

УДК 616.211/.232-002.7-053.6-031:611.13/.16

**О.М. Охотнікова<sup>1</sup>, Т.М. Ткачова<sup>1</sup>, Т.П. Іванова<sup>2</sup>, О.А. Ошлянська<sup>1</sup>,  
О.І. Усова<sup>1</sup>, О.В. Шарикадзе<sup>1</sup>, О.М. Грищенко<sup>2</sup>, Г.В. Шклярська<sup>2</sup>,  
А.Ю. Денисенко<sup>2</sup>, С.М. Руденко<sup>2</sup>, Л.В. Семененко<sup>2</sup>**

## **Особливості сучасного перебігу гранулематозу з поліангіітом (гранулематозу Вегенера) у дітей на прикладі клінічного випадку в пацієнта підліткового віку**

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ<sup>2</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 149-160. doi 10.15574/SP.2023.134.149

**For citation:** Okhotnikova OM, Tkachova TM, Ivanova TP, Oshljanska OA, Usova OI, Sharikadze OV et al. (2023). A Features of the modern course of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in children on the example of a clinical case in a teenage patient. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 149-160. doi 10.15574/SP.2023.134.149.

Описано рідкісне захворювання з групи системних васкулітів — гранулематоз Вегенера. Поширеність цієї хвороби в країнах Європи становить 4,9–10,5 випадку на 1 млн дорослого населення. Особливість захворювання полягає в патології верхніх дихальних шляхів на початку запального процесу, що призводить до тривалого й важкого лікування пацієнтів в отоларингологів, унаслідок чого затягується встановлення правильного діагнозу та погіршується прогноз хвороби. Особливо рідко хвороба зустрічається серед дитячого населення.

**Мета** — навести обмін досвідом діагностики та лікування підлітка з цією вкрай рідкісною патологією; детально розглянути ускладнення медикаментозної терапії та запропонувати шляхи їхнього вирішення.

Висновком цього досвіду є розуміння тяжкості перебігу хвороби та необхідності застосування агресивної терапії уже на ранніх її етапах для збереження життя пацієнтові.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків і дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** гранулематоз Вегенера, підліток, системний васкуліт, діагностика, лікування, ускладнення.

### **Features of the modern course of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in children on the example of a clinical case in a teenage patient**

**O.M. Okhotnikova<sup>1</sup>, T.M. Tkachova<sup>1</sup>, T.P. Ivanova<sup>2</sup>, O.A. Oshljanska<sup>1</sup>, O.I. Usova<sup>1</sup>, O.V. Sharikadze<sup>1</sup>, O.M. Gristchenko<sup>2</sup>, H.V. Shklyarska<sup>2</sup>, A.Y. Denysenko<sup>2</sup>, S.M. Rudenko<sup>2</sup>, L.V. Semenenko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv<sup>2</sup>National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT» of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

The article introduces readers to a rare disease from the group of systemic vasculitis — Wegener's granulomatosis. The prevalence of this disease in European countries ranges from 4.9 to 10.5 cases per 1 million adult population. A feature of the disease is the pathology of the upper respiratory tract at the beginning of the inflammatory process, which leads to long and difficult treatment of patients by otolaryngologists, as a result of which the correct diagnosis is delayed and the prognosis of the disease worsens. The disease is especially rare among children.

**Purpose** — to share the experience of diagnosis and treatment of a teenager with this extremely rare pathology. Complications of drug therapy and ways to solve them are considered in detail.

The conclusion of this experience is an understanding of the severity of the course of the disease and the need to use aggressive therapy already in its early stages in order to save the patient's life.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of the parents and the child was obtained for the study.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** Wegener's granulomatosis, adolescent, systemic vasculitis, diagnosis, treatment, complications.

**Г**ранулематоз Вегенера, який за сучасною номенклатурою захворювань відомий **як гранулематоз із поліангіітом (ГП)**, є рідкісним системним захворюванням із несприятливим прогнозом, особливістю якого є патологія ЛОР-органів на початку запального процесу [12].

Ця патологія належить до групи системних васкулітів (табл. 1), за яких ішемія і некроз тканин виникають унаслідок запалення судин. Клінічні прояви васкулітів залежать від типу, розміру й локалізації уражених судин, а також від активності системного запалення.

Відповідно до сучасної точки зору, ГП є гігантноклітинним гранулематозно-некротизуючим васкулітом судин дрібного калібру, який асоційований з продукцією аутоантитіл до цитоплазми нейтрофілів зі специфічністю до мієло-

пероксидази (МРО) або протейнази-3 (PR3) з характерним ураженням декількох органів, найчастіше верхніх дихальних шляхів, органів зору і слуху, легень і нирок [10]. Ця патологія на перших етапах свого розвитку може нагадувати симптоматику уражень органів дихання, що «маскує» його під клінічний перебіг звичайних респіраторних інфекцій та їхніх ускладнень. Це призводить до тривалого і важкого лікування пацієнтів в отоларингологів, унаслідок чого затягується встановлення правильного діагнозу та погіршується прогноз хвороби.

**Мета** дослідження — навести обмін досвідом діагностики та лікування пацієнта підліткового віку з цією вкрай рідкісною патологією, щоб скоротити процес верифікації стану пацієнта та поліпшити прогноз для нього.

**Класифікація системних васкулітів  
(рекомендації II Міжнародного консенсусу, Чапел–Хілл, 2012) [4]**

| Група/васкуліти   | Нозологічна форма   |
|---|---|
| 1. Васкуліти великих судин  | Артеріїт Такаюсу<br>Гігантоклітинний артеріїт   |
| 2. Васкуліти середніх судин   | Вузликівий поліартеріїт<br>Хвороба Кавасаки   |
| 3. Васкуліти дрібних судин:<br><b>васкуліти, асоційовані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA)</b>         | Мікроскопічний поліангіїт<br>Гранулематоз з поліангіїтом (хвороба Вегенера)<br>Еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом (Черджа–Стросса)  |
| Імунокомплексні васкуліти дрібних судин:<br>захворювання, асоційовані з антитілами до базальної мембрани клубочків (анти-БМК) | Кріоглобулінемічний васкуліт<br>IgA-васкуліт (Шенлейна–Геноха)<br>Гіпокомплементаемічний уртикарний васкуліт (анти-C1q-асоційований васкуліт)   |
| 4. Варіабельні васкуліти:<br>васкуліти без переважного типу судинного залучення   | Хвороба Бехчета<br>Синдром Когана   |
| 5. Васкуліти єдиного органа   | Шкірний лейкоцитокластичний ангіїт<br>Шкірний артоартеріїт<br>Первинний васкуліт центральної нервової системи<br>Ізольований аортит<br>Інші захворювання  |
| 6. Васкуліти, асоційовані із системними захворюваннями  | Вовчаковий васкуліт<br>Васкуліт при саркоїдозі<br>Ревматоїдний васкуліт   |
| 7. Васкуліти, асоційовані з певною етіологією   | Кріоглобулінемічний васкуліт, асоційований з вірусом гепатиту С<br>Вузликівий поліартеріїт, асоційований з вірусом гепатиту В<br>Аортит, асоційований із сифілісом<br>Лікарський імунокомплексний васкуліт<br>Лікарський АНЦА-асоційований васкуліт |

**Епідеміологія [6].** ГП вважається рідкісною хворобою, поширеність якої в США становить 25–60 випадків на 1 млн населення, а захворюваність — 3–12 випадків на 1 млн населення. Однак за останні 30 років відзначається значне (у 4 рази) зростання рівня захворюваності [6]. Результати порівняно нещодавно проведеного епідеміологічного дослідження показують залежність поширеності хвороби від географічної широти. Так, на півдні Європи (в Іспанії) зареєстровано 4,9 випадку на 1 млн населення на рік, тоді як у північних країнах (у Великій Британії, Норвегії) — 10,5 випадку на 1 млн населення на рік. Дебют ГП можливий у будь-якому віці, але переважно — в осіб віком 40–65 років. Серед європейської популяції вищезазначена патологія зустрічається в 1,5 раза частіше серед чоловіків [11]. Украв зрідка ця патологія дебютує в дитячому віці. Серед європейської популяції зустрічається в 1,5 раза частіше серед чоловіків [11].

**Патогенез [3].** Незважаючи на багаторічне вивчення ГП, його етіологія і патогенез досі остаточно не з'ясовані. У таких ситуаціях ідеться про ймовірну мультифакторну природу хвороби: можливий вплив антигенів одного або кількох мікроорганізмів, імуногенних хімічних речовин [10], неантигенних факторів довкілля (ультрафіолетове опромінення), психоемоційного напруження [13]. Так, відзначається зв'язок між ГП і попередньою гнійною інфекцією

або туберкульозом органів дихання, показаний тяжчий його перебіг у пацієнтів із носійством *Staphylococcus aureus* у порожнині носа.

**Гістологічно [5]** ГП характеризується некротичним васкулітом артерій дрібного калібру з утворенням пухко сформованих гранульом як у стінці судини, так і в навколишніх тканинах, та зазвичай появою продуктивного флєбіту. Вони мають неправильну форму, містять нейтрофіли, лімфоцити, плазматичні клітини, макрофаги, еозинофіли та гігантські багатоядерні клітини. Ураження судин носить системний характер, виникають множинні артеріїти, панфлєбіти, тромбофлєбіти. У разі їх інфікування розвиваються септичні флєбіти з гнійним розплавленням стінок і кровотечею. Поряд із гранульомами утворюються дифузні тканинні інфільтрати. Гістіоцити навколо вогнищ некрозу утворюють характерні «палісадні» структури.

Під час дослідження легень гістологічно виявляється характерна тріада ознак: **поліморфно-клітинні гранульоми, васкуліт** (більше уражуються судини бронхіального кола у вигляді мукоїдної дезорганізації сполучної тканини, фібриноїдного некрозу стінок із подальшим склерозом і стенозуванням), вогнища некрозу в середині гранульом, які нагадують мікроабсцеси.

У нирках гранульоми виникають рідко. Гранульоми в травному тракті і дихальних шляхах некротизуються, а в печінці та нирках — рубцюються.

Таблиця 2

Частота виявлення антитіл до цитоплазми нейтрофілів за наявності різних форм васкулітів дрібних судин

| Захворювання                                  | Частота виявлення, % |        |
|---|----------------------|--------|
|   | c-ANCA               | p-ANCA |
| Гранулематоз Вегенера                         | 85                   | 10     |
| Синдром Чарджа–Стросса                        | 10                   | 60     |
| Мікроскопічний поліангіт                      | 15–45                | 45–80  |
| Ідіопатичний гломерулонефрит із «півмісяцями» | 25                   | 65     |

Отже, до розвитку клінічних проявів ГП призводять два процеси: **1) руйнування стінки судини з її розривом і крововиливом у навколишні тканини; 2) пошкодження ендотелію з утворенням тромбів із подальшим ішемічним ураженням навколишніх тканин** [2].

Серологічними маркерами хвороби є антитіла до цитоплазми нейтрофілів (ANCA), які зв'язуються з антигенами — PR3, MPO і викликають дегрануляцію цих клітин із вивільненням протеолітичних ферментів. ANCA високочутливі і специфічні для ГП, але також можуть виявлятися за мікроскопічного поліангітиту (MPA) і еозинофільного гранулематозу з поліангіїтом Чарджа–Стросса (CSS). Методом імуофлюоресцентної мікроскопії ANCA визначаються переважно в цитоплазмі (c-ANCA) і перинуклеарно (p-ANCA). Антигеном-мішенню для p-ANCA є MPO. P-ANCA асоціюються з MPA і CSS, але можуть визначатися і в 10% пацієнтів із ГП. Anti-PR3 (антитіла до PR3, c-ANCA) є позитивними у 86% пацієнтів із ГП, тоді як anti-MPO (антитіла до мієлопероксидази, p-ANCA) — у 14% пацієнтів. У 10% хворих із гістологічно доведеним ГП (переважно за локального варіанта хвороби) ANCA не визначаються (табл. 2).

Однак ANCA не можуть слугувати маркером моніторингу перебігу хвороби. Навіть у період клініко-лабораторної ремісії вони можуть бути в крові пацієнтів.

**Перебіг гранулематозу з поліангіїтом** [8] буває різним: від повільного і легко прогресуючого (часто без залучення нирок) до швидко прогресуючого із життєво загрозливими змінами в багатьох органах. Виділяють три періоди:

1-й — початкові прояви з локальними змінами у верхніх дихальних шляхах, середньому вусі або очах;

2-й — генералізація з ураженням внутрішніх органів (насамперед легень і нирок);

3-й (термінальний) — розвиток ниркової або серцево-легеневої недостатності.

Умовно виділяють такі клінічні варіанти перебігу захворювання [5]:

- *локальний*: ураження верхніх дихальних шляхів, органа зору, шкіри, м'язів і суглобів;
- *обмежений*: поєднання клінічних проявів локального варіанта з високою температурою тіла та ураженням легень без залучення у патологічний процес нирок;
- *генералізований*: ураження верхніх дихальних шляхів, легень і нирок, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної системи, центральної і периферичної нервової систем.

**Діагностика гранулематозу з поліангіїтом** [5,7,8] базується на глибокому клініко-лабораторно-інструментальному дослідженні.

#### Лабораторні дослідження

- > Клінічний аналіз крові: нейтрофільний лейкоцитоз, нормохромна анемія, тромбоцитоз, прискорення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).
- > Біохімічні та імунологічні дослідження крові: підвищення концентрації креатиніну, сечовини за наявності ураження нирок.
- > Підвищення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і ревматоїдного фактора в окремих хворих.
- > Диспротеїнемія зі збільшенням рівня гамма-глобулінів.
- > Аутоантитіла: ANCA, anti-PR3 (антитіла до протеїназ-3 або c-ANCA) та anti-MPO ANCA (антитіла до мієлопероксидази, p-ANCA).

#### Інструментальні дослідження

- > Комп'ютерна томографія (КТ) легень: візуалізуються поодинокі або множинні симетричні округлі інфільтрати переважно в середніх і нижніх легеневиx полях. Характерний швидкий розпад інфільтратів з утворенням тонкостінних порожнин. Можлива поява рідини в плевральній порожнині. У будь-який термін від дебюту ГП може виникнути гострий інфільтративний інтерстиціальний пневмоніт із відповідною рентгенологічною картиною. Ознакою капіляриту є симптоми дифузної

кровотечі. Часто спостерігається збільшення лімфатичних вузлів середостіння.

- > КТ кісток лицевого скелета: деструктивні зміни носової перегородки, гратчастої кістки, верхньощелепної пазухи та орбіти, сидлоподібна деформація носа.
- > Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку: порушення мозкового кровообігу, геморагічний та ішемічний інсульт мозку.
- > Функція зовнішнього дихання: порушення легеневої вентиляції за рестриктивним типом і/або обструктивним типом при фіброзі і рубцюванні трахеї та великих бронхів.
- > Ехокардіографія (Ехо-КТ): ультразвукові ознаки міокардиту, перикардиту, коронариту.
- > Ультразвукове дослідження (УЗД) нирок: УЗ-ознаки нефриту, порушень ниркового кровотоку зі збідненням його по периферії, порушень диференціювання ниркових шарів.
- > Бронхоскопія: дифузний ерозивний бронхіт зі звуженням і рубцевою деформацією бронхів.
- > Езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС): ерозивні і виразкові ураження верхніх відділів ШКТ, кровотечі.
- > Колоноскопія: ерозивні і виразкові ураження нижніх відділів ШКТ, кровотечі.

**Диференційну діагностику** за ГП проводять із хворобами, за яких спостерігається легенево-нирковий синдром. До таких належать еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом (синдром Чарджа–Стросса), синдром Гудпасчера, ІgА-васкуліт (геморагічний васкуліт), системний червоний вовчак, туберкульоз, саркоїдоз. Виключають також ангіоцентричні імунопроліферативні захворювання, пухлини, ВІЛ-інфекцію та імунодефіцити.

**Лікування гранулематозу з поліангіїтом** [7,10]. Для індукції ремісії (3–6 місяців) застосовують преднізолон (рівень доказовості 1А, рівень рекомендації А) *per os* у дозі 1–2 мг на добу протягом 4 тижнів із подальшим зниженням дози до 0,3–0,5 мг/кг протягом 6–8 тижнів. Пероральному застосуванню преднізолону може передувати пульс-терапія метилпреднізолоном (рівень доказовості 3А, рівень рекомендації С) у дозі 20–30 мг/кг на 1 внутрішньовенне введення протягом 3 послідовних діб у монотерапії або в поєднанні з пульс-терапією циклофосфамідом (рівень доказовості 1А, рівень рекомендації А) у дозі 0,5–0,75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на 2 тижні або 500–1000 мг/добу, чергуючи з пульс-терапією метилпреднізолоном, один раз на місяць.

Після досягнення клінічного ефекту препарат застосовують внутрішньовенно в підтримувальній половинній дозі 1 раз на місяць протягом тривалого часу (до 1 року і більше).

У разі рефрактерного перебігу хвороби і для індукції періоду ремісії за ураження легень (геморагічний альвеоліт) і швидко прогресуючого ураження нирок застосовують щодобовий двофазний плазмообмін протягом 5 або 10 діб, внутрішньовенний імуноглобулін людини нормальний, що містить ІgG, (рівень доказовості 3А, рівень рекомендації С) у дозі 2 г/кг на курс, а також препарати генно-інженерної біологічної терапії: ритуксимаб (рівень доказовості 3 А, рівень рекомендації С) у дозі 375 мг/м<sup>2</sup> на введення протягом 4 послідовних тижнів або інфліксимаб (рівень доказовості 3, рівень рекомендації С) у дозі 5 мг/кг на внутрішньовенне введення двічі на місяць. Переважно застосовують ритуксимаб, інгібітори фактора некрозу пухлин- $\alpha$  менш ефективні.

Зараннього локалізованого варіанта без ураження нирок призначають метотрексат (рівень доказовості 2В, рівень рекомендації В) для підшкірного введення в дозі 15 мг/м<sup>2</sup> (0,5–1 мг/кг) щотижня.

**Прогноз гранулематозу з поліангіїтом** є вкрай несприятливим. Раннє виявлення хвороби (до розвитку ураження нирок) і призначення циклофосфаміду дають змогу протягом певного часу контролювати патологічний процес. У разі пізньої діагностики та адекватної терапії спостерігаються часті рецидиви ГП, що призводить до поступового розвитку хронічної ниркової і легеневої недостатності, формування псевдопухлини орбіти, підкладкової гранульоми гортані. У разі відсутності зазначеної вище терапії хворі помирають від ниркової або серцево-легеневої недостатності впродовж першого року від дебюту хвороби. У разі лікування циклофосфамідом і глюкокортикостероїдами 5-річне виживання становить 75% [9].

Нижче наведено **клінічний випадок** цієї хвороби в підлітка, у якого на підставі клініко-лабораторного та інструментального досліджень встановлено діагноз ГП; висвітлено труднощі лікування та типові його ускладнення.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків і дитини.

**Анамнез життя.** Підліток, хлопець віком 14 років, народився від першої вагітності після екстракорпорального запліднення, патологічних пологів шляхом кесаревого розтину. Маса

тіла при народженні становила 3600 г, довжина — 54 см, оцінка за шкалою Апгар — 7/7 балів. Вигодовувався за змішаним типом харчування. Ріс і розвивався відповідно до віку. У віці 6 років хлопчик перехворів на вітряну віспу. Не належав до групи дітей, які часто хворіють. Операцій, травм не було. Алергічний анамнез та спадковість не обтяжені. Батьки відносно здорові. Негативний результат реакції Манту 2 ТО у 2008, 2009 і 2018 роках. Вакцинований проти кашлюка, дифтерії, правця, гепатиту В, поліомієліту, кору, епідемічного паротиту, краснухи вчасно, за графіком, без розвитку небажаних подій.

**Анамнез хвороби.** 18 лютого 2020 року за 2 тиж-ні після серйозної травми в ділянці обличчя на занятті в секції бойових єдиноборств з'явилися кровотеча з носа та його закладення без виділень, невдовзі приєдналася лихоманка. У подальшому виникли явища лівобічного отиту. Стан був розцінений як гостра респіраторна вірусна інфекція, ускладнена гнійним запаленням травмованих ЛОР-органів. На початку хвороби за місцем мешкання отримав два курси антибактеріальної терапії без позитивного ефекту, оскільки зберігалася лихоманка (38–39,5°C), слабкість і головний біль.

На початку травня 2020 року хлопця госпіталізовано до ЛОР-відділення Національної дитячої лікарні (НДСЛ) «ОХМАТДИТ», у якому на підставі результатів клініко-інструментального обстеження (КТ приносних пазух) виявлено полісинусит, лівобічний отит і мастоїдит, поєднані із симптомами інтоксикації (слабкість, блідість, втрата апетиту тощо). Хлопцеві призначено початкову антибактеріальну терапію (цефтріаксон), без ефекту, тому 15.05.2020 виконано антростомію (видалено некротичні маси і слизу). Однак стан не поліпшився. Підлітка оглянуто педіатром і виявлено ознаки вираженого інтоксикаційного синдрому, анемії та порушення носового дихання, ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини та швидкого зросту за останній рік (+15 см), а з боку інших систем — відсутність патологічних проявів. Рекомендовано виключити септичні та імунодефіцитні стани (посів крові, виділень із носа, рани на флору та чутливість до антибактеріальних препаратів); провести ревізію порожнин носа із забором матеріалу для гістологічного дослідження і консультацію гематолога та онколога; підсилити антибактеріальну терапію введенням імуноглобуліну людського в курсовій дозі 0,4 г/кг/добу).

На тлі виконання наданих рекомендацій результат бактеріологічного дослідження крові (посіву крові на флору), взятий на піку лихоманки, був негативним, і позитивного ефекту від призначення нових антибактеріальних препаратів не було. За 2 доби з'явилися сильні міалгії, артралгії, відновилися лихоманка (38,5–39,1°C). Враховуючи негативну клінічну динаміку і погіршення рівня гематологічних показників (підвищення ШОЕ до 61 мм/год, лейкоцитоз до  $32 \times 10^9$ /л із нейтрофільним переважанням зі зсувом ліворуч) на тлі масивної антибактеріальної терапії запідозрено системний васкуліт. З 25.05.2020 по 27.05.2020 підліткові проведено пробну внутрішньовенну пульс-терапію метипредом (10 мг/кг), яка мала нестійкий позитивний ефект, оскільки за тиждень стан знову погіршився: відновилися лихоманка, слабкість, запаморочення і головний біль. Зберігалися і високі рівні показників активності запального процесу (ШОЕ — 58 мм/год, фібриноген — 5,7 г/л, феритин — 407 мкмоль/л, С-реактивний білок (СРБ) — 49 мг/л) за нормальних рівнів гемоглобіну, еритроцитів і лейкоцитів. За результатами контрольної КТ приносних пазух (01.06.2020) виявлено ознаки полісинуситу із субтотальним заповненням вмістом обох верхньощелепних пазух, одиничних комірок гратчастої кістки, лівої лобної пазухи та лівобічного мастоїдиту (комірки лівого соскоподібного відростка тотально заповнені вмістом, деструкція стінок комірок), лівобічного отиту. Стан після оперативного втручання (лівобічна мастоїдектомія).

За рекомендацією педіатра та гематолога та у зв'язку з клінічно негативною динамікою 09.06.2020 проведено ревізію мастоїдальної порожнини, ендоскопічну лівобічну фронтотомію, двобічну гайморотомію з подальшою систематичною асептичною обробкою рани та порожнини носа і під щоденним оглядом завідувача ЛОР-відділення.

Після оперативного втручання, заміни антибіотика та курсового внутрішньовенного введення імуноглобуліну стан підлітка дещо поліпшився: температура тіла знизилася до субфебрильних рівнів, поліпшився апетит, однак зберігалася м'язова слабкість та осалгії. За даними риноскопії: слизова оболонка інфільтрована, гіперемована, зони некрозу, у носовій порожнині — значна кількість кров'яних кіроч. Отоскопія і фарингоскопія — без особливостей. Проведено місцеве промивання слизових

Таблиця 3

Показники гемограми

| Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л | Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л | Гемоглобін, г/л | Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л | ШОЕ, мм/год | Паличкоядерні | Сегментоядерні | Лімфоцити | Моноцити | Еозинофіли | Базофіли |
|-------------------------------|---------------------------------|-----------------|--------------------------------|-------------|---------------|----------------|-----------|----------|------------|----------|
| 7,4                           | 4,53                            | 126             | 372                            | 35-         | 2             | 70             | 18        | 10       | -          | -        |

Таблиця 4

Показники загального аналізу сечі

| pH  | Питома вага | Лейкоцити в полі зору       | Еритроцити в полі зору | Білок г/л | Глюкоза ммоль/л | Солі              | Слиз               |
|-----|-------------|-----------------------------|------------------------|-----------|-----------------|-------------------|--------------------|
| 5,0 | 1022        | Значна кількість лімфоцитів | 25–35                  | 0,099     | немає           | Оксалати, помірно | Незначна кількість |

оболонки та видалення кірок, хірургічну обробку ран.

З метою виключення **септичного стану** виконано такі дослідження:

1. Коагулограма: збільшення фібриногену як прозапального маркера, інші показники — без патології.

2. Бактеріологічне дослідження секрету слизових оболонок і крові:

- зі слизової оболонки носа — незначний ріст *Pseudomonas aeruginosa*, чутливої до антибіотиків колістину, піперациліну, піперациліну-тазобактаму;
- з мастоїдальної порожнини та лівого слухового проходу — не виявлено росту мікрофлори в анаеробних та аеробних умовах;
- гною з рани — не виявлено росту мікрофлори;
- аналіз крові на стерильність двічі — кров стерильна.

3. Прокальцитонін — 0,03 нг/мл.

Висновок: даних на користь ознак сепсису в хлопця не виявлено.

З метою виключення **септичного ендокардиту** проведено Ехо-КТ: порожнини, стінки, клапани не змінені; патологічних токів немає; фракція викиду добра.

Для виключення **гострих гематологічних станів** проведено такі дослідження:

1. Стернальна пункція. Мієлограма: гранулоцитарний паросток збережений, без порушення дозрівання. Еритроїдний паросток збережений, нормобластного типу. Мегакаріоцитарний паросток збережений, представлений усіма ступенями зрілості з активною функцією тромбоцитоутворення з ознаками дизмегакаріоцитопозу.

2. Неодноразово оглянутий гематологом: даних на користь гематологічних захворювань не виявлено.

З метою виключення **імунодефіциту** проведено такі дослідження:

1. Протеїнограма: збільшення рівня гамма-глобулінів — 21,2%.

2. Імунологічне дослідження: на тлі помірної лімфопенії зниження рівнів усіх основних субпопуляцій лімфоцитів; субпопуляція Т-хелперів суттєво переважає субпопуляцію Т-супресорів/цитотоксичних клітин, за рахунок чого співвідношення CD4/CD8 підвищене до 1,5. Абсолютна кількість натуральних кілерів помірно знижена. Функціональна активність імунних клітин та ЦІК — у межах норми.

3. Рівень IgG — 17,99 г/л (норма — до 15,5 г/л), IgM та IgA — у межах норми.

4. Фагоцитарна активність нейтрофілів НСТ-тест, проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном Кон.А — у межах норми.

5. Антитіла до ВІЛ 1/2 та антиген р24 ВІЛ<sub>1</sub> не виявлені.

Висновок дитячого імунолога: переконливих даних на користь імунодефіциту не виявлено.

**У зв'язку з підозрою на системний васкуліт** підлітка переведено до педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» із діагнозом: гострий гнійний риносинусит, гострий лівобічний гнійний середній отит, гострий лівобічний мастоїдит; системний васкуліт (?).

На момент вступу до педіатричного відділення стан дитини оцінено як середньотяжкий за рахунок інтоксикаційного синдрому, астено-невротичного синдрому, ознак ураження ЛОР-органів (порушене носове дихання, зниження слуху). Однак у динаміці спостереження швидко приєдналося порушення функції нирок у вигляді протеїнурії, еритроцитурії, підвищення артеріального тиску і тахікардія. Ураження легень за даними рентгенографії, визначення функції зовнішнього дихання, КТ органів грудної клітки та суглобів не виявлено. Вираженої лімфоаденопатії як клінічно, так і інструментально (УЗД, КТ) не виявлено.

У гемограмі виявлено помірний лейкоцитоз із зсувом ліворуч, підвищення ШОЕ до

35 мм/год зі збереженням достатнього рівня показників червоної ланки крові (табл. 3).

У сечі виявлено лейкоцитурію, еритроцитурію, незначну протеїнурію (табл. 4).

**Біохімічний аналіз крові:** рівні параметрів печінкових проб, електролітів, сироваткового заліза, загального білка — у нормі, креатинін — 87 мкмоль/л, сечовина — 9,3 ммоль/л, СРБ — 59,4 мг/л.

**УЗД органів черевної порожнини:** патологічних змін не виявлено.

**ЕКГ:** ритм синусовий, помірна брадиаритмія; вісь серця не відхилена; дисметаболичні зміни міокарда; гіпоксія верхівки серця.

З метою виключення **неопластичних процесів** проведено МРТ з контрастуванням: виявлено хронічний риносинусит, лівобічний середній отит, мастоїдит (стан після оперативного втручання); звуження просвіту лівого сигмоподібного венозного синусу на рівні запальних змін соскоподібного відростка до 3,5 мм, що можна розцінити як явища пристінково-тромбозу; грижа Шморля краніальної замикальної пластинки хребця L4. Достовірних ознак неопластичних процесів у порожнині черепа, грудній та черевній порожнинах, органах таза та кістках не виявлено.

З метою виявлення **системних захворювань сполучної тканини** проведено такі дослідження:

1. ANA (антинуклеарні антитіла) Screen за IgG — 0.47 Ratio (<1,0 — негативний).

2. Anti-dsDNA-NcX IgG — 10,36 Мод/мл (>100 — позитивний, <100 — негативний).

3. HLA-B27 — не виявлений.

4. РФ — «+» (позитивний).

5. УЗД суглобів — підвищення ехогенності синовіальних оболонок променевозап'ясних суглобів.

7. Ехо-КГ — без патологічних змін.

З метою діагностики **системних васкулітів** проведено:

1. Визначення антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл: **c-ANCA — 1:100 (норматив 1: <10), p-ANCA — 1: <0 (норматив 1: <10).**

2. Комплемент С3 — 1,8 г/л (норматив — 0,9–1,8 г/л), комплемент С4 — 0,29 г/л (норматив — 0,1–0,4 г/л).

3. **Інтерлейкін-6 — 93,49** (норматив — до 7,0).

З урахуванням підвищеного рівня **c-ANCA** проведено диференційну діагностику між захворюваннями з цієї групи васкулітів.

*Проти еозинофільного гранулематозу з поліангіїтом (Чарджа–Стросса)* свідчили:

— відсутність у клінічній картині передуючих ознак алергічного ураження ЛОР-органів (алергічного риносинуситу) або бронхіальної астми;

— відсутність еозинофілії в гемограмі;

— нормальний рівень IgE — 54 МО.

*Проти мікроскопічного поліангіїту*, для якого теж характерне ураження нирок (90%), шкіри (70% із виразково-геморагічним висипанням), органа зору (30% у формі склериту та епісклериту), ураження периферичної нервової системи (30% у вигляді асиметричних сенсорно-моторних множинних мононевритів), ураження ШКТ (у 10% хворих наявний біль у животі, діарея, іноді кровотечі внаслідок розвитку ішемічних виразок шлунка і кишечника), свідчили **гранулематозне запалення ЛОР-органів (периорбітальні гранульоми, підкладковий ларингіт, сидлоподібна деформація носа).**

Після закінчення обстеження пацієнта проведено консилиум у складі фахівців різних спеціальностей — педіатра, ЛОР-спеціаліста і гематолога, яким на підставі диференційного пошуку встановлено в хлопця 14 років діагноз **«Гранулематоз з поліангіїтом, гострий перебіг, генералізована форма (ураження ЛОР-органів, нирок), активність II ступеня».**

Консилиумом рекомендовані:

1. Пульс-терапія метилпреднізолоном (солумедрол 250 мг внутрішньовенно крапельно 1 раз на місяць) і циклофосфамідом (ендоксан 200 мг внутрішньовенно крапельно 1 раз на 2 тижні з поступовим збільшенням дози до 400 мг на введення щомісячно, а далі — 800 мг/щомісячно).

2. Метипред *per os* 16 мг — о 7:00, 16 мг — о 12:00, 8 мг — о 16:00 (тобто 40 мг на добу, стартова терапія — 0,9 мг/кг на добу).

3. Супровідна терапія:

— бісопролол — 2,5 мг уранці;

— еналаприл — 10 мг 2 рази на добу;

— омес — 20 мг 2 рази на добу;

— кальцимін — 1 т. 2 рази на добу;

— панангін — 1 т. 2 рази на добу;

— декристал — 2000 МО на добу;

— урсофальк — 500 мг на ніч.

Протягом одного місяця стан пацієнта поступово поліпшився: нормалізувалася температура тіла, хлопець став активнішим, поліпшився апетит, зник біль у кістках, зменшилася гематологічна активність хвороби.

У подальшому щомісяця підлітка госпіталізували до педіатричного відділення з метою контролю за станом здоров'я і перебігом хвороби (чи досягнута ремісія), коригування

Таблиця 5

Результати огляду вузьких спеціалістів

| Ортопед             | ЛОР   | Невролог   | Окуліст                           | Дерматолог                     |
|---------------------|---|--|-----------------------------------|--------------------------------|
| Показана МРТ хребта | Хронічний некротичний риніт. Перфорація носової перегородки | Радикулярний синдром поперекового відділу хребта | Міопія обох очей слабкого ступеня | Стероїдне <i>acne vulgaris</i> |

лікування та проведення пульс-терапії солумедролом та ендоксаном.

За 6 тижнів почали знижувати дози оральної глюкокортикостероїдної (ГКС) терапії в режимі 2 мг кожні 5 діб до 20 мг на добу.

Водночас стан хлопця залишався ближче до середньотяжкого за рахунок явищ помірного інтоксикаційного синдрому (кваліть, головний біль, м'язова слабкість), до того ж приєдналися побічні прояви ГКС-терапії (гіперкортицизм — гіпертрихоз, вугрові висипання, ожиріння I ступеня (набрав 11 кг за 4 місяці). Носове дихання залишалося ще довго порушеним за рахунок сухих кірочок і незначних виділень із носа.

За спроби підвищити дозу ендоксану до 800 мг на 1 введення у хлопця виникли явища геморагічного циститу, що змусило продовжити введення препарату в низьких дозах (по 400 мг на місяць). Це мало своїм наслідком тривале (за 4–6 місяців після старту цієї терапії) збереження помірної еритроцитурії та неповної лабораторної ремісії.

**Станом на момент четвертої госпіталізації** на тлі клініко-лабораторної ремісії ГП (загальний аналіз крові та сечі, мікроальбумінурії — у межах вікової норми, швидкість клубочкової фільтрації — 112 мл/хв, СРБ — норма) стан хлопця погіршився за рахунок приєднання симптомів остеопорозу поперекового відділу хребта, що призвело до зменшення рухливості через біль у спині та м'язову слабкість. Пацієнта оглянуто вузькими спеціалістами (табл. 5).

Однак ознаки гіперкортицизму, гіпертрихозу, збільшення маси тіла (+11 кг) і вираженого остеопорозу з радикулярним синдромом поперекового відділу хребта змусили продовжити зменшення доз оральних ГКС до 12 мг/добу з кроком 2 мг на тиждень і вдруге спробувати підвищити дозу циклофосфаміду до 800 мг. Проте поява токсичних ознак із боку ШКТ (підвищилися рівні трансаміназ, з'явилася нудота, блювання) знову примусила зберегти середні дози цього цитостатика.

Хлопця оглянуто вузькими спеціалістами (табл. 5).

Супровідна терапія:

- У зв'язку з болем у спині призначено вольтарен-пластир на хребет + олфен у формі ректальних свічок — 50 мг двічі на добу, габапентин —

300 мг двічі на добу, корсет на грудинно-поперековий відділ хребта.

- Продовження застосування еналаприлу — 5 мг двічі на добу, бісопрололу — 2,5 мг вранці, кальциміну — по 1 т. двічі на добу, панангіну — 2 т. на добу, декрестолу — 2000 МО на добу, урсофальку — 500 мг на добу, квамателу — 20 мг на ніч.

- Лорект по 2 краплі 4–6 разів на добу в носові ходи тривало (містить омега-3, омега-6, омега-9-ненасичені жирні кислоти, а також вітаміни D<sub>3</sub>, А, Е та карбонільні сполуки, має антимікробні властивості щодо гнійної мікрофлори).

- На шкіру обличчя — дуак-гель 1 раз на добу протягом 10 діб, акне-стоп на ніч протягом 2 місяців.

У зв'язку з болем у спині проведено МРТ хребта (виявлено переломи тіл грудних хребців Th2, Th7, Th10, Th11) та обстеження з метою з'ясування причин і тяжкості остеопорозу у фахівців Київського центру остеопорозу:

- рівень вітаміну D — 106 нмоль/л (вікова норма);
- В-СТх — 1,49 нг/мл (вище за вікову норму);
- остеокальцин — менше 2,0 нг/мг (низький за рахунок застосування ГКС);
- P1NP — 40,85 нг/мл — різко знижений;
- загальний кальцій — 2,41 ммоль/л (вікова норма);
- креатинін і рівень клубочкової фільтрації (нормальні рівні).

Висновок: системний ГКС-індукований остеопороз, ускладнений компресійними переломами тіл грудних хребців Th2, Th7, Th10, Th11.

Рекомендації спеціалістів Київського центру остеопорозу:

- золендронна кислота — 0,025 мг/кг 1 раз на місяць, зранку протягом 3 місяців, далі (за 3 місяці) — 0,025 мг/кг 1 раз на місяць протягом 3 місяців, далі (за 3 місяці) — 0,05 мг/кг 1 раз на місяць протягом 6 місяців;
- вітамін D<sub>3</sub> — 4000 МО на добу;
- препарати кальцію — 1000 мг на добу;
- фіксація хребта корсетом;
- поступова відмова від габапентину;
- денситометрія в динаміці;
- зменшення дози метипреду до 8 мг на добу.

**При черговій госпіталізації (за 8 місяців)** на тлі базисної терапії (метипред — 8 мг на

добу *per os* +600 мг на місяць внутрішньовенно, циклофосфамід — 400 мг на місяць) відзначалося загострення гранулематозу з поліангітом у вигляді періодичного субфебрилітету, помірної гематурії, протеїнурії, позитивної реакції Грегерсена на присутність крові в калі, зберігалися явища радикального поперекового синдрому (хлопець не ходив, не сидів, скаржився на біль у поперековій ділянці спини), незважаючи на застосування корсету. З'явилися нові скарги на нудоту і головний біль, підвищення артеріального тиску до 140/90 мм рт. ст. Скарг і патологічних ознак з боку серця не було: частота серцевих скорочень — 60–84 уд./хв, частота дихання — 18/хв.

Лабораторні показники в цей період:

- гемограма: ШОЕ — 23 мм/год, СРБ — 32 мг/л;
- біохімічне дослідження крові: сечовина — 522 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза (АЛТ) — 107–180 U/l; аспартатамінотрансфераза (АСТ) — 45 U/l; холестерин — 6,4 мкмоль/л;
- урограма: білок — до 0,1 г/л, лейкоцити — 15–20 у полі зору, еритроцити — 10–40 у полі зору, оксалати — помірно;
- аналіз сечі за Зимницьким: денний діурез — 1230 мл, нічний — 700 мл (добовий — 1930 мл), питома вага — 1003–1009 (гіпостенурія);
- добова протеїнурія: 0,036 г/л + мікроальбумінурія — 7,4 мг/л (норма).

Проведено контроль стану кісток голови та приносних пазух за даними МРТ з контрастуванням: *стан скроневої кістки* після оперативного втручання (лівобічна мастоїдотомія). На тлі післяопераційних змін ділянок деструкції стінок комірок соскоподібного відростка **ліворуч зберігалося** дифузне порушення пневматизації їх із наявністю рідинного вмісту. **У динаміці спостерігалося прогресування** хронічного ураження на рівні верхівки піраміди лівої скроневої кістки з поширенням процесу по ходу евстахієвої труби до фарингеального отвору із залученням структур крилоподібної ямки (у тому числі глоткового заглиблення, глоткового мигдалика, слизової оболонки носа і ротоглотки), ретрофарингеального та перивертебрального просторів, а також до яремного отвору цього ж боку з ураженням кісткових структур петроклівальної ділянки (тобто структурні зміни кісткових структур основи черепа ліворуч). Витончення кісток лівої орбіти (деструкція?). У *приносних пазухах* зберігалося циркулярне потовщення слизової оболонки (до 4–6 мм)

верхньощелепної, гратчастої, клиноподібної і лобної пазух із наповненням окремих комірок останньої слизово-рідинним вмістом (тобто прояви хронічного риносинуситу); дефект носової перегородки. Одночасно проведено контроль *стану судинних структур* ший (рентген-картина **без динаміки**: знижена диференціація стінок внутрішньої яремної вени, яремної цибулини). На цьому тлі спостерігалися **тромботичні нашарування в лівому сигмоподібному синусі та лівій внутрішній яремній вені** (товщиною до 4,5 мм і протяжністю до 2 см).

За час стаціонарного лікування у зв'язку зі скаргами на нудоту і для виключення можливого агресивного впливу пероральних ГКС на слизову оболонку шлунка та інших токсичних ефектів базисної терапії хлопцеві проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження (біохімічний аналіз крові) та інструментальне дослідження:

- **УЗД органів черевної порожнини**: печінка, жовчний міхур, підшлункова залоза, селезінка — паренхіма однорідна, без ехоструктурних змін; нирки: RD/RS=93×38 мм, центральний комплекс підвищеної ехогенності.
- Фіброзозофагогастродуоденографія: без патології.
- Ілеоколоноскопія: пряма, сигмоподібна, низхідна, попереково-ободова, висхідна, сліпа, клубова кишки — без патологічних змін.
- **Біохімічний аналіз крові**: АЛТ — 57 МО/Л; причини нудоти з боку ШКТ оцінено як помірний токсичний вплив терапії.

Враховуючи скарги на головний біль, проведено:

- **Дуплексне сканування судин голови та ший**: виявлено пристінкові тромботичні утворення, які звужують просвіт на рівні середньої третини (до 2,5 мм) і вище біфуркації сонної артерії (до 1,8 мм) у лівій яремній вені. Екстракраніальні сонні артерії з обох боків не змінені.
- **МРТ головного мозку**: без патологічних утворень, шлуночкова система не розширена.

На підставі клініко-інструментального обстеження стан підлітка оцінено як відсутність ремісії (**прогресування** хронічного ураження на рівні верхівки піраміди лівої скроневої кістки з поширенням процесу по ходу евстахієвої труби до фарингеального отвору із залученням структур крилоподібної ямки, зберігання явищ хронічного синуситу, тромботичних нашарувань у лівому сигмоподібному синусі

Таблиця 6

Діагностичні критерії гранулематозу з поліангіітом у дітей, Анкара, 2008

| Критерії                           | Визначення  |
|------------------------------------|---|
| Патоморфологічні                   | Гранулематозне запалення в стінці артерії, периваскулярної або екстраваскулярної зони   |
| Ураження верхніх дихальних шляхів  | Хронічне гнійне або геморагічне запалення порожнини носа, носові кровотечі, кірки, гранульоми, перфорація носової перегородки, сідлоподібна деформація носа, хронічний або рецидивний синусит   |
| Ураження гортані, трахеї і бронхів | Заглотковий, трахеальний або бронхіальний стеноз  |
| Ураження легень                    | Вузли, порожнини або фіксовані інфільтрати за даними рентгенологічного або КТ-обстеження  |
| ANCA                               | Наявність ANCA за даними імунофлюоресцентного дослідження або ІФА   |
| Ураження нирок                     | Протеїнурія >0,3 г/добу або альбумін/креатинін >30 ммоль/мл у ранковій порції сечі<br>Гематурія або число еритроцитів >5 клітин у полі зору<br>Зниження клубочкової фільтрації за Шварцем <50% від норми<br>Некротизуючий пауці-імунний гломерулонефрит |

та лівій внутрішній яремній вені, лівій сонній артерії) з проявами побічних ефектів базисної терапії (системний остеопороз з явищами перелому хребців поперекового відділу хребта, гіперкортицизм, токсичний гепатит, геморагічний цистит).

Проведено корекцію терапії:

- антигіпертензивний препарат Еналаприл, який застосовували більше з метою поліпшення циркуляції в нирках і профілактики гематурії та протеїнурії, замінили на препарат Ірбітан;
- підвищено дозу циклофосфану до 800 мг на місяць під прикриттям гепатопротектора (гептрал);
- підвищено підтримувальну дозу медролу до 12 мг/добу;
- збережено супутню терапію лікування остеопорозу;
- рекомендовано проведення профілактики геморагічного циститу і гастриту.

На такій комплексній терапії вдалося досягти контролю над перебігом хвороби. За 1 місяць такого лікування нормалізувалася температура, знизилася рівні гематологічних показників активності процесу. Ще за 2 місяці почали знижувати дози ГКС до 8 мг/кг на добу протягом 3 місяців. За півроку від збільшення дози циклофосфаміду до 800 мг на місяць на тлі стабілізації загального стану і рівнів гематологічних показників знову поступово зменшили дозу даного цитостатика до 400 мг/міс, а за 9 місяців лікування перевели хлопця на селсепт у дозі 2 г на добу зі збереженням добової дози метипреду 4 мг.

На тлі зменшення агресивності терапії поступово зникли ускладнення лікування – прояви токсичного гепатиту, геморагічного циститу, дуже поволі зменшувалися симптоми остеопорозу.

#### Обговорення

**Діагноз гранулематоз з поліангіітом встановлюють** на підставі критеріїв Європейської

антиревматичної ліги (EULAR), Міжнародної педіатричної ревматологічної організації з клінічних досліджень (PRINTO) і Європейського товариства дитячих ревматологів (PreS) 2008 року (табл. 6).

Діагноз базується на наявності 3 і більше ознак із 6 критеріїв. У такому випадку виявлено 3 із 6 критеріїв, що дало змогу класифікувати стан дитини як **гранулематоз з поліангіітом, гострий перебіг, генералізована форма (ураження ЛОР-органів, гломерулонефрит), активність II ступеня:**

- ураження ЛОР-органів (полісинусит, лівобічний отит та мастоїдит, перфорація носової перегородки);
- ураження нирок (гломерулонефрит);
- наявність високого рівня антитіл до протеїнази-3.

Клінічний діагноз має включати клініко-морфологічну характеристику, перебіг хвороби та ступінь активності (табл. 7) [1,2,9].

Наведений клінічний випадок має певні особливості:

1. Відсутність хронічних запальних захворювань ЛОР-органів в анамнезі. Разом з тим тригером дебюту в даному випадку є серйозна травма носа. Травмування обличчя серед підлітків зустрічається досить часто, і далеко не всі випадки травм закінчуються хворобою. Можливо, швидкі темпи росту за останній рік (+15 см) і наявність недиференційованої дисплазії сполучної тканини є підґрунтям розвитку такого важкого варіанта васкуліту.

2. Відсутність ураження легень як за клінічними, так і за інструментальними даними (ФЗД, рентгенографія, КТ грудної клітки).

3. Виражений біль у кістках і м'язова слабкість за відсутності наявного ураження опорно-рухового апарату (артриту), які разом із системним остеопорозом призвели до тривалої втрати рухливості пацієнта.

Таблиця 7

**Клінічна класифікація гранулематозу Вегенера  
(гранулематоз із поліангітом за сучасною термінологією) (АРУ, 2004)**

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>Особливості перебігу</b>                        | Гострий, підгострий, хронічний                               |  |
| <b>Ступінь активності</b>                          | 0 (відсутній), I (мінімальний), II (помірний), III (високий) |  |
| <b>Клініко-морфологічна характеристика уражень</b> | Суглоби  | Артрити, артралгії   |
|  | Шкіра та м'язи   | Поліморфний висип, бульозні, геморагічні та папульозні висипи, виразково-некротичні зміни, некротичні вузлики, міопатія з розвитком атрофії  |
|  | Верхні дихальні шляхи  | Риніти, синусити (гнійно-геморагічні), виразково-некротичні ураження слизової оболонки глотки, гортані, трахеї, виразковий стоматит, глосит, хейліт, некротичне ураження мигдаликів. |
|  | Орган слуху  | Середній облітеруючий отит, осифікуючий лабіринтит   |
|  | Орган зору   | Одно- або двобічний екзофтальм із некрозом, склерит, кон'юнктивіт, кератит   |
|  | Легені   | Інфільтративне ураження легень із розвитком дихальної недостатності, інфаркти легень, плеврити, абсцеси, емпієма плеври, легеневі кровотечі, бронхообструктивний синдром             |
|  | Нирки  | Нефропатія з прогресуючою нирковою недостатністю, геморагічний цистит  |
|  | Серце  | Коронарит із розвитком інфаркту міокарда, порушеннями ритму і провідності; міокардит, перикардит, ендокардит із формуванням вади мітрального/трикуспідального клапанів               |
|  | Шлункво-кишковий тракт                                       | Гострий або хронічний панкреатит, інфаркти печінки і селезінки, виразково-некротичні зміни, кровотечі, гранульома шлунка   |
| <b>Нервова система</b>                             | Периферична  | Поліневропатія із залученням черепно-мозкових нервів   |
|  | Центральна   | Інфаркти мозку, геморагічний інсульт, психози  |

4. Відсутність ознак вираженої анемії (лише I ступеня і лише в дебюті хвороби), хоча гранулематоз із поліангітом є некротизуючим системним васкулітом і часто поєднується з тяжкою анемією. Можливо, це пояснюється відсутністю залучення до патологічного процесу легень з їх рясним кровонаповненням.

Т.В. Бекетова у своїй статті [1], аналізуючи 70 випадків цієї хвороби, вказала на наявність обтяженого анамнезу з боку ЛОР-органів у багатьох (62%) пацієнтів, серед яких хронічні форми спостерігалися в половини (56%) хворих. У 75,7% пацієнтів відзначалися ураження легень, у 65,7% — патологія нирок, у 12,9% хворих — ураження серця, серед яких тільки в 11% випадків спостерігалася артеріальна гіпертензія, а в 35,7% хворих страждала нервова система і лише у 5,7% — ураження ШКТ.

Слід зазначити, що дебют хвороби у даного пацієнта є досить типовим для гранулематозу з поліангітом: це — і симптоми ураження ЛОР-органів (80–98,6%), і значний інтоксикаційний синдром (90–93%) з вираженими артралгіями і міалгіями (41,5%) та досить швидке протягом першого року хвороби приєднання ознак ураження нирок (гематурія, ізостенурія, помірна протеїнурія) у 43% хворих (і в 65,7–70% пацієнтів — на піку хвороби), які спостерігаються в більшості пацієнтів за даними різних авторів [1,2,13]. Водночас ураження нижніх дихальних шляхів і легеневої паренхіми на початку захворювання відмічаються лише у 27% пацієнтів, та й ця частка хворих із розвитком даної патології і запізненням її лікування досягає 75,7%, серед яких лише у половини пацієнтів спостерігається кровохаркання.

Адекватне лікування хлопця у наведеному випадку почав отримувати за 6 місяців після початку хвороби, що співпало з літературними даними (середній термін становить 6,8 місяця [1]), проходячи всі етапи надання медичної допомоги: від первинної ланки до спеціалізованої допомоги четвертого рівня. Це свідчить про низький рівень знань і настороженості щодо стійких до лікування уражень ЛОР-органів із боку лікарів педіатричних спеціальностей, як дільничних педіатрів, сімейних лікарів та ЛОР-спеціалістів.

На цьому клінічному випадку простежуються типові ускладнення, які виникають під час комплексного лікування таких дітей. Це — токсичні ураження від цитостатичної терапії (геморагічний цистит), ендокринні порушення на тлі ГКС-терапії (гіперкортицизм, ожиріння, стероїдне акне, системний остеопороз). Такі медикаментозні побічні ефекти не дали змоги досягти достатніх терапевтичних доз базисної терапії, що й призвело до затягування настання періоду індукції ремісії хвороби.

Згідно з протоколом [13], стартова базисна терапія (ГКС і циклофосфамід у формі пульс-терапії), запропонована даному хворому, була виправданою. Проте з урахуванням побічних ефектів від застосування комбінованого (ГКС-препаратів і цитотоксиків) лікування досягнення індукції ремісії хвороби відбулося лише за 10 місяців від початку терапії. Щодо препаратів групи генно-інженерної біологічної терапії — ритуксимаб (мабтера) або інфліксимаб (ремікейд) та адалімумаб (хуміра), то їх висока вартість, відсутність державної програми забезпечення цими препаратами хворих на

гранулематоз із поліангітотом і складності їхнього постачання в Україну в ті роки не дали змоги застосувати їх у наведеного пацієнта.

### Висновки

Гранулематоз із поліангітотом є рідкісним захворюванням серед дітей, яке частіше виникає в підлітковому віці.

У дитячому віці захворювання має тяжкий генералізований перебіг і маніфестує ураженням ЛОР-органів (отитом, синуситом, евстахіїтом, мастоїдитом) та гломерулонефритом.

Відсутність ефекту від антибіотикотерапії в лікуванні ЛОР-патології має спрямувати думки лікарів у плані можливого дебюту гранулематозу з поліангітотом і внести цю патологію в коло хвороб, які підлягають диференційній діагностиці.

Патогенетичне лікування гранулематозу з поліангітотом у дітей потребує ранньої агресивної терапії із залученням ГКС та ефективних

цитостатиків (циклофосфаміду), а в разі її недостатності або неефективності — вчасного підключення до комплексного лікування і препаратів генно-інженерної біологічної терапії для якомога ранньої індукції ремісії хвороби.

Базисна терапія в дітей часто супроводжується тяжкими побічними небажаними ефектами (остеопорозом, токсичним гепатитом, геморагічним циститом, ендокринними порушеннями), що потребує моніторингу усіх клінічних проявів і лабораторних показників для їх виявлення. Водночас небажані побічні явища унеможливають швидке розгортання достатніх терапевтичних можливостей, що сприяє затягуванню настання індукції ремісії хвороби.

Швидка діагностика та агресивна терапія на ранніх етапах хвороби поліпшують прогноз для пацієнта.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Beketova TV. (2012). Hranulematoz z polianhiitom, patohenetychno pov'iazanyi z ANTsA: osoblyvosti klinichnykh proiaviv. Nauchno-praktycheskaia revmatologiya. 50 (6): 19–28. [Бекетова ТВ. (2012). Гранулематоз з поліангітотом, патогенетично пов'язаний з АНЦА: особливості клінічних проявів. Научно-практическая ревматология. 50 (6): 19–28].
2. Cottin V, Cordier J-F, Richeldi L. (2015). Orphan lung diseases (the clinical guide to rare lung disease). Springer: 611.
3. Duzhyi I.D, Byzov V.V. (2003). Trudnoshchi diahnostryky uskladnennia pry hranulematozi Vehenera. Lik. Sprava. 7: 94–97. [Дужий І.Д, Бизов В.В. (2003). Труднощі діагностики й ускладнення при гранулематозі Вегенера. Лік. справа. 7: 94–97].
4. Jennette JC, Falko RJ, Bacon PA et al. (2013). Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitis. Arthritis Rheum. 65: 1–11.
5. Kovalenko VM, Shuba NM. (2013). Natsionalnyi pidruchnyk z revmatologii. Za redaktsiieiu V.M. Kovalenka, N.M. Shuby. Kyiv: 320–328. [Коваленко ВМ, Шуба НМ. (2013). Національний підручник з ревматології. За редакцією В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. Київ: 320–328].
6. Lane S.E. (2005). Epidemiology of systemic vasculitis. Curr. Rheumatol. Rep. 7: 270–275.
7. Markov HY. (2010). Dyahnostryka u lechenye hranulematoza Vehenera. Vestnyk otorynolaryngologiy. 1: 19–20. [Марков ГИ. (2010). Диагностика и лечение гранулематоза Вегенера. Вестник оториноларингологии. 1: 19–20].
8. Ministerstvo zdavoohraneniya Rossii. (2017). Federalniye klinicheskiye rekomendatsyy; Hranulematoz Vehenera (vozzrastnaia hruppa — dety): 65. [Министерство здравоохранения России. (2017). Федеральные клинические рекомендации: Гранулематоз Вегенера (возрастная группа — дети): 65].
9. Nasonov L. (2010). Klinicheskiye rekomendatsyy. Moskva: NEOTAR-Medya: 752. [Насонов Л. (2010). Клинические рекомендации. Москва: ГЕОТАР-Медиа: 752].
10. Sterlynh DzhV. (2001). Sekreti revmatologiy. Per. s anhl. pod obshchei red. d-ra med. nauk, prof. V.N. Khyrmanova. Moskva: BYNOM, Sankt-Peterburh, Nevskiy Dyalekt: 750. [Стерлинг Дж.В. (2001). Секреты ревматологии. Пер. с англ. под общей ред. д-ра мед. наук, проф. В.Н. Хирманова. Москва: БИНОМ, Санкт-Петербург, Невский Диалект: 750].
11. Watts R.A et al. (2001). Epidemiology of vasculitis in Europe. Ann. Rheum. Dis. 60 (12): 1156–1157.
12. Zerbino DD, Zemba OO. (2013). Hranulematoz Vehenera: uskladnennia ta prychny smerti. Ukrainskyi medychnyi chasopys. 5 (97); IX/X. [Зербино Д.Д, Земба ОО. (2013). Гранулематоз Вегенера: ускладнення та причини смерті. Український медичний часопис. 5 (97); IX/X].
13. Zerbino DD, Chopiak VV. (2009). Klassyfykatsyy vaskulytov u krytycheskaia otsenka problemi. Sertse i sudny. 4 (28): 93–100. [Зербино ДД, Чопяк ВВ. (2009). Классификации васкулитов и критическая оценка проблемы. Сердце и судны. 4 (28): 93–100].

### Відомості про авторів:

- Охотнікова Олена Миколаївна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 236-21-97. <https://orcid.org/0000-0003-2498-0560>.
- Ткачова Тетяна Миколаївна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6. <https://orcid.org/0000-0001-8951-7767>.
- Іванова Т.П.** — медичний директор з медичних питань НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.
- Ошлякська Олена Анатоліївна** — д.мед.н., проф., проф. каф. педіатрії дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П.Л. Шупика; керівник НПЦ дитячої ревматології та транзитивного супроводу дітей та підлітків з ревматичними хворобами ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20. <https://orcid.org/0000-0002-9782-9709>.
- Усова Олена Іванівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6.
- Шарікадзе Олена Вікторівна** — д.мед.н., доц. каф. педіатрії № 1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, ул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-7656-2307>.
- Грищенко О.М.** — завідувач педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.
- Шклярська Г.В.** — лікар педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.
- Денисенко А.Ю.** — лікар педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.
- Руденко С.М.** — лікар педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.
- Семененко Л.В.** — лікар педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.
- Стаття надійшла до редакції 04.07.2023 р., прийнята до друку 06.10.2023 р.