

# К вопросу о дифференциальной диагностике ANCA-позитивного генерализованного саркоидоза и ANCA-ассоциированного полиангиита

Г.Б.Ковальский<sup>1</sup>, Б.М.Ариэль<sup>1</sup>, В.А.Волчков<sup>2</sup>, И.А.Данилова<sup>1</sup>, А.Г.Полиевец<sup>1</sup>

1 – Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городское патологоанатомическое бюро»: 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»: 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5

## Информация об авторах

**Ковальский Георгий Борисович** – д. м. н., профессор, начальник Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городское патологоанатомическое бюро»; тел.: (812) 338-48-60; e-mail: gpab@list.ru

**Ариэль Борис Михайлович** – д. м. н., профессор, председатель консультативно-методического экспертного совета патологоанатомической службы Санкт-Петербурга при Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городское патологоанатомическое бюро»; тел. (812) 513-60-98; e-mail: arielboris@rambler.ru

**Волчков Владимир Анатольевич** – д. м. н., профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812) 338-64-54; e-mail: volchkovva@mail.ru

**Данилова Ирина Анатольевна** – д. м. н., профессор, заведующая Выборгским межрайонным централизованным патологоанатомическим отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городское патологоанатомическое бюро»; тел.: (812) 338-94-10; e-mail: IMD@rambler.ru

**Полиевец Александра Геннадьевна** – врач-патологоанатом Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городское патологоанатомическое бюро»; тел.: (812) 338-9495; e-mail: ckolopendra@yandex.ru

## Резюме

Приводится секционный случай, на примере которого обсуждаются клинико-анатомические особенности хронически текущего генерализованного саркоидоза с преимущественным поражением легких (обширный двусторонний пневмосклероз) и почек (интерстициальный нефрит с сегментарным гломерулосклерозом) у больной 65 лет. В условиях многолетней гормонотерапии прогрессирование заболевания у данной больной удалось существенно замедлить. Особенностью саркоидоза явился ярковыраженный васкулит, что дало повод к заключительному прижизненному диагнозу ANCA-ассоциированного полиангиита. На фоне тяжелой анемии и вторичного иммунодефицита, в т. ч. вследствие продолжительной гормонотерапии саркоидоза, в терминальный период заболевание осложнилось легочной инфекцией с развитием респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности, послужившей непосредственной причиной смерти. Важнейшую роль при диагностике в данном секционном случае сыграло комплексное патологоанатомическое исследование с использованием иммуногистохимических методов.

**Ключевые слова:** саркоидоз, ANCA-полиангиит, пневмосклероз, интерстициальный нефрит, респираторный дистресс-синдром.

Для цитирования: Ковальский Г.Б., Ариэль Б.М., Волчков В.А., Данилова И.А., Полиевец А.Г. К вопросу о дифференциальной диагностике ANCA-позитивного генерализованного саркоидоза и ANCA-ассоциированного полиангиита. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 496–502. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-28-3-496-502

# To the issue of differential diagnosis of ANCA-positive generalized sarcoidosis and ANCA-associated polyangiitis

Georgiy B. Koval'skiy<sup>1</sup>, Boris M. Ariel'<sup>1</sup>, Vladimir A. Volchkov<sup>2</sup>, Irina A. Danilova<sup>1</sup>, Aleksandra G. Poliyevets<sup>1</sup>

1 – Saint-Petersburg City State Pathological Bureau: Uchebnyy per. 5, Saint Petersburg, 194354, Russia;

2 – Saint-Petersburg City State Multidisciplinary Hospital No.2: Uchebnyy per. 5, Saint Petersburg, 194354, Russia

## Author information

**Georgiy B. Koval'skiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Saint-Petersburg City State Pathological Bureau; tel.: (812) 338-48-60; e-mail: gpab@list.ru

**Boris M. Ariel'**, Doctor of Medicine, Professor, Member of Council Board of Saint-Petersburg Pathological Service, Saint-Petersburg City State Pathological Bureau; tel.: (812) 513-60-98; e-mail: arielboris@rambler.ru

**Vladimir A. Volchkov**, Doctor of Medicine, Professor, Hospital Chief, Saint-Petersburg City State Multidisciplinary Hospital No.2; tel.: (812) 338-64-54; e-mail: volchkovva@mail.ru

**Irina A. Danilova**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Vyborg Interregional Central Pathological Division, Saint-Petersburg City State Pathological Bureau; tel.: (812) 338-94-10; e-mail: IMD@rambler.ru

**Aleksandra G. Poliyevets**, a pathologist, Saint-Petersburg City State Pathological Bureau; tel.: (812) 338-94-95; e-mail: ckolopendra@yandex.ru

## Abstract

An autopsy case of a female patient of 65 years old was reported in the article. This case demonstrated clinical and anatomical features of chronic generalized sarcoidosis with predominant lesion of the lungs (extended bilateral fibrosis) and the kidneys (interstitial nephritis with segmental glomerulosclerosis). Long-term steroid therapy resulted in a significant slowing progression of the disease. This case was characterized by a prominent vasculitis which caused the misdiagnosis of ANCA-associated polyangiitis. Severe anemia and secondary immunodeficiency that were partially drug-induced due to the long-term steroid therapy were other manifestations of this disease. The advanced disease was complicated by lower respiratory tract infection, acute respiratory distress-syndrome, and multiple organ dysfunction that caused the patient's death. A comprehensive pathological investigation including immunohistochemistry had the crucial role for the final diagnosis.

**Key words:** sarcoidosis, ANCA-associated polyangiitis, pulmonary fibrosis, interstitial nephritis, acute respiratory distress-syndrome.

For citation: Koval'skiy G.B., Ariel' B.M., Volchkov V.A., Danilova I.A., Poliyevets A.G. To the issue of differential diagnosis of ANCA-positive generalized sarcoidosis and ANCA-associated polyangiitis. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 496–502 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-496-502

Согласно современным представлениям, саркоидоз есть системная патология, подоплекой которой служат морфофункциональные изменения системы фагоцитирующих моноцитов [1]. При гистологическом исследовании легких, внутригрудных лимфатических узлов (ЛУ) и других органов определяются небольшие эпителиоидноклеточные гранулемы с многоядерными гигантскими клетками Лангханса. Наряду с этим отмечается развитие васкулитов, когда в стенках сосудов выявляются аналогичные гранулематозные изменения [2]. При саркоидозе преобладает продуктивная воспалительная реакция, следствием которой является отсутствие в гранулемах, в отличие от туберкулеза, некротических изменений. Конечным этапом естественной эволюции гранулемы или ее терапевтического патоморфоза в условиях современной гормонотерапии является рассасывание или рубцевание [3–5].

Системная природа саркоидоза сказывается в вовлечении сосудов не только легких и ЛУ, но и паренхиматозных органов. Типичными гистологическими особенностями в таком случае являются значительное утолщение стенок сосудов вследствие пролиферации эндотелиальных клеток и миоэластоза с последующим склерозом, гиалинозом и вовлечением периваскулярной паренхимы [6]. Неудивительно, что системный саркоидоз с генерализованным васкулитом порою протекает под маской ANCA-позитивного микроваскулита с клинической симптоматикой, известной по многим работам отечественных и зарубежных авторов [7]. Иными словами, васкулиты – столь же неперемный атрибут саркоидоза, что и гранулематозные изменения во внутренних органах, хотя последним обычно уделяется большее и преимущественное внимание<sup>1</sup> [8–10].

Важно подчеркнуть и отсутствие абсолютной нозологической специфичности ANCA-статуса, характеризующегося формированием в норме отсутствующих цитоплазматических, перинуклеарных и атипических аутоантител к цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов<sup>1</sup>. Так, ANCA-антитела выявляются при инфекционном эндокардите и ряде воспалительных заболеваний кишечника – неспецифическом язвенном колите и болезни Крона [11, 12].

При хроническом течении саркоидоза наблюдается распространенный пневмофиброз с последующим развитием легочного сердца и тяжелой дыхательной недостаточности. Последняя, как правило, является одним из его типичных осложнений и служит непосредственной причиной смерти. Другим серьезным осложнением, в т. ч. обусловленным гормонотерапией, является присоединение инфекции (чаще вирусной). Это накладывает свой отпечаток на стабильную клинико-микроскопическую картину саркоидоза, в известной мере сохраняющего морфологические признаки, обнаруживаемые при целенаправленном поиске. При двухлетней длительности (до постановки диагноза) хронически текуще-

го саркоидоза (в среднем) летальность в течение 5 лет не превышает 4 % [13].

При дифференциальной диагностике генерализованного саркоидоза принимается во внимание почти исключительно та или иная форма генерализованного туберкулеза, что в некоторых случаях может привести к ошибке. Для ее исключения необходимо проведение специального анализа, одним из поучительных примеров которого служит представленный секционный случай.

Больная Я. 65 лет, длительно наблюдавшаяся в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург) по поводу саркоидоза легких II стадии, морфологически верифицированного в 2007 г., т. е. за 9 лет до летального исхода, на биопсийном материале в том же лечебном учреждении, госпитализирована в августе 2016 г. в тяжелом состоянии. При поступлении выявлены сухой кашель, одышка, слабость, анемия (эритроциты –  $2,5 \times 10^{12}$  / л, гемоглобин – 74,5 г / л, гематокрит – 22,8 %), признаки острой почечной (креатинин – 649 мкмоль / л, мочевины – 43,1 ммоль / л; олиго-, лейкоцит-, эритроцит- и цилиндрурия) и печеночноклеточной (аланинаминотрансфераза – 80 ед / л, аспартатаминотрансфераза – 63 ед / л) недостаточности. С 2008 по 2013 гг. получала глюкокортикостероиды и плазмаферез. Впоследствии отмечены длительные неконтролируемые перерывы в приеме лекарств из-за ухудшения общего состояния.

По результатам последних исследований (май 2016 г.), находилась в стабильном состоянии; наблюдались интерстициальные изменения легких в сочетании с лимфаденопатией ЛУ средостения минимальной степени. Настоящее ухудшение возникло остро, с нарастания одышки, выраженной слабости, болей в грудной клетке и крупных суставах. Рентгенологически и на компьютерной томограмме отмечены двусторонние резко выраженные интерстициально-инфильтративные изменения легких (рис. 1). Проводилась комплексная консервативная терапия, на 2-е сутки госпитализации начата искусственная вентиляция легких. На 6-е сутки по жизненным показаниям выполнен гемодиализ. На 9-е

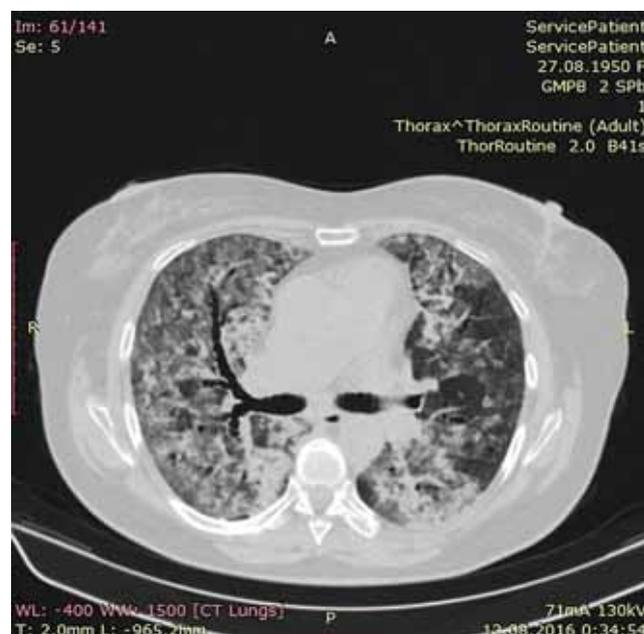


Рис. 1. Компьютерная томограмма легких. Двусторонние резко выраженные интерстициально-инфильтративные изменения  
Figure 1. CT scans of the lungs. Prominent bilateral interstitial and infiltrative lesions

<sup>1</sup> Ляликов С.А., Тихон Н.М. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие. Минск: Вышэйшая школа; 2015.

сутки иммунологически верифицирован ANCA-позитивный статус – антитела к цитоплазме нейтрофилов (pANCA) в титре 1 : 1 280 (перинуклеарный тип свечения) и антиядерный фактор в титре 1 : 320 (гомогенный тип свечения). Клиническое представление о больной: ANCA-ассоциированный микроскопический полиангиит с поражением легких и почек и необходимостью цитостатической терапии. При этом диагностированный на догоспитальном этапе саркоидоз легких (II стадия, фаза стабилизации) рассматривался наряду с патологией почек (правосторонний нефроптоз; кисты синуса; мочекаменная болезнь; хронический пиелонефрит вне обострения) в качестве сопутствующей хронической патологии, по определению не имеющей этиологической и патогенетической связи с основным заболеванием<sup>2</sup>.

Состояние больной прогрессивно ухудшалось. На 11-е сутки госпитализации при нарастании легочной гипертензии, острой дыхательной и почечной недостаточности (асистолия, неэффективность реанимационных мероприятий, проведенных в полном объеме) констатирована биологическая смерть, клинически верифицированная причина которой – прогрессирующая полиорганная недостаточность.

На аутопсийном материале основные изменения выявлены в легких, ЛУ и почках. Легкие увеличены в размерах, значительно уплотнены, на большем протяжении безвоздушны, без видимых изменений плевры. На разрезе – мелкие сероватые очаги, чередующиеся с участками полнокровия и западающими с поверхности тонкими, очень плотными белесоватыми прослойками.

Гистологически – полиморфные изменения: стенки крупных бронхов с тотальной атрофией подслизистых желез, выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, десквамацией эпителия, перибронхиальным фиброзом. В просвете мелких бронхов – слущенный эпителий, обилие сегментоядерных лейкоцитов. В паренхиме легких – отсутствие типовой гистоархитектоники за счет преобладания безвоздушных зон в виде полей резчайшего фиброза с выраженной диффузной лимфоплазматической инфильтрацией и примесью сегментоядерных лейкоцитов. На этом фоне в просвете значительной части альвеол – немногочисленные сегментоядерные лейкоциты и преимущественно гемолизированные эритроциты, слущенный альвеолярный эпителий и гомогенные розовые массы; единичные мелкие альвеолы – с расширенным просветом, наличием гиалиновых мембран, неравномерным скоплением фибрина различной степени зрелости (в т. ч. частично организованного).

Резко склерозированные и инфильтрированные лейкоцитами межальвеолярные перегородки содержат многочисленные, расположенные как отдельно и небольшими группами так и в составе мелких фибрированных некротических гранулем; гигантские многоядерные клетки с внутрицитоплазматическими включениями типа астероидных телец и лимфоидным «валом» по периферии

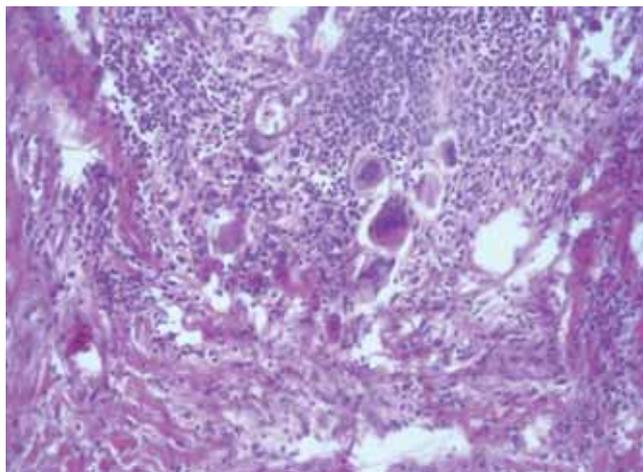


Рис. 2. Ткань легкого с гранулемой саркоидного типа. Окраска гематоксилином и эозином; × 150  
Figure 2. The lung tissue sample with sarcoid granulomas. Hematoxylin and eosin staining (magnification 150×)

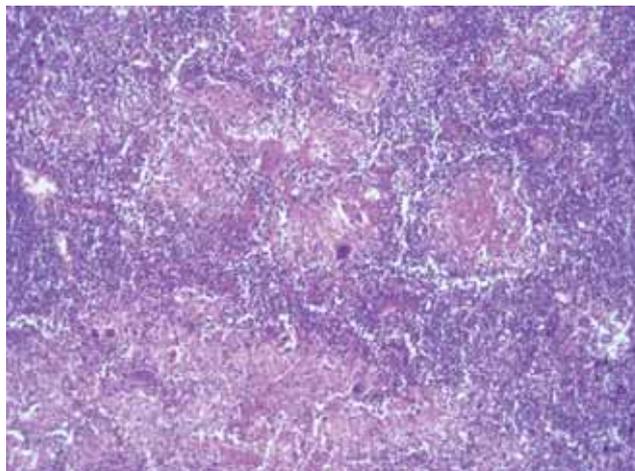


Рис. 3. Регионарный лимфатический узел. Многочисленные гранулемы саркоидного типа. Окраска гематоксилином и эозином; × 100  
Figure 3. A regional lymph node. Multiple sarcoid granulomas. Hematoxylin and eosin staining (magnification 100×)

(рис. 2), большое количество новообразованных тонкостенных сосудов, очаговые свежие кровоизлияния. Просвет сосудов (ветви легочной артерии) – преимущественно мелкого калибра, обтурирован фибриновыми тромбами. На этом фоне имеются немногочисленные сохранившиеся бронхиолы с выраженной пролиферацией эпителия и плоскоклеточной метаплазией.

Данная морфологическая картина имеет сложный генез и, по всей видимости, обусловлена как наиболее давними – хроническими изменениями в структуре саркоидоза (выраженный пневмосклероз, фиброзирующиеся некротические эпителиоидноклеточные гранулемы с распространенной гигантоклеточной реакцией), так и острыми (сроком до 3–5 дней), клинически нераспознанными воспалительными изменениями, характеризующими развитие и прогрессирование острой фазы диффузного альвеолярного повреждения (фибриновые тромбы в просвете сосудов, острые расстройства микроциркуляции в легочной ткани, депонирование фибрина и гиалиновые мембраны в просвете альвеол, реактивный острый альвеолит). Имеющиеся наряду с этим изменения части бронхов (десквамация эпителия, лейкоцитарный характер воспалительного экссудата) имеют характер неспецифической бактериальной инфекции с менее существенным патогенетическим и танатогенетическим значением. Такие представления о бактериальной природе острых патологических изменений подтверждены отрицательными результатами комплексного иммуногистохимического (ИГХ) исследования (*Adenovirus*, *RS-virus*, *HSV 1&2*, *CMV* / антитела соответственно *Thermo Vector Lab*, *DBS*, *Thermo*, США).

ЛУ увеличены в размерах: прикорневые – до 1 см, паратрахеальные – до 2 см в диаметре. Перибронхиальные ЛУ – с резко выраженным фиброзом, очаговым антракозом, многоядерными гигантскими клетками, окруженными мелкими лимфоцитами (рис. 3).

Почки незначительно увеличены в размерах, на разрезе определяется четкая граница коркового и мозгового слоев, а также красный крап на серовато-белом фоне. При гистологическом исследовании обнаруживается расширение и умеренное полнокровие сосудов, склероз стенок артериол. Клубочки с интракапиллярной лейкоцитарной инфильтрацией, пролиферацией нефротелия с формированием клеточных и фиброзно-клеточных полулуний, атрофией или сегментарным (в единичных случаях глобальным) склерозом капиллярных петель. Эпителий извитых канальцев с выраженной белковой (зернистой) дистрофией и очаговым некрозом. Мозговое вещество полнокровное, в нем имеются дистрофические изменения эпителия прямых канальцев, очаговая умеренная лимфоцитарная инфильтрация паренхимы, единичные мелкие макрофагальные гранулемы без некроза с немногочисленными гигантскими многоядерными клетками,

<sup>2</sup> Пальцев М.А., Коваленко В.Л., Аничков Н.М. Руководство по биопсийно-секционному курсу: Учебное пособие для студентов медицинских вузов. М.: Медицина; 2004.

окруженными лимфоцитами; выраженный очаговый фиброз. Эти гистологические особенности характерны для саркоид-ассоциированного интерстициального нефрита с полулуниями на различных этапах их формирования (рис. 4). Гранулемы аналогичного гистологического строения также обнаружены в паренхиме печени и в эпикарде (рис. 5, 6). При окраске по Цилю–Нельсену кислотоустойчивые бактерии в очагах гранулематозного воспаления не определяются, что подтверждено отрицательными результатами выявления при помощи ИГХ антигенного микобактериального комплекса.

В диагностике саркоидоза трудно переоценить важнейшую роль комплексного морфологического исследования. Так, частота микроскопического выявления заболевания на секционном материале (Мальме, Швеция) в 10 раз превышала аналогичный прижизненный клиничко-рентгенологический показатель<sup>2</sup>. Общепринято, что диагноз саркоидоз устанавливается при наличии неопровержимых клиничко-рентгенологических и лабораторных данных с неизменным гистологическим подтверждением [14, 15]. При этом необходимо одновременное выявление гранулем не менее чем в двух различных органах, например, в легких и ЛУ.

В таком аспекте сопоставление анамнестических, клиничко-рентгенологических и собственных патологоанатомических данных позволило убедительно верифицировать генерализованный саркоидоз с гистологически документированными полиорганными (легкие, медиастинальные ЛУ, печень, почки, эпикард) мелкими рубцующимися эпителиоидноклеточными гранулемами с многоядерными гигантскими клетками. При этом прогрессирование хронически протекающего заболевания с преимущественным поражением легких (обширный двусторонний пневмосклероз) и почек (интерстициальный нефрит с сегментарным гломерулосклерозом) удалось существенно замедлить в условиях многолетней гормонотерапии.

В статье *M.Auinger et al.* [15] высказывается интересная гипотеза о том, что сочетание гломерулонефрита с полулуниями и саркоидоза указывает либо на пока неизвестную патогенетическую связь между ними, либо на их случайное совпадение. Поскольку механизм повреждения клубочков при саркоидозе неясен, дальнейшему исследованию подлежат, очевидно, обе возможности.

Летальный исход в данном наблюдении типичен для саркоидоза, нередко осложняющегося присоединением инфекционной (вирусно-бактериальной, грибковой) патологии. В приведенном случае наиболее вероятна бактериальная природа острого гнойного бронхита и бронхопневмонии (отрицательные ИГХ-результаты вирусной контаминации и бактериоскопического исследования на патогенные бактерии и грибы). Неблагоприятному развитию инфекционного процесса способствовало и его осложнение синдромом острой дыхательной недостаточности (респираторный дистресс-синдром) на фоне тяжелой анемии и вторичного иммунодефицита, в т. ч. вследствие продолжительной гормонотерапии саркоидоза. Клинически диагностированная полиорганная недостаточность терминального пери-

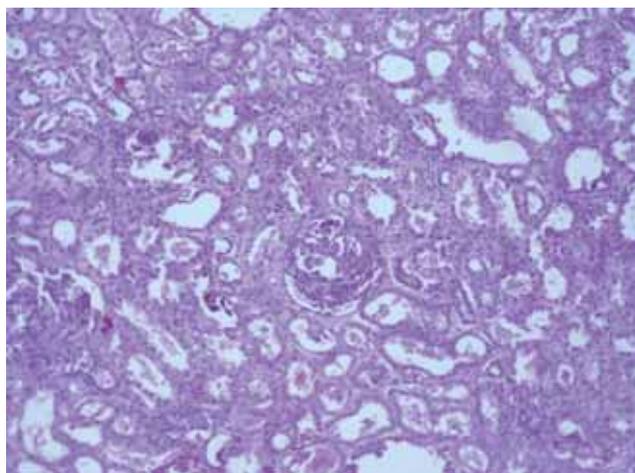


Рис. 4. Почки. Клубочки с формированием клеточных и фибрино-клеточных полулуний. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 150$

Figure 4. The kidneys. The glomeruli with forming cellular and fibrous crescents. Hematoxylin and eosin staining (magnification 150 $\times$ )

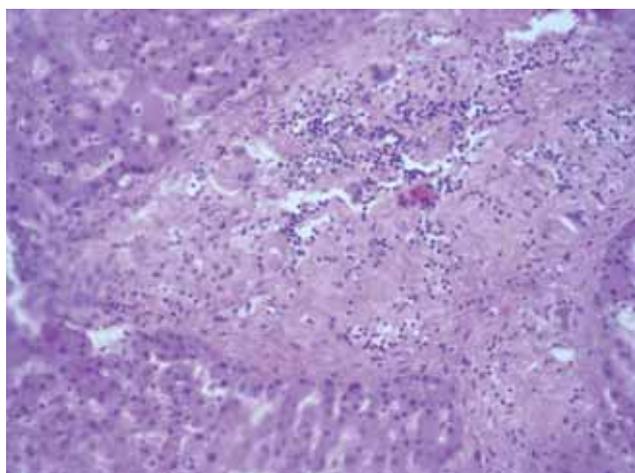


Рис. 5. Печень. Гранулема саркоидного типа с гигантскими клетками. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 150$

Figure 5. The liver. A sarcoid granuloma with giant cells. Hematoxylin and eosin staining (magnification 150 $\times$ )

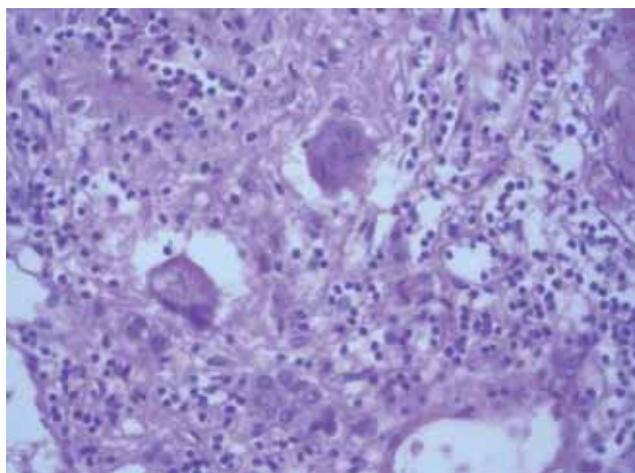


Рис. 6. Эпикард. Гранулема саркоидного типа с гигантскими клетками. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 250$

Figure 6. The epicardium. A sarcoid granuloma with giant cells. Hematoxylin and eosin staining (magnification 250 $\times$ )

ода подтверждена комплексом морфологических находок.

О глубоких иммунных нарушениях при саркоидозе могут свидетельствовать выявляемые в гранулемах цитокины типа интерлейкин-2, интерферон- $\gamma$  и фактор некроза опухоли- $\beta$ , цитокины, продуцируемые Th1-лимфоцитами, а также GM-CSF и лимфотоксина- $\beta$  [14]. Важно подчеркнуть, что именно положительный аутоантительный профиль больной послужил причиной клинической гиподиагностики саркоидоза и, соответственно, гипердиагностики ANCA-ассоциированного полиангиита, **не подтвердившегося при патологоанатомическом исследовании секционного материала, на котором признаки васкулита не определялись**. Объективной причиной подобного клинико-диагностического казуса является труднейшая **прижизненная клиническая** диагностика васкулитов. Их общими проявлениями являются лихорадка, периферическая и прикорневая лимфаденопатия, артралгия, миалгия, склерит, иридоциклит, а также вовлечение легких, почек и т. п. [16].

В современной классификации [17] выделяется ANCA-ассоциированный некротизирующий и негранулематозный васкулит в качестве самостоятельной нозологической формы *sui generis*, тогда как продукция аутоантител в рассматриваемом наблюдении характеризует аутоиммунную васкулопатию без некрозов, неразрывно связанную с саркоидозом. При артериографии у 50 % больных саркоидозом обнаруживается поражение как эластических и эластомышечных, так и мелких сосудов кожи, легких, ЛУ, синовиальных оболочек, костного мозга, печени, трахеи, склеры [18]. Частота обнаружения саркоид-ассоциированных васкулитов в трансбронхиальных и открытых легочных биоптатах составляет  $\frac{1}{2}$  и  $\frac{2}{3}$  случаев соответственно. При этом хронический воспалительный лимфоплазмодитарный инфильтрат может напоминать как параспецифические, так и специфические гранулематозные реакции при туберкулезе с инфильтрацией стенок сосудов эпителиоидными и гигантскими клетками [6].

Еще одной причиной клинической гиподиагностики саркоидоза могла быть принципиальная редкость (1–10 %) вовлечения почек при этой патологии [19, 20]. В данном случае гистологически наблюдался один из трех возможных вариантов саркоидоза почек в виде интерстициального нефрита.

Несомненно, что ключевое диагностическое значение при саркоидозе имеют клинико-рентгенологические и лабораторные данные [21]. Гистологическое исследование биоптата с характерными гранулематозными эпителиоидно-гигантоклеточными изменениями лишь подтверждает клинический диагноз. Нет ни малейших оснований опираться на изолированные гистологические данные при отсутствии клинических представлений о саркоидозе, что подтверждается тщательным ежегодным анализом его ошибочной клинической диагностики.

Результаты проведенного морфологического исследования также коррелируют и с 9-летними догоспитальными клиническими представлениями о боль-

ной. Ими нельзя пожертвовать в угоду однократному обнаружению ANCA-показателей в терминальном периоде заболевания, осложнившегося развитием пневмонии и респираторного дистресс-синдрома, при которых становится правилом лейкоцитоклазия во всей полноте ее патогенетической значимости.

**По данным литературы последних лет показано, что проблемы дифференциальной диагностики ANCA-ассоциированного васкулита и другой патологии многочисленны и разнообразны. В отношении данного наблюдения речь идет в первую очередь о дифференциальной диагностике с различной патологией инфекционного генеза, в т. ч. хроническим гепатитом С [22–24].**

Очевидно, системные клинико-морфологические проявления саркоидоза иллюстрируют интегрирующий закон патогенеза, сформулированный *И.В.Давыдовским* [25], согласно которому «разные этиологические факторы могут приводить в действие механизмы, вызывающие одинаковую патологию на конечном этапе ее развития или аналогичный клинико-анатомический комплекс». В связи с этим комплекс клинико-лабораторных, анамнестических, патогенетических, морфологических особенностей генерализованного саркоидоза не исключает наличия ANCA-позитивных форм заболевания и требует их учета с целью эффективной прижизненной дифференциальной диагностики с ANCA-ассоциированными полиангиитом.

По мнению *И.В.Двораковской и соавт.* [26], наличие характерной клинико-рентгенологической симптоматики и эпителиоидноклеточных гранул при отсутствии признаков опухолевого роста и бактериоскопически подтвержденных микобактерий, патогенных грибов, паразитов приближает диагностическую вероятность саркоидоза к достоверности. Следовательно, ключ к дифференциальной диагностике саркоидоза во всей совокупности гранулематозной патологии — это, как ни парадоксально, отсутствие этиологического фактора, а не его выявление.

## Заключение

Таким образом, сопоставление клинических и патологоанатомических данных дает основание считать, что в данном случае имеет место не ANCA-ассоциированный полиангиит, диагностированный прижизненно, а хронический генерализованный саркоидоз с поражением легких (двусторонний субтотальный пневмофиброз), перибронхиальных ЛУ (продуктивный гранулематозный лимфаденит), почек (сочетание продуктивного гранулематозного интерстициального нефрита и подострого быстро прогрессирующего экстракапиллярного продуктивного сегментарно-глобального гломерулонефрита с полулуниями, формирующийся вторичный нефросклероз), печени (продуктивный гранулематозный гепатит) и сердца (продуктивный гранулематозный эпикардит). Аналогичный редкий случай сочетания саркоидоза и гломерулонефрита с полулуниями описан *M.Auinger et al.* [15].

**Благодарности**

Авторы выражают сердечную благодарность д. м. н. В.Е.Кареву за проведение иммуногистохимического исследования.

**Acknowledgements**

The authors express the heartfelt gratitude to V.E.Karev, Doctor of Medicine, for performing immunohistochemical investigation.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest**

The authors declared no conflict of interest.

**Литература**

1. Самцов А.В., Илькович М.М., Потекаев Н.С. Саркоидоз. СПб: Невский Диалект; 2001.
2. Agrawal V., Crisi G.M., D'Agati V.D., Freda B.J. Renal sarcoidosis presenting as acute kidney injury with granulomatous interstitial nephritis and vasculitis. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59 (2): 303–308. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.09.025.
3. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Евфимьевский В.П. и др. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания (пособие для фтизиатров и пульмонологов). *Проблемы туберкулеза и болезни легких.* 2003; 80 (6): 51–64.
4. Scadding J.G., Mitchell D.N. Sarcoidosis. London: Chapman and Hall; 1985.
5. Илькович М.М., А.Н. Кокосов. Интерстициальные заболевания легких: Руководство для врачей. СПб: Норммедиздат; 2005.
6. Ариэль Б.М., Двораковская И.В. Диагностика саркоидоза. *Библиотека патологоанатома. Научно-практический журнал им. Н.Н.Аничкова.* 2005; 66.
7. Чудинов А.Л., Беляева И.Б., Мазуров В.И., Шемеровская Т.Г. Особенности клинического течения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова.* 2014; 6 (1): 14–19.
8. Churg A., Churg J., eds. Systemic vasculitides. New York: Igaku-Shoin; 1991.
9. Fernandes S.R., Singen B.H., Hoffman G.S. Sarcoidosis and systemic vasculitis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2000; 30 (1): 33–46. DOI: 10.1053/sarh.2000.8364.
10. Takemura T., Matsui Y., Saiki S., Mikami R. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases. *Hum. Pathol.* 1992; 23 (11): 1216–1223.
11. Langlois V., Lesourd A., Girszyn N. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with infective endocarditis. *Medicine* (Baltimore). 2016; 95 (3): e2564. DOI: 10.1097/MD.0000000000002564.
12. Schoepfer A.M., Schaffer T., Mueller S. et al. Phenotypic associations of Crohn's disease with antibodies to flagellins A4-Fla2 and Fla-X, ASCA, p-ANCA, PAB, and NOD2 mutations in a Swiss cohort. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2009; 15 (9): 1358–1367. DOI: 10.1002/ibd.20892.
13. Siltzbach L.E., James D.G., Turiaf J. et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am. J. Med.* 1974; 57: 847–852.
14. Визель А.А., ред. Саркоидоз: от гипотезы к практике. Казань: Издательство «ФЭН», Академия наук РТ; 2004.
15. Рабухин А.Е., Доброхотова М.Н., Тонитрова Н.С. Саркоидоз. М.: Медицина; 1975.
16. Auinger M., Irsigler K., Breiteneder S., Ulrich W. Normocalcaemic hepatorenal sarcoidosis with crescentic glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12 (7): 1474–1477.
17. Певзун С.А. Первичные системные васкулиты. *Библиотека патологоанатома. Научно-практический журнал им. Н.Н.Аничкова.* 2015; 163.

18. Travis W.D., Colby T.V., Koss M.M. et al. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Atlas of nontumor pathology. Washington: FIP/ARP; 2002.
19. Пасечников С.П., Андреев А.А. Поражение органов мочевой и мужской половой систем при саркоидозе. *Медицинские новости.* 1996; (6): 11–13.
20. Colvin R.B., Chang A. et al. Diagnostic Pathology: Kidney Diseases. Elsevier; 2016.
21. Майская М.Ю., Двораковская И.В., Ариэль Б.М. Дифференциальная диагностика социально значимых гранулематозов. *Библиотека патологоанатома. Научно-практический журнал им. Н.Н.Аничкова.* 2013; 143: 22–27.
22. Андросова Т. В., Козловская Л. В., Таранова М.В. и др. Трудности дифференциальной диагностики поражения почек у большого инфекционным эндокардитом, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (6): 84–88.
23. Langlois V., Marie I. Antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with infective endocarditis: Literature review. *Rev. Med. Interne.* 2017; 38 (7): 450–457. DOI: 10.1016/j.revmed.2016.12.018 (in French).
24. Satoskar A.A., Suleiman S., Ayoub I. et al. Staphylococcus infection-associated GN – Spectrum of IgA staining and prevalence of ANCA in a single-center cohort. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12 (1): 39–49. DOI: 10.2215/CJN.05070516.
25. Kamar F.B., Hawkins T.L.A. Antineutrophil cytoplasmic antibody induction due to infection: A patient with infective endocarditis and chronic hepatitis C. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2016; 2016: ID 3585860. DOI: 10.1155/2016/3585860.
26. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: Медицина; 1969.
27. Двораковская И.В., Майская М.Ю., Насыров Р.А. и др. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза. *Архив патологии.* 2014; 76 (1): 27–31. Доступно на: <https://www.mediaphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/1/030004-1955201415> [Дата обращения 09.07.17].

Поступила 10.07.17

**References**

1. Samtsov A.V., Il'kovich M.M., Potekayev N.S. Sarcoidosis. Saint-Peterburg: Nevskiy Dialekt; 2001 (in Russian).
2. Agrawal V., Crisi G.M., D'Agati V.D., Freda B.J. Renal sarcoidosis presenting as acute kidney injury with granulomatous interstitial nephritis and vasculitis. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59 (2): 303–308. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.09.025.
3. Borisov S.E., Solov'yeva I.P., Evfim'yevskiy V.P. et al. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. *Problemy tuberkuleza i bolezni legkikh.* 2003; 80 (6): 51–64 (in Russian).
4. Scadding J.G., Mitchell D.N. Sarcoidosis. London: Chapman and Hall; 1985.
5. Il'kovich M.M., A.N. Kokosov. Interstitial Lung Diseases: A Practical Handbook. Saint-Peterburg: Nordmedizdat; 2005 (in Russian).
6. Ariel' B.M., Dvorakovskaya I.V. Diagnosis of sarcoidosis. *Библиотека патологоанатома. Научно-практический журнал им. Н.Н.Аничкова.* 2005; 66 (in Russian).
7. Chudinov A.L., Belyayeva I.B., Mazurov V.I., Shemerovskaya T.G. A clinical course of ANCA-associated systemic vasculitis. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medi-*

- tsinskogo universiteta im. I.I.Mechnikova*. 2014; 6 (1): 14–19 (in Russian).
8. Churg A., Churg J., eds. Systemic vasculitides. New York: Igaku-Shoin; 1991.
  9. Fernandes S.R., Singen B.H., Hoffman G.S. Sarcoidosis and systemic vasculitis. *Semin. Arthritis Rheum*. 2000; 30 (1): 33–46. DOI: 10.1053/sarh.2000.8364.
  10. Takemura T., Matsui Y., Saiki S., Mikami R. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases. *Hum. Pathol*. 1992; 23 (11): 1216–1223.
  11. Langlois V., Lesourd A., Girszyn N. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with infective endocarditis. *Medicine* (Baltimore). 2016; 95 (3): e2564. DOI: 10.1097/MD.0000000000002564.
  12. Schoepfer A.M., Schaffer T., Mueller S. et al. Phenotypic associations of Crohn's disease with antibodies to flagellins A4-Fla2 and Fla-X, ASCA, p-ANCA, PAB, and NOD2 mutations in a Swiss cohort. *Inflamm. Bowel. Dis*. 2009; 15 (9): 1358–1367. DOI: 10.1002/ibd.20892.
  13. Siltzbach L.E., James D.G., Turiaf J. et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am. J. Med*. 1974; 57: 847–852.
  14. Vizel' A.A., ed. Sarcoidosis: from a hypothesis to the practice. Kazan': Izdatel'stvo «FEN», Akademiya nauk RT; 2004 (in Russian).
  15. Rabukhin A.E., Dobrokhotova M.N., Tonitrova N.S. Sarcoidosis. Moscow: Meditsina; 1975 (in Russian).
  16. Auinger M., Irsigler K., Breiteneder S., Ulrich W. Normocalcaemic hepatorenal sarcoidosis with crescentic glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1997; 12 (7): 1474–1477.
  17. Povzun S.A. Primary systemic vasculitis. *Biblioteka patologoanatomia. Nauchno-prakticheskiy zhurnal im. N.N.Anichkova*. 2015; 163 (in Russian).
  18. Travis W.D., Colby T.V., Koss M.M. et al. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Atlas of nontumor pathology. Washington: FIP/ARP; 2002.
  19. Pasechnikov S.P., Andreyev A.A. Urinary and male genital disease in sarcoidosis. *Meditsinskiye novosti*. 1996; (6): 11–13 (in Russian).
  20. Colvin R.B., Chang A. et al. Diagnostic Pathology: Kidney Diseases. Elsevier; 2016.
  21. Mayskaya M.Yu., Dvorakovskaya I.V., Ariel' B.M. Differential diagnosis of socially significant granulomatosis. *Biblioteka patologoanatomia. Nauchno-prakticheskiy zhurnal im. N.N.Anichkova*. 2013; 143: 22–27 (in Russian).
  22. Androsova T.V., Kozlovskaya L.V., Taranova M.V. et al. Difficulties of differential diagnosis of renal disease in patients with infectious endocarditis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89 (6): 84–88 (in Russian).
  23. Langlois V., Marie I. Antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with infective endocarditis: Literature review. *Rev. Med. Interne*. 2017; 38 (7): 450–457. DOI: 10.1016/j.revmed.2016.12.018 (in French).
  24. Satoskar A.A., Suleiman S., Ayoub I. et al. Staphylococcus infection-associated GN – Spectrum of IgA staining and prevalence of ANCA in a single-center cohort. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2017; 12 (1): 39–49. DOI: 10.2215/CJN.05070516.
  25. Kamar F.B., Hawkins T.L.A. Antineutrophil cytoplasmic antibody induction due to infection: A patient with infective endocarditis and chronic hepatitis C. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol*. 2016; 2016: ID 3585860. DOI: 10.1155/2016/3585860.
  26. Davydovskiy I.V. General Human Pathology. Moscow: Meditsina; 1969 (in Russian).
  27. Dvorakovskaya I.V., Mayskaya M.Yu., Nasyrov R.A. et al. Morphology in differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis. *Arkhiv patologii*. 2014; 76 (1): 27–31. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/1/030004-1955201415> [Accessed: July 09, 2017] (in Russian).

Received July 10, 2017