюдались также статистически значимые различия между характерными вариантами поражения ВДП при разных серологических профилях заболевания. Наличие антител к PR3 было ассоциировано со статистически значимо более частым развитием костно-деструктивных процессов в ВДП — склерозом, деформацией, деструкцией стенок околоносовых пазух и перегородки носа, а также с образованием костных дефектов и перфорации перегородки с формированием седловидной деформации носа, — чем позитивность по антителам к МПО (табл. 2). Кроме того, при наличии антител к PR3 чаще возникали отиты, в том числе в дебюте ААВ.

Приведенные различия по частоте клиничко-рентгенологических вариантов поражения ВДП в зависимости от серотипа АНЦА были выявлены не только в общей группе ААВ, но и отдельно среди пациентов с ГПА. Так, деструктивные изменения в стенках околоносовых пазух при ГПА были зафиксированы у 54,1% пациентов, имевших антитела к PR3, и только у 14,8% больных с антителами к МПО ($p < 0,001$). Частота деструкции носовых раковин в этих группах составляла 37,6% и 11,1% соответственно ($p = 0,008$). Наличие костных дефектов в стенках околоносовых пазух также было ассоциировано с антителами к PR3. При ГПА эти изменения обнаружены у 36,7% больных, позитивных по антителам к PR3, и у 11,1% пациентов, имевших антитела к МПО ($p = 0,01$).

Обсуждение

За время изучения ААВ было накоплено довольно большое количество научных данных, так или иначе характеризующих поражение ВДП при этих системных

Таблица 2. Различия по частоте клинико-рентгенологических вариантов поражения ВДП в зависимости от серотипа АНЦА, *n* (%)

Показатели	ААВ с антителами к ПРЗ (<i>n</i> =118)	ААВ с антителами к МПО (<i>n</i> =58)	<i>p</i>
Поражение ВДП в дебюте	71 (60,2)	36 (62,1)	0,808
Язвенно-некротический ринит	102 (86,4)	35 (60,3)	<0,001
Носовые кровотечения	29 (24,6)	8 (13,8)	0,099
Ринит без некроза, в т. ч. аллергический	9 (7,6)	10 (17,2)	0,053
Объемные мягкотканые образования в полости носа и пазух	17 (14,4)	2 (3,4)	0,028
Полипоз	17 (14,4)	18 (31,0)	0,009
Синусит	96 (81,4)	39 (67,2)	0,037
Двусторонний характер изменений в синусах	68 (57,6)	27 (46,6)	0,166
Утолщение, склероз, деформация стенок пазух	50 (42,4)	8 (13,8)	<0,001
Деструкция пазух	59 (50,0)	12 (20,7)	<0,001
Дефекты стенок пазух	40 (33,9)	5 (8,6)	<0,001
Деструкция носовых раковин	41 (34,7)	7 (12,1)	0,001
Деструкция перегородки	54 (45,8)	16 (27,6)	0,021
Перфорация перегородки	34 (28,8)	10 (17,2)	0,096
Седловидная деформация	22 (18,6)	3 (5,2)	0,016
Тяжелая деструкция	51 (43,2)	14 (24,1)	0,014
Поражение гортани	24 (20,3)	9 (15,5)	0,441
Подскладочный ларингит	20 (16,9)	8 (13,8)	0,591
Стеноз гортани	10 (8,5)	3 (5,2)	0,549
Инфильтрат гортани	11 (9,3)	3 (5,2)	0,394
Поражение хрящей гортани	2 (1,7)	0	1,0
Поражение трахеи	6 (5,1)	1 (1,7)	0,428
Трахеостомия	5 (4,2)	0	0,173
Отит	63 (53,4)	15 (25,9)	0,001
Отит в дебюте	40 (33,9)	6 (10,3)	0,001
Двусторонний отит	31 (26,3)	1 (1,7)	<0,001
Кондуктивная тугоухость	48 (40,7)	11 (19,0)	0,004
Нейросенсорная тугоухость	22 (18,6)	6 (10,3)	0,157
Глухота	16 (13,6)	2 (3,4)	0,037
Локальная форма	12 (10,2)	5 (8,6)	0,744

Примечание: ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит; ПРЗ – протеиназа 3; МПО – миелопероксидаза; ВДП – верхние дыхательные пути; полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p < 0,005$)

заболеваниях. Однако большинство подобных исследований либо носят исключительно описательный характер, либо посвящены изучению влияния тех или иных факторов лишь на частоту поражения ВДП в целом и не анализируют отдельные проявления васкулита со стороны ЛОР-органов. В нашей работе была предпринята попытка не только подробно описать частоту различных клинико-рентгенологических вариантов поражения ВДП, но и установить связь между их наличием и серологическим статусом пациентов.

Традиционно в литературе наиболее подробно описано поражение ВДП при ГПА. В нашем исследовании как общая частота вовлечения ВДП при ГПА [6], так и частота тех или иных клинических [7, 8] или рентгенологических [9] симптомов была сопоставима с ранее опубликованными научными данными [6–9].

Важным ограничением нашего исследования было недостаточное число пациентов с поражением ВДП в рамках МПА ($n=18$), что в некоторых случаях снизило значимость сравнений частоты тех или иных клинико-рентгенологических паттернов с их частотой при ГПА и ЭГПА. В то же время при МПА вовлечение ВДП в патологический процесс в целом встречается значительно реже и носит менее агрессивный характер (без костной деструкции и гранулематозного воспаления), чем при других ААВ. Анализ различных проявлений связанного с МПА поражения ВДП в мировой

литературе практически не представлен. Данные, полученные J. Wojciechowska и соавт. [10], свидетельствуют о том, что вовлечение ВДП в том или ином виде имеется у 57% пациентов с МПА (тогда как при ГПА – у 85%), а наиболее частыми его вариантами являются патология придаточных пазух (52%), хронический риносинусит (26%) и рецидивирующие носовые кровотечения (26%). Некоторое завышение показателей в нашем исследовании можно объяснить использованием суррогатных критериев ЕМА для проведения дополнительной дифференциальной диагностики между различными нозологическими формами ААВ.

Поражение ВДП при ЭГПА, представленное в основном хроническим аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом, по своей частоте было сопоставимо с соответствующими показателями, представленными в зарубежных и российских источниках [11–13].

Значительную часть пациентов с антителами к ПРЗ (92,4%) в нашем исследовании составляли пациенты с ГПА. Тем не менее, нами также было показано независимое влияние серотипа АНЦА на клинико-рентгенологический паттерн поражения ВДП в рамках ГПА. Ранее влияние типа АНЦА на характер течения и вовлечение тех или иных систем органов при ААВ было описано в многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов, однако конкретные клинические особенности поражения ВДП в них затронуты не были [14–18].

В работе J.H. Schirmer и соавт. [19], посвященной особенностям позитивных по антителам к МПО вариантов ГПА, отмечалось больше локальных форм (в т. ч. с поражением ВДП) и более частое формирование подскладочного стеноза в этой группе по сравнению с пациентами, позитивными по АНЦА к PR3.

В нашем исследовании мы сравнивали между собой исключительно больных с поражением ВДП, при этом локальные формы с вовлечением носа и околоносовых пазух, а также стеноз гортани встречались чаще среди позитивных по АНЦА к PR3 пациентов с ГПА, но различия между группами не достигали статистической значимости.

Четверть всех выявленных нами серонегативных по АНЦА вариантов с поражением ВДП представляли собой локальные формы, что согласуется с результатами нескольких зарубежных и российских источников [20–25].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что локальный характер поражения ВДП не влияет на время до постановки диагноза. Вероятно, это объясняется тем, что при системных формах ГПА признаки поражения ВДП обычно манифестируют в числе первых и долго остаются единственным проявлением системного заболевания. При этом другие органые поражения присоединяются уже тогда, когда становится очевидной устойчивость ЛОР-проявлений к стандартной терапии. По данным J. Wojciechowska и соавт. [10], от появления первых симптомов поражения ВДП до постановки диагноза ГПА или МПА в среднем проходит 14,5 месяцев. Зачастую к этому времени у пациентов, не получающих патогенетическую терапию, уже развиваются необратимые структурные изменения. По данным исследования WGET, изменения со стороны ЛОР-органов, фиксируемые при подсчете индекса VDI, составляют наибольшую долю от всех оцениваемых в рамках этой методики органных повреждений, связанных с ААВ [26].

В нашем исследовании при локальных формах одностороннее поражение часто было ассоциировано с тяжелой деструкцией. По-видимому, это обусловлено особенностями патологического процесса в виде псевдоопухолевого разрастания гранулематозной ткани.

Несмотря на то, что прогноз для жизни у пациентов с ААВ определяется патологией почек и легких, ранее было

показано, что наличие поражения ВДП может оказывать независимое влияние, способствуя повышению частоты рецидивов при ГПА [27].

Нельзя также недооценивать и тот факт, что проявления со стороны ВДП значительно снижают качество жизни пациентов с ААВ. Согласно исследованию I.A. Strouji и соавт. [28], в 40% случаев симптомы со стороны ВДП субъективно ощущаются пациентами тяжелее, чем любые другие проявления системного заболевания. Кроме того, в случае развития тяжелых деструктивных процессов с инфицированием, а также при формировании стенозов они могут представлять собой и непосредственную угрозу для жизни.

Заключение

Поражение ВДП является одним из самых распространенных проявлений ААВ, которое может развиваться при любой нозологической форме заболевания.

Частота и клинко-рентгенологические паттерны поражения ВДП зависят, с одной стороны, от варианта ААВ, а с другой — от типа персистирующих АНЦА: у пациентов с ГПА, а также у носителей АНЦА к PR3 отмечается более частое вовлечение ВДП в целом и чаще наблюдается деструкция костно-хрящевых структур носа и пазух.

Локальные формы поражения ВДП, встречающиеся исключительно при ГПА, стойко ассоциированы с АНЦА-негативным статусом и потому требуют особенно высокой настороженности со стороны ЛОР-врачей, что может способствовать сокращению времени до постановки диагноза и предотвращению развития необратимых изменений, негативно влияющих на качество жизни пациентов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: The proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37:187–192. doi: 10.1002/art.1780370206
- Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med.* 1998;129:345–352. doi: 10.7326/0003-4819-129-5-199809010-00001
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1–11. doi: 10.1002/art.37715
- Abdulkader R, Lane SE, Scott DG, Watts RA. Classification of vasculitis: EMA classification using CHCC 2012 definitions. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1882–1888. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203511
- Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив.* 2018;90(5):13–21.
- [Beketova TV. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018;90(5):13–21 (In Russ.). doi: 10.26442/terarkh201890513-21
- Wojciechowska J, Krajewski W, Krajewski P, Krecicki T. Granulomatosis with polyangiitis in otolaryngologist practice: A review of current knowledge. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2016;9:8–13. doi: 10.21053/ceo.2016.9.1.8
- Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Alexandria, Virginia, August 17, 1996. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117(3 Pt 2):1–68.
- Cannady SB, Batra PS, Koenig C, Lorenz RR, Citardi MJ, Langford C, et al. Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. *Laryngoscope.* 2009;119(4):757–761. doi: 10.1002/lary.20161
- D'Anza B, Langford CA, Sindwani R. Sinonasal imaging findings in granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): A systematic review. *Am J Rhinol Allergy.* 2017;31(1):16–21. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4408

10. Wojciechowska J, Kręćkici T. Clinical characteristics of patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in ENT practice: A comparative analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2018;38(6):517–527. doi: 10.14639/0392-100X-1776
11. Bacciu A, Buzio C, Giordano D, Pasanisi E, Vincenti V, Mercante G, et al. Nasal polyposis in Churg – Strauss syndrome. *Laryngoscope.* 2008;118:325–329. doi: 10.1097/MLG.0b013e318159889d
12. Загвоздкина ЕС, Новиков ПИ, Моисеев СВ. Особенности клинических проявлений и течения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом в зависимости от наличия антител к цитоплазме нейтрофилов. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017;26(1):24–30. [Zagvozdina ES, Novikov PI, Moiseev SV. Clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in ANCA-positive and ANCA-negative patients. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2017;26(1):24–30 (In Russ.)].
13. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg – Strauss). *Eur Respir J.* 2016;48(5):1429–1441. doi: 10.1183/13993003.00097-2016
14. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Cartin-Ceba R, Snyder MR, et al. Factors determining the clinical utility of serial measurements of antineutrophil cytoplasmic antibodies targeting proteinase 3. *Arthritis Rheum.* 2016;68:1700–1710. doi: 10.1002/art.39637
15. Terrier B, Pagnoux C, Geri G, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, et al. Factors predictive of ANCA-associated vasculitis relapse in patients given Rituximab-maintenance therapy. *Arthritis Rheum.* 2014;66(Suppl 10):779.
16. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3452–3462. doi: 10.1002/art.34562
17. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S, Choi HK, Merkel PA, Seo P, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive and ANCA-negative patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Distinct patient subsets. *Arthritis Rheum.* 2016;68:2945–2952. doi: 10.1002/art.39812
18. Буланов НМ, Макаров ЕА, Шеголева ЕМ, Зыкова АС, Виноградова ЕС, Новиков ПИ, и др. Взаимосвязь антительного профиля и клинического течения поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах. *Терапевтический архив.* 2018;90(6):15–21. [Bulanov NM, Makarov EA, Shchegoleva EM, Zyкова AS, Vinogradova ES, Novikov PI, et al. Relationship between serologic profile (ANCA type) and clinical features of renal involvement in ANCA-associated vasculitides. *Terapevticheskii arkhiv* 2018;90(6):15–21 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890615-21
19. Schirmer JH, Wright MN, Herrmann K, Laudien M, Nölle B, Reinhold-Keller E, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) is a clinically distinct subset of ANCA-associated vasculitis: A retrospective analysis of 315 patients from a German vasculitis referral center. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2953–2963. doi: 10.1002/art.39786
20. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, Moosig F, van Paassen P, Baslund B, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): A multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):647–653. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209507
21. Nölle B, Specks U, Lüdemann J, Rohrbach MS, DeRemee RA, Gross WL. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1989;111(1):28–40. doi: 10.7326/0003-4819-111-1-28
22. Stone JH; Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: Baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheumatol.* 2003;48:2299–2309. doi: 10.1002/art.11075
23. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, Ambrosch P, Noelle B, Both M, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: Does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1934–1939. doi: 10.1136/ard.2010.130203
24. Novikov P, Smitienko I, Bulanov N, Zyкова A, Moiseev S. Testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs) in patients with systemic vasculitides and other diseases. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):e23. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210890
25. Смирнова ИГ, Буланов НМ, Зыкова АС, Макаров ЕА, Новиков ПИ, Моисеев СВ. Серопозитивный и серонегативный варианты гранулематоза с полиангиитом: влияние АНЦА на клиническую картину и прогноз заболевания. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020;29(1):36–40. [Smirnova IG, Bulanov NM, Zyкова AS, Makarov EA, Novikov PI, Moiseev SV. ANCA-positive and ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2020;29(1):36–40 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-36-40
26. Seo P, Specks U, Keogh KA. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol.* 2008;35(10):2017–2023.
27. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med.* 2005;143(9):621–631. doi: 10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00005
28. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. General and rhinosinusitis-related quality of life in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope.* 2006;116(9):1621–1625. doi: 10.1097/01.mlg.0000230440.83375.4b

Смирнова И.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9930-0879>

Буланов Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Новиков П.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0148-5655>

Осипова И.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5806-6075>

Моисеев С.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>