

Дифференциальная диагностика локальной формы гранулематоза с полиангиитом: поражение полости носа и придаточных пазух носа (часть 1)

Егорова О.Н., Харламова Е.Н., Тарасова Г.М.

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А*

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) — первичный васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, характеризующийся некротизирующим васкулитом с преимущественным вовлечением мелких сосудов различной локализации и некротизирующим гранулематозным воспалением с многогранными клиническими проявлениями. ГПА остается одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных системных васкулитов. При анализе течения болезни выделяют локальный (с поражением верхних дыхательных путей — ВДП, — органа зрения и слуха) и генерализованный (с поражением ВДН, органа зрения и слуха в сочетании с вовлечением легких и/или почек, а также желудочно-кишечного тракта, нервной системы, кожи) варианты ГПА.

В статье обсуждается дифференциальная диагностика дебюта заболевания с поражения полости носа и придаточных пазух носа, которая требует междисциплинарного подхода и взаимодействия врачей разных специальностей.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом; локальная форма; NK-T-клеточная лимфома; IgG4-связанные заболевания; саркоидоз; инфекции; кокаин.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Харламова ЕН, Тарасова ГМ. Дифференциальная диагностика локальной формы гранулематоза с полиангиитом: поражение полости носа и придаточных пазух носа (часть 1). Современная ревматология. 2023;17(1):7–15.
DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-7-15

Differential diagnosis of a local form of granulomatosis with polyangiitis: nasal cavity and paranasal sinuses lesions (part 1)

Egorova O.N., Kharlamova E.N., Tarasova G.M.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a primary vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies, characterized by necrotizing vasculitis with predominant involvement of small vessels of various localizations and necrotizing granulomatous inflammation with multiple clinical manifestations. GPA remains one of the most severe systemic vasculitis with unfavorable prognosis. When analyzing the course of the disease, there are two variants of GPA, local (with lesions of the upper respiratory tract, URT, organs of vision and hearing) and generalized (with lesions of the URT, organs of vision and hearing in combination with the lungs and/or kidneys, gastrointestinal tract, nervous systems, skin involvement).

The article discusses the differential diagnosis of the disease with the nasal cavity and paranasal sinuses lesions onset, which requires an interdisciplinary approach and interaction of doctors of different specialties.

Keywords: granulomatosis with polyangiitis; local form; NK-T cell lymphoma; IgG4-related diseases; sarcoidosis; infections; cocaine.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Kharlamova EN, Tarasova GM. Differential diagnosis of a local form of granulomatosis with polyangiitis: nasal cavity and paranasal sinuses lesions (part 1). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):7–15.
DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-7-15

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) — редкое ревматическое заболевание, ассоциированное с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) и развитием первичного васкулита. Заболеваемость ГПА составляет 11,3–261,0 случаев на 1 млн жителей в год [1–3]. ГПА имеет широкий спектр клинических проявлений: от относительно «легких» вариантов, ограниченных верхними отделами дыхательных путей (ВДП), органами зрения и слуха, до жизнеугрожающего поражения легких, почек и других органов. Патология ВДП, легких и

почек встречается у 90% больных и составляет типичную триаду признаков ГПА в соответствии с классификационными критериями ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) [4]. При анализе течения болезни выделяют *локальный* (поражение ВДП, органа зрения и слуха) и *генерализованный* (поражение ВДП, органа зрения и слуха в сочетании с вовлечением легких и/или почек, а также желудочно-кишечного тракта, нервной системы, кожи) варианты ГПА [5–9].

Приблизительно у четверти больных диагностируется локальная форма, которая впервые была описана в середине 1960-х гг. В литературе существуют различные определения локального варианта ГПА. В конце XX в. его обозначали как «начальную», «непочечную», «вялотекущую», «раннегенерализованную», «локальную» и «локорегionalную» фазу [9]. Европейская группа по изучению васкулитов (European Vasculitis Study Group, EUVAS) по степени тяжести выделяет локализованный, ранний системный, генерализованный, тяжелый и рефрактерный ГПА [10]. Одни исследователи рассматривают локализованную форму как заболевание, ограниченное дыхательными путями, без клинических признаков системного васкулита и поражения почек [10]. Другие не выделяют строго локальную форму: помимо вовлечения ВДП, органа зрения и слуха, включают также поражение нижних дыхательных путей [5, 7, 8, 10]. Такую форму ГПА, с поражением легких, также называют «ограниченной» [11]. Однако большинство специалистов согласны с авторами, которые характеризуют локальную форму как изолированное поражение ВДП, реже – органа слуха и органа зрения [6, 9].

Существует мнение, что локальная форма ГПА является лишь стадией заболевания, в дальнейшем прогрессирующей до генерализованной [10]. Однако такое прогрессирование отмечается лишь примерно в 10% случаев в среднем через 6–8 лет [8]. Более высокую частоту подобной трансформации выявили M. Iudici и соавт. [5], которые отметили развитие генерализованного ГПА у 22,8% пациентов с локальным ГПА, наблюдавшихся в среднем в течение 3,5 года.

Неоднозначно оценивается и распространенность локальной формы (табл. 1), которая, по данным разных авторов, выявляется у 3,9 до 22% пациентов, причем следует учитывать, что эти показатели были зафиксированы в момент установ-

быстро прогрессировало до генерализованного достоверного ГПА. Т.В. Бекетова [2] в первый год заболевания отметила признаки локальной формы у 30 (43,5%) из 70 пациентов, не имевших поражения почек в 42,9% случаев. Однако впоследствии у 5 таких больных рецидивы сопровождались присоединением почечных симптомов, в том числе у 1 – с развитием быстро прогрессирующего гломерулонефрита через 13 лет после начала болезни [2].

Как правило, больные с локальной формой ГПА чаще негативны по АНЦА, чем пациенты с генерализованной формой (см. табл. 1) [2, 5, 7, 8, 12, 14]. В когорте X. Puechal и соавт. [14], включавшей 727 пациентов с ГПА, негативные по АНЦА больные чаще, чем АНЦА-позитивные, имели локальную форму заболевания (соответственно в 17,7 и 5,8% случаев). АНЦА играют важную роль в патогенезе ГПА и связаны с полиморфными клиническими признаками системного васкулита, которые характерны для генерализованного варианта. АНЦА ассоциируются с более высокими значениями Бирмингемского индекса активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) и склонностью к рецидивирующему течению заболевания [15, 16]. Они участвуют в прикреплении нейтрофилов к эндотелию сосудов на ранних стадиях патогенеза заболевания [17]. Присутствие АНЦА стимулирует дегрануляцию нейтрофилов, что приводит к высвобождению литических ферментов и активных форм кислорода, которые повреждают эндотелий и провоцируют васкулит [17]. В- и Т-клетки также участвуют в патогенезе васкулита. Существует тесная связь гранулематозного воспаления с Т-клеточным ответом [18]. По мнению одних авторов, иммунные нарушения с участием Т-хелперов 1-го типа, секрецией интерферона (ИФН) γ и фактора некроза опухоли (ФНО) α свойственны в первую очередь локальной форме

Таблица 1. Частота локальной формы и АНЦА-позитивность у больных с ГПА
Table 1. Frequency of local form and ANCA-positivity in patients with GPA

Авторы	ГПА, n	Локальная форма, %	АНЦА+, %
M. Iudici и соавт., 2022 [5]	795	10	–
X. Puechal и соавт., 2022 [14]	727	6,9	78
C. Pagnoux и соавт., 2011 [7]	494	3,2	81
J.U. Holle и соавт., 2010 [8]	1024	5	46
G. Anderson и соавт., 1992 [12]	265	22 (на момент установления диагноза)	–
Т.В. Бекетова, 2012 [2]	70	35,7	–

ления диагноза, а не при последующем наблюдении [12, 13]. У 79 (10%) из 795 пациентов из реестра Французской группы изучения васкулита была обнаружена локальная форма ГПА с поражением ВДП и/или нижних дыхательных путей [5]. J.U. Holle и соавт. [8] при проспективном наблюдении у 5% больных ГПА с продолжительностью заболевания 1 год и более выявили локализованный вариант, ограниченный верхними и/или нижними дыхательными путями, согласно классификации EUVAS, и верифицированный при морфологическом исследовании. Близкие результаты получены в работе С. Pagnoux и соавт. [7], которые зарегистрировали локальную форму в 3,2% случаев. При этом в оба исследования вошли только пациенты, наблюдавшиеся более 1 года, что позволяло исключить тех, у кого исходное локализованное поражение

ГПА, в отличие от генерализованной, которая проявляется сосудистыми воспалительными изменениями с более сильной экспрессией цитокинов Th2-типа иммунного ответа [19, 20]. Однако другие исследователи выявили прямую корреляцию признаков васкулита с продукцией ИФН α , ФНО α , а также обратную корреляцию признаков гранулематозного воспаления, поражения полости носа и придаточных пазух носа (ПППН) с экспрессией мРНК интерлейкина (ИЛ) 4; поражения органа слуха с экспрессией мРНК ИЛ12 и продукцией ИЛ18 [21].

Патофизиология

Общими гистопатологическими признаками ГПА являются некроз, образование гранулем и наличие васкулита

мелких и средних сосудов [22]. Развитие локальных и генерализованных форм определяется преобладанием гранулематозного процесса или васкулита. Локальная форма характеризуется гранулематозным воспалением, локализованным в ВДП и/или нижних дыхательных путях, с местными некротическими, деструктивными изменениями [8, 23]. Гранулематозные изменения ЛОР-органов могут сопровождаться признаками васкулита мелких сосудов в трети биоптатов. J.U. Holle и соавт. [8] в 92% случаев выявляли некроз, в 84% – гранулематозные изменения и в 32% – васкулит. В ретроспективном исследовании, включавшем 126 пациентов с клиническим диагнозом ГПА, все три признака, характерных для ГПА, в том числе васкулит, гранулема и некроз, были обнаружены только у 16% больных, при этом лишь у 21% выявлены васкулит и гранулематозные изменения и у 23% – васкулит и некротические изменения [22]. Таким образом, отрицательный результат биопсии не исключает диагноза АНЦА-васкулита. Гистологическое исследование почки, кожи и других органов у АНЦА-негативных пациентов является «золотым» стандартом верификации диагноза [24, 25].

Клиническая картина

Локальная форма ГПА значимо чаще встречается у женщин в возрасте около 45 лет. Она характеризуется ринитом (54,0%), синуситом (42,5%), псевдотумором орбиты (45%) и отитом (26,4%) [5]. Гранулематозные изменения, которые преобладают при локальных формах, ассоциируются с более высокой частотой деструктивных повреждений (перфорация носовой перегородки, седловидная деформация носа (рис. 1), тяжелым деструктивным пансинуситом с распространением гранулематозной ткани в орбиту и возможным развитием прогностически неблагоприятных осложнений, например острой дыхательной недостаточности из-за подскладочного стеноза или потери зрения вследствие орбитальной гранулемы [8]. При данной форме значимо чаще встречаются подскладочный стеноз гортани и/или седловидная деформация носа (по 5,7% случаев) по сравнению с генерализованным ГПА (1,1 и 0,7%, соответственно) [5]. В исследованиях J.U. Holle и соавт. [8] и L.T. Tap и соавт. [26] эрозии костей носа были обнаружены в 18 и 32% случаев соответственно. Деформация стенки орбиты встречалась у 10–13,2% больных [27]. Как правило, пациенты с локальной формой ГПА имеют более низкую активность по индексу BVAS, среднее значение которого при локальном и генерализованном вариантах составляло соответственно 7,2 и 18,6 [5]. Риск рецидива при локальном и системном ГПА не различается, но общая выживаемость пациентов с локальным ГПА значимо выше [5].

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании выявления характерных изменений при клиническом, лабораторном и инструментальном исследованиях. Показаны определение

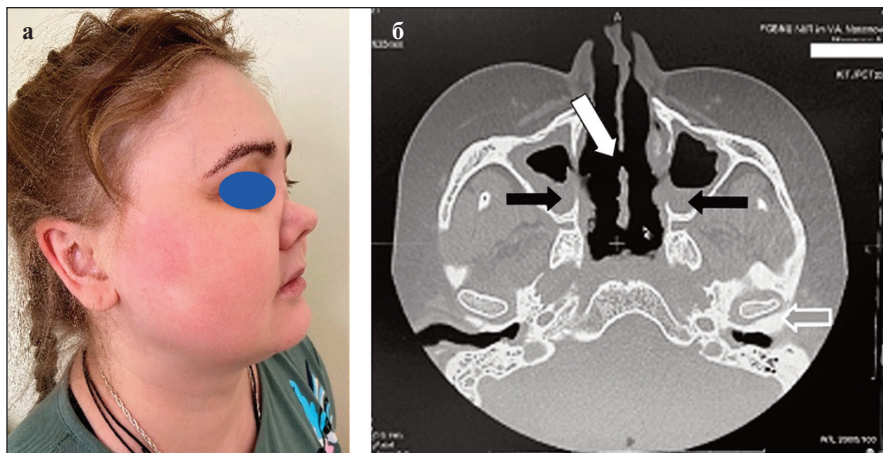


Рис. 1. Пациентка М, 36 лет, локальная форма ГПА: а – седловидная деформация носа; б – КТ пазух носа. Видны дефект носовой перегородки (белая стрелка), признаки полисинусита (черные стрелки) и левостороннего отита, мастоидит (серая стрелка). Здесь и на рис. 2 – фото из коллекции авторов

Fig. 1. Patient M, 36 years, local form of GPA: a – saddle nose deformity; б – CT scan of the sinuses. Visible nasal septal defect (white arrow), signs of polysinusitis (black arrows) and left-sided otitis media, mastoiditis (gray arrow). Here and in Fig. 2 – photo from the collection of the authors

АНЦА, осмотр оториноларинголога с проведением риноскопии, ларингоскопии, используются также инструментальные методы визуализации, такие как компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и пазух носа (см. рис 1, б), магнитно-резонансная томография (МРТ) в случаях вовлечения орбиты. КТ дает возможность визуализировать признаки костной деструкции и костную инвазию, МРТ полезна для выявления гранул. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования при ГПА входят в число ведущих диагностических методов.

Дифференциальная диагностика

Диагностика ограниченной формы ГПА нередко представляет трудности, особенно когда заболевание дебютирует с изолированного поражения носа и/или пазух носа либо орбиты, поскольку клинические проявления неспецифичны, а системные диагностические критерии не применимы. Ранняя диагностика, несмотря на отсутствие системного прогрессирования, чрезвычайно важна, поскольку в некоторых случаях заболевание носит локально-деструктивный характер с необратимой потерей функций органов, что приводит к более тяжелому течению с высокой клинической активностью, рецидивирующим гранулематозным воспалением в органах респираторного тракта и поражением глаз [2].

При дебюте ГПА с ПППН следует рассматривать широкий спектр заболеваний, который включает как неопластические (чаще лимфома из естественных клеток-киллеров – НК/Т-клеточная лимфома назального типа), так и неопухольевые болезни, в первую очередь гранулематозные (АНЦА-ассоциированные васкулиты, саркоидоз), IgG4-связанные заболевания (IgG4-C3), а также грибковые и бактериальные инфекции (табл. 2) [28–31]. Все они имеют клинические проявления схожие с признаками локальной формы ГПА, которые наряду с данными анамнеза и/или результатами лабораторного и инструментального обследования могут способствовать неправильной интерпретации выявленных нарушений и оши-

Л Е К Ц И И / L E C T U R E S

Таблица 2. Дифференциальная диагностика ПППН
Table 2. Differential diagnosis of the nasal cavity and paranasal sinuses lesions

Показатель	Локальная форма ГППА	НК/Г-лимфома	IgG4-C3	Саркоидоз	Инфекционные заболевания	Употребление кокаина
Пол	Чаще у женщин	Чаще у мужчин	Чаще у мужчин	Чаще у женщин	Нет половых различий	Чаще у мужчин
Возраст	Около 45 лет	Около 40 лет	Около 55–65 лет	Около 30–40 лет	В любом возрасте, чаще у пожилых	25–45 лет
Системные проявления	Только при переходе в генерализованную форму	При прогрессировании заболевания нехарактерна	Да, лихорадка нехарактерна	Да	Да	Нет
Деструктивные поражения	Да	Да	Нет	Возможна седловидная деформация носа	Да	Да
Наличие АНЦА	До 10% случаев	Редко	До 56% случаев	Нет	Нет	Ложноположительный результат определения АНЦА (до 84%, чаще с перинуклеарным свечением), направленных против эластазы нейтрофилов человека
Гистологическая характеристика	Некроз (инфильтрация нейтрофилами), гранулематозные изменения, васкулит (у 1/3 пациентов)	Диффузная инфильтрация атипичными лимфоидными клетками с периваскулярным распределением и инфильтрацией стенок сосудов. Редко инфильтрация нейтрофилами	Лимфоплазмозитарная инфильтрация (>40% плазматических IgG4), умеренное содержание эозинофилов в отсутствие нейтрофилов, фибросклероз и облитерирующий флебит	Неказозная гигантоклеточная эпителиоидная гранулема	Гифы грибов, нейтрофилы	Обширный некроз, в некоторых случаях наблюдаются острые воспалительные и хронические периваскулярные инфильтраты
Иммуногистохимическое исследование	CD68+ макрофаги и CD8 Т-лимфоциты	Маркер NK-клеток CD56, цитоплазматический CD3, а также цитокератинские ферменты гранзим-В и перфорины	IgG4+/IgG (при IgG4-C3 >40%), CD138	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Выявление ДНК ВЭБ в крови при ПЦР	Нехарактерно	Да	Нехарактерно	Нехарактерно	Нехарактерно	Нехарактерно
IgG4 в сыворотке крови	Может быть	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
АПФ	Нет	Нет	Нет	У 60–80% пациентов	Нет	Нет

Примечание. ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр; ПЦР – полимеразная цепная реакция; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

бочной диагностике. В доступных электронных базах PubMed и Scopus встречается незначительное количество наблюдений или анализов случаев дифференциальной диагностики, что подтверждает актуальность и сложность верификации диагноза ГПА, особенно в дебюте.

Рассмотрим некоторые аспекты дифференциальной диагностики локальной формы ГПА.

В.И. Васильев и соавт. [28] показали, что у 39 (7,6%) из 512 больных с различными предполагаемыми ревматическими, онкогематологическими, гранулематозными и хроническими гепатобилиарными заболеваниями, обследованных в период с 2009 по 2013 г., их дебют был связан с ПППН. Этот вариант отмечался у 100% пациентов с НК/Т-лимфомой, у 84,5% с ГПА, у 29,5% с IgG4-C3 и у 17,5% с саркоидозом [28]. Крайне редко такой дебют можно наблюдать при гистиоцитозах. Некоторые авторы ранее выделяли идиопатическое деструктивное заболевание срединной линии [32, 33]. В настоящее время существование такой формы ставится под сомнение. После исключения ГПА почти все оставшиеся случаи, проявляющиеся синдромом средней лицевой гранулемы, расцениваются как неходжкинские лимфомы, в частности как *НК/Т-клеточная лимфома* назального типа [34]. Ранее ее описывали как полиморфный ретикулез, злокачественный срединный ретикулез, летальную срединную гранулему, иммунобластную Т-клеточную лимфому или ангиоцентрические иммунопролиферативные поражения [29]. Назальная экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома возникает в результате злокачественной трансформации НК-клеток, экспрессирующих CD56+ и цитоплазматический CD3+ [35–37]. Распространена в Латинской Америке и Азии, преимущественно у мужчин среднего возраста, очень агрессивна и ассоциируется с высокой летальностью [37, 38]. Эта лимфома наиболее часто приводит к неверному диагнозу, так как имеет много общих клинических черт с локальным ГПА и проявляется начальными неспецифическими симптомами в виде заложенности носа, хронической ринореи, наличием струпьев, корок и эрозий в передней части назальной перегородки с локальным воспалением слизистой оболочки носа, рецидивирующими носовыми кровотечениями, с прогрессирующими массивными деструктивными поражениями полости носа, носоглотки, придаточных пазух носа, гортани [31, 37]. Однако при лимфоме выраженные деструктивные изменения в костях лицевого скелета (с обязательным разрушением костей твердого неба, рис. 2) прогрессируют быстрее, вызывая перфорацию костей твердого неба в 40% случаев [39, 40], при локальной форме ГПА подобные изменения наблюдаются в 5,7% случаев [5]. Еще одной характерной особенностью является наличие стойкого неприятного зловонного запаха при обширном некрозе у пациентов с НК/Т-клеточной лимфомой. Несмотря на сходные клинические проявления поражения ПППН при НК/Т-лимфоме назального типа и ГПА в дебюте заболевания, имеются определенные



Рис. 2. Пациентка К., 43 лет, НК/Т-клеточная лимфома назального типа (стрелка)
Fig. 2. Patient K., 43 years, NK/T-cell lymphoma of nasal type (arrow)

различия в лабораторных и системных проявлениях этих состояний. У большинства больных лимфомой с помощью ПЦР обнаруживается ДНК ВЭБ в крови [37]. В случае прогрессирования патологического процесса присоединяются лихорадка, повышение уровня СРБ, лактатдегидрогеназы. У пациентов с локальным ГПА системные проявления наблюдаются только при его переходе в генерализованную форму.

Учитывая, что ранние клинические признаки и симптомы неспецифичны, гистологическая оценка поражения имеет важное значение для установления диагноза. Для НК/Т-клеточной лимфомы характерна диффузная инфильтрация атипичными лимфоидными клетками стенок сосудов и периваскулярных отделов, инфильтрация нейтрофилами чаще отсутствует [36, 41, 42]. Однако для окончательной диагностики требуется проведение иммуногистохимического анализа, который выявляет атипичные лимфоидные клетки,

экспрессирующие маркер НК-клеток CD56, цитоплазматический CD3, а также ферменты гранзим-В и перфорин цитотоксических лимфоцитов [36]. Несмотря на высокую специфичность гистологического метода, это заболевание имеет много общих гистологических признаков с ГПА, включая ангиоцентрическое распределение и некроз. Важно учитывать, что на поздних стадиях опухолевые клетки маскируются обширным некрозом и воспалением, что требует проведения повторных обширных биопсий для окончательной верификации диагноза у большого числа пациентов [41]. Таким образом, необходимо одномоментное выполнение нескольких биопсий из очага воспаления для диагностики и иммуногистохимического исследования, чтобы исключить НК/Т-клеточную лимфому. Причинами диагностических ошибок могут быть негативность по АНЦА при локальном ГПА и наличие нейтрофильной инфильтрации при НК/Т-клеточной лимфоме [42].

Сходная клиническая картина поражения полости носа и параназальных синусов наблюдается при *IgG4-C3* в виде хронического ринита, затрудненного носового дыхания, полипозных разрастаний у отдельных больных, однако наличия корок, носовых кровотечений и деструкции не отмечается [28]. *IgG4-C3* – опухолеподобное заболевание с лимфоплазматической инфильтрацией и сториформным фиброзом [43]. У половины таких пациентов имеются аллергические заболевания: бронхиальная астма, экзема, ринит и другие состояния, протекающие с умеренной эозинофилией [28, 44]. Серологическое, морфологическое и иммуноморфологическое подтверждение является обязательным для установления диагноза *IgG4-C3*. Серологические маркеры включают повышение концентрации IgG4-фракции IgG и уровня IgE в сыворотке крови на фоне гипергаммаглобулинемии, а также умеренную эозинофилию. У трети больных выявляется повышение уровня антинуклеарного фактора (АНФ) и ревматоидного фактора (РФ) [43]. Основными морфологическими признаками *IgG4-C3* являются лимфоплазматическая ин-

филтрация, умеренное содержание эозинофилов в отсутствие нейтрофилов, развитие фибросклероза и облитерирующего флебита, а также отсутствие некроза и острого воспаления [43, 45]. Соотношение IgG4+/IgG+ плазматических клеток >40% и наличие CD138 при иммуногистохимическом исследовании — «золотой» стандарт диагностики IgG4-C3 [43]. В отличие от ГПА, для IgG4-C3 нехарактерно формирование гранулем. Изолированное поражение ВДП при IgG4-C3 наблюдается крайне редко. Как правило, для этого заболевания типично сочетанное поражение слезных, слюнных желез, легких, увеличение внутригрудных лимфатических узлов. Положительный анализ на АНЦА рассматривается как высокоспецифичный результат, указывающий на ГПА, и, как правило, исключающий диагноз IgG4-C3. Однако у некоторых пациентов с IgG4-C3 могут определяться АНЦА [46, 47]. В то же время в единичных случаях у пациентов с АНЦА-васкулитами имеется повышенное содержание IgG4 [48, 49]. Описаны случаи «перекрестного» синдрома этих двух заболеваний, отвечающие диагностическим критериям [50, 51]. Гистологическое исследование является важным этапом дифференциальной диагностики ГПА и IgG4-C3. Корректная диагностика важна для планирования лечения, поскольку IgG4-C3 хорошо поддаются только терапии глюкокортикоидами [43], в то время как при ГПА требуется применение иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов.

При саркоидозе определяются сходные клинико-лабораторные признаки при отсутствии кровянистых выделений из носа и деструктивных изменений в костях лицевого черепа. Заболевание чаще встречается у женщин с бимодальным распределением по возрасту: 25–29 лет и 65–69 лет [52]. Патогномичным является вовлечение в воспалительный процесс лимфатической системы средостения, легких, кожи и глаз [52]. Периферическая и внутригрудная лимфаденопатия и поражение легких обнаруживались у большинства больных саркоидозом, что нехарактерно для ГПА [53, 54]. Узловатая эритема и поражение лицевого нерва наблюдались в дебюте у больных саркоидозом, тогда как другие проявления системности отсутствовали в большинстве случаев [55, 56]. АНФ, РФ и гипергаммаглобулинемия встречались у трети больных саркоидозом [28]. Высокий уровень ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) — важный диагностический критерий, позволяющий дифференцировать поражение ПППН при саркоидозе от локальной формы ГПА [57]. Морфологическим субстратом саркоидоза является неказеозная гигантоклеточная эпителиоидная гранулема, представляющая собой компактное скопление мононуклеарных фагоцитов — макрофагов и эпителиоидных клеток [52].

Некоторые бактериальные (туберкулез, сифилис), грибковые (мукомицоз) и паразитарные (лейшманиоз, миаз) инфекции могут приводить к перфорации перегородки или костно-хрящевому разрушению в полости носа [30]. У большинства пациентов наблюдается продолжительная лихорадка, хотя в некоторых случаях заболевание может протекать бессимптомно [58]. Одним из наиболее частых ошибочных диагнозов является туберкулез, имеющий клиническое, рентгенологическое и серологическое сходство с ГПА, что требует комбинированного использования ПЦР и гистологической верификации диагноза [59]. В спектр дифференциальной диагностики необходимо включать и внелегочный туберкулез — вульгарную волчанку, которая является частым распространенным вариантом кож-

ного туберкулеза и поражает область головы и шеи [60]. Другой представитель инфекционного гранулематоза, *риносклерома*, нередко встречается в Центральной Европе, особенно в Украине [61]. Ее возбудителем является *Klebsiella rhinoscleromatis*, а патогномичным признаком служит наличие клеток Микулича, увеличенных фагоцитов со смещенным к периферии сморщенным ядром и мультибациллярными цитоплазматическими вакуолями [62].

Существует несколько грибковых и грибоподобных заболеваний, способных поражать область головы и шеи [30, 63]. У многих пациентов с мукомицозом предрасполагающим фактором является основное заболевание. Эта инфекция может развиваться на фоне неконтролируемого сахарного диабета, иммунодефицита, злокачественных новообразований и др. [64]. Необходимо учитывать, что гифы *Mucorales* распространяются по воздуху и существуют повсюду вокруг нас, поэтому обнаружение их в отделяемом слизистой оболочки не является диагностическим признаком. Важными гистологическими параметрами считаются выявление гифов и их положительная культура [63]. Подозрение на мукомицоз требует срочного вмешательства из-за часто быстро прогрессирующего и деструктивного характера инфекции [65]. Отсроченное начало терапии связано с высокой смертностью. Кроме того, аспергиллез и гистоплазмоз обычно вызывают тяжелые поражения ВДП и легких при выраженном подавлении иммунитета [66, 67]. Учитывая типичное повреждение носовых структур, которое встречается при сифилисе, его также следует рассматривать в комплексе дифференциального диагноза локальной формы ГПА.

Употребления кокаина растет во всем мире [68]. Частое и регулярное его вдыхание через нос вызывает воспаление и изъязвление слизистой оболочки носа с перфорацией носовой перегородки. Это осложнение получило название «деструктивное поражение средней линии, вызванное кокаином» (ПСЛВК) [69]. У таких больных в результате многофакторного воздействия и сосудосуживающего эффекта наркотика развивается ишемия ткани. ПСЛВК имитирует клинические проявления системных заболеваний с ложноположительным тестом на АНЦА (до 84% больных) и встречается примерно у 4,8% употребляющих кокаин, что требует исключения локальной формы ГПА [70–72]. Гистологическая картина ПСЛВК представлена обширным некрозом, в некоторых случаях наблюдаются острые воспалительные и хронические периваскулярные инфильтраты [72]. Признаки, связанные с ГПА (гранулемы, гигантские многоядерные клетки, лейкоцитоклазия или фибриноидные изменения), при употреблении кокаина наблюдаются редко [72]. Кроме того, перфорация нёба наиболее часто вызвана употреблением наркотика, в то время как нёбная перфорация у пациентов с ГПА остается единичным наблюдением, что требует дальнейшего подтверждения.

З а к л ю ч е н и е

Таким образом, представленные данные литературы подтверждают актуальность выделения локальной формы ГПА с преимущественным поражением ПППН и сложность диагностики данного варианта болезни. Правильная оценка и интерпретация указанных изменений требуют выполнения большого числа исследований и мультидисциплинарного подхода, что способствует достоверному и своевременному распознаванию болезни.

1. Richard AW, Gulen H, Jane CB, et al. Global epidemiology of vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2022 Jan;18(1):22-34. doi: 10.1038/s41584-021-00718-8. Epub 2021 Dec 1.
2. Бекетова ТВ. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):19-28. [Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: features of the clinical course. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2012;50(6):19-28. (In Russ.)].
3. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American college of rheumatology/ European alliance of associations for rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar;81(3):315-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221795. Epub 2022 Feb 2.
4. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. DCVAS Study Group 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar;81(3):309-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221794. Epub 2022 Feb 2.
5. Iudici M, Pagnoux C, Courvoisier DS, et al; French Vasculitis Study Group. Localized versus systemic granulomatosis with polyangiitis: data from the French Vasculitis Study Group Registry. *Rheumatology (Oxford).* 2022 May 30;61(6):2464-71. doi: 10.1093/rheumatology/keab719.
6. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev.* 2014 Nov;13(11):1121-5. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.017. Epub 2014 Aug 20.
7. Pagnoux C, Stubbe M, Lifermann F, et al. Wegener's granulomatosis strictly and persistently localized to one organ is rare: assessment of 16 patients from the French Vasculitis Study Group database. *J Rheumatol.* 2011 Mar;38(3):475-8. doi: 10.3899/jrheum.100518. Epub 2010 Dec 1.
8. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis.* 2010 Nov;69(11):1934-9. doi: 10.1136/ard.2010.130203. Epub 2010 May 28.
9. Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2299-309. doi: 10.1002/art.11075.
10. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007 May;66(5):605-17. doi: 10.1136/ard.2006.062711. Epub 2006 Dec 14.
11. Куприянова ИН, Орлова ОЛ, Флягина ВИ. Рецидив гранулематоза с полиангиитом после отмены иммуносупрессивной терапии, осложненный стойкой утратой зрения. Русский медицинский журнал. 2018;4(1):35-40. [Kupriyanova IN, Orlova OL, Flyagina VI. Relapse of granulomatosis with polyangiitis after discontinuation of immunosuppressive therapy, complicated by persistent loss of vision. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2018;4(1):35-40. (In Russ.)].
12. Anderson G, Coles ET, Crane M, et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med.* 1992 Jun;83(302):427-38.
13. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum.* 2000 May;43(5):1021-32. doi: 10.1002/1529-0131(200005)43:5<1021::AID-ANR10>3.0.CO;2-J.
14. Puechal X, Iudici M, Pagnoux C, et al. French Vasculitis Study Group. Comparative study of granulomatosis with polyangiitis subsets according to ANCA status: data from the French Vasculitis Study Group Registry. *RMD Open.* 2022 Mar;8(1):e002160. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002160.
15. Witko-Sarsat V, Daniel S, Noël L, Mouthon L. Neutrophils and B lymphocytes in ANCA associated vasculitis. *APMIS Suppl.* 2009 Jun;(127):27-31. doi: 10.1111/j.1600-0463.2009.02473.x.
16. Preston G, Yang J, Xiao H, Falk R. Understanding the pathogenesis of ANCA: Where are we today? *Cleve Clin J Med.* 2002; 69 Suppl 2:SI151-4. doi: 10.3949/ccjm.69.suppl_2.sii51.
17. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Feb;15(2):91-101. doi: 10.1038/s41584-018-0145-y.
18. Csernok E, Gross WL. Current understanding of the pathogenesis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Expert Rev Clin Immunol.* 2013 Jul;9(7):641-8. doi: 10.1586/1744666X.2013.811052.
19. Hua F, Wilde B, Dolf S, Witzke O. T-lymphocytes and disease mechanisms in Wegener's granulomatosis. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32: 389-98.
20. Lamprecht P, Holle J., Gross W. Update on clinical, pathophysiological and therapeutic aspects in ANCA associated vasculitides. *Curr Drug Discov Technol.* 2009 Dec;6(4): 241-51. doi: 10.2174/157016309789868994.
21. Лопатина ИА, Моисеев СВ, Новиков ПИ и др. Цитокиновый профиль у пациентов с гранулематозом с полиангиитом. Клиническая фармакология и терапия. 2017;(2):6-11. [Lopatina IA, Moiseev SV, Novikov PI, et al. Cytokine profile in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2017;(2):6-11. (In Russ.)].
22. Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:94-8. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.028. Epub 2014 Jan 29.
23. Holl-Ulrich K, Reinhold-Keller E, Müller A, Feller A. Pathology of vasculitis: differential diagnosis and selected disorders. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 2002;86:83-90.
24. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, et al. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathological study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol.* 1990 Jun;14(6):555-64. doi: 10.1097/0000478-199006000-00006.
25. Maguchi S, Fukuda S, Takizawa M. Histological findings in biopsies from patients with cytoplasmic-antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA)-positive Wegener's granulomatosis. *Auris Nasus Larynx.* 2001 May;28 Suppl:S53-8. doi: 10.1016/s0385-8146(01)00072-4.
26. Tan LT, Davagnanam I, Isa H, et al. Clinical and imaging features predictive of orbital granulomatosis with polyangiitis and the risk of systemic involvement. *Ophthalmology.* 2014 Jun;121(6):1304-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.12.003. Epub 2014 Feb 20.
27. Ismailova DS, Abramova JV, Novikov PI, Grusha YO. Clinical features of different orbital manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018 Sep;256(9):1751-6. doi: 10.1007/s00417-018-4014-9. Epub 2018 May 30.
28. Васильев ВИ, Сокол ЕВ, Седышев СХ и др. Дифференциальная диагностика ревматических и онкогематологических заболеваний, поражающих полость и придаточные пазухи носа. Терапевтический архив. 2014;86(5):62-72. [Vasil'ev VI, Sokol EV, Sedyshev SKh, et al. Differential diagnosis of rheumatic and oncohematological diseases affecting the nasal cavity and paranasal sinuses. *Terapevticheskii arkhiv.* 2014;86(5):62-72. (In Russ.)].
29. Rodrigo JP, Suarez C, Rinaldo A, et al. Idiopathic midline destructive disease: fact or fiction. *Oral Oncol.* 2005 Apr;41(4):340-8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2004.10.007.
30. Parker NP, Pearlman AN, Conley DB, et al. The dilemma of midline destructive lesions: a case series and diagnostic review. *Am J Otolaryngol.* 2010 Mar-Apr;31(2):104-9. doi: 10.1016/j.amjoto.2008.11.010. Epub 2009 Mar 27.
31. Васильев ВИ, Седышев СХ, Городецкий ВР и др. Дифференциальная диагностика гранулематоза Вегенера с экстранозальной НК/Т-клеточной лимфомой на

- зального типа. *Терапевтический архив* 2012;(7):76-81.
[Vasil'ev VI, Sedyshev SKH, Gorodetskii VR, et al. Differential diagnosis of Wegener's granulomatosis with extranodal NK/T-cell lymphoma of nasal type. *Терапевтический архив*. 2012;(7):7-81. (In Russ.)].
32. Tigges G, Delank KW, Blasius S, Stoll W. Nasal T-cell lymphoma as a differential diagnosis of the midline granuloma syndrome. *Laryngorhinootologie*. 1999 Mar;78(3):139-43. doi: 10.1055/s-2007-996846.
33. Rosignoli M, Pezzuto RW, Galli J, D'Alatri L. Midline granuloma and Wegener's granulomatosis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 1992;12 Suppl 38:1-46.
34. Chan JK, Jaffe ES, Ralfkiaer E, Ko YH. Aggressive NK-cell leukemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008. P. 276-7.
35. Andreou A, Thermos G, Sklavounou-Andrikopoulou A. Extranodal NK/T Cell Lymphoma, Nasal Type with Palatal Involvement: A Rare Case Report and Literature Review. *Head Neck Pathol*. 2021 Jun;15(2):621-627. doi: 10.1007/s12105-020-01182-8. Epub 2020 Jun 25.
36. Hue SSS, Oon ML, Wang S, et al. Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach. *Pathology*. 2020 Jan;52(1):111-27. doi: 10.1016/j.pathol.2019.09.011. Epub 2019 Nov 22.
37. Strouse J, Chang HB, Dimachkie MD, et al. Extranodal NK/T cell lymphoma as a rare mimicker of GPA. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Mar;74(3):474. doi: 10.1002/art.41956. Epub 2022 Jan 12.
38. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569. Epub 2016 Mar 15.
39. Park S, Ko YH. Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorders. *J Dermatol*. 2014 Jan;41(1):29-39. doi: 10.1111/1346-8138.12322.
40. Ratech H, Burke JS, Blayney DW, et al. A clinicopathologic study of malignant lymphomas of the nose, paranasal sinuses, and hard palate, including cases of lethal midline granuloma. *Cancer*. 1989 Dec 15;64(12):2525-31. doi: 10.1002/1097-0142(19891215)64:12<2525::aid-cnrcr2820641220>3.0.co;2-3.
41. Harabuchi Y, Takahara M, Kishibe K, et al. Extranodal natural Killer/T-Cell lymphoma, nasal type: basic science and clinical progress. *Front Pediatr*. 2019 Apr 16;7:141. doi: 10.3389/fped.2019.00141. eCollection 2019.
42. Tamoto Y, Ishida R, Shioyama K, et al. Extranodal NK/T-cell Lymphoma, Nasal Type Accompanied by PR3-ANCA-associated Glomerulonephritis. *Intern Med*. 2017;56(15):2007-2012. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8365. Epub 2017 Aug 1.
43. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al; American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jan;72(1):7-19. doi: 10.1002/art.41120. Epub 2019 Dec 2.
44. Michailidou D, Schwartz DM, Mustelin T, Hughes GC. Allergic Aspects of IgG4-Related Disease: Implications for Pathogenesis and Therapy. *Front Immunol*. 2021 Jul 7;12:693192. doi: 10.3389/fimmu.2021.693192. eCollection 2021.
45. Abbass K, Krug H. Granulomatosis with polyangiitis in a patient with biopsy-proven IgG4-related pulmonary disease and coincident small cell lung cancer. *BMJ Case Rep*. 2019 Mar 14;12(3):e226280. doi: 10.1136/bcr-2018-226280.
46. Della-Torre E, Lanzillotta M, Campo-chiaro C, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in IgG4-related disease: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(34):e4633. doi: 10.1097/MD.0000000000004633.
47. Martin-Nares E, Hernandez-Molina G. What is the meaning of ANCA positivity in IgG4-related disease? *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3845-50. doi: 10.1093/rheumatology/keab124.
48. Cruz AAV, Camacho MAB, Cunha BS, et al. Plasma cell IgG4 positivity in orbital biopsies of non-IgG4-related conditions. *Saudi J Ophthalmol*. 2021 Nov 17;35(3):193-7. doi: 10.4103/SJOPT.SJOPT_91_21. eCollection 2021 Jul-Sep.
49. Chang SY, Keogh KA, Lewis JE, et al. IgG4-positive plasma cells in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a clinicopathologic and immunohistochemical study on 43 granulomatosis with polyangiitis and 20 control cases. *Hum Pathol*. 2013 Nov;44(11):2432-7. doi: 10.1016/j.humpath.2013.05.023. Epub 2013 Aug 30.
50. Kawashima H, Utsugi A, Shibamiya A, et al. Consideration concerning similarities and differences between ANCA-associated vasculitis and IgG-4-related diseases: case series and review of literature. *Immunol Res*. 2019 Feb;67(1):99-107. doi: 10.1007/s12026-019-9070-7.
51. Faz-Munoz D, Hinojosa-Azaola A, Mejia-Vilet JM, et al. ANCA-associated vasculitis and IgG4-related disease overlap syndrome: a case report and literature review. *Immunol Res*. 2022 Aug;70(4):550-9. doi: 10.1007/s12026-022-09279-8. Epub 2022 Apr 21.
52. Salah S, Abad S, Monnet D, Brezin AP. Sarcoidosis. *J Fr Ophthalmol*. 2018 Dec;41(10):e451-e467. doi: 10.1016/j.jfo.2018.10.002. Epub 2018 Nov 16.
53. Lynch JP 3rd. Neurosarcoidosis: how good are the diagnostic tests? *J Neuroophthalmol*. 2003 Sep;23(3):187-9. doi: 10.1097/00041327-200309000-00001.
54. White ES, Lynch JP 3rd. Sarcoidosis involving multiple systems: diagnostic and the therapeutic challenges. *Chest*. 2001 May;119(5):1593-7. doi: 10.1378/chest.119.5.1593.
55. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 1997 Apr 24;336(17):1224-34. doi: 10.1056/NEJM199704243361706.
56. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA*. 2003 Jun 25;289(24):3300-3. doi: 10.1001/jama.289.24.3300.
57. Hu X, Zou L, Wang S, et al. Performance of Serum Angiotensin-Converting Enzyme in Diagnosing Sarcoidosis and Predicting the Active Status of Sarcoidosis: A Meta-Analysis. *Biomolecules*. 2022 Sep 30;12(10):1400. doi: 10.3390/biom12101400.
58. Pagano L, Ricci P, Tonso A, et al. Mucormycosis in patients with haematological malignancies: a retrospective clinical study of 37 cases. *Br J Haematol*. 1997 Nov;99(2):331-6. doi: 10.1046/j.1365-2141.1997.3983214.x.
59. Cansu DÜ, Özbülbul NI, Akyol G, et al. Do pulmonary findings of granulomatosis with polyangiitis respond to anti-tuberculosis treatment? *Rheumatol Int*. 2018 Jun;38(6):1131-1138. doi: 10.1007/s00296-018-4027-z. Epub 2018 Apr 9.
60. Gunawan H, Lamsu G, Achdiat PA, et al. A rare case of multiple lupus vulgaris in a multifocal tuberculosis pediatric patient. *Int J Mycobacteriol*. 2019 Apr-Jun;8(2):205-7. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_33_19.
61. De Pontual L, Ovetchkine PH, Rodriguez D, et al. Rhinoscleroma: a French national retrospective study of epidemiological and clinical features. *Clin Infect Dis*. 2008 Dec 1;47(11):1396-402. doi: 10.1086/592966.
62. Ahmed AR, El-Badawy ZH, Mohamed IR, Abdelhameed WA. Rhinoscleroma: a detailed histopathological diagnostic insight. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Jul 1;8(7):8438-45. eCollection 2015.
63. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3. Epub 2019 Nov 5.
64. Montone KT. Infectious diseases of the head and neck: a review. *Am J Clin Pathol*. 2007 Jul;128(1):35-67. doi: 10.1309/6BBT12WGNK7N4EH.
65. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15;

Л Е К Ц И И / L E C T U R E S

- 47(4):503-9. doi: 10.1086/590004.
66. Vinay K, Khullar G, Yadav S, et al. Granulomatous Invasive Aspergillosis of Paranasal Sinuses Masquerading as Actinomycosis and Review of Published Literature. *Mycopathologia*. 2014 Apr;177(3-4):179-85. doi: 10.1007/s11046-014-9732-x. Epub 2014 Feb 26.
67. Lehur AC, Zielinski M, Pluvy J, et al. Case of disseminated histoplasmosis in a HIV-infected patient revealed by nasal involvement with maxillary osteolysis. *BMC Infect Dis*. 2017 May 5;17(1):328. doi: 10.1186/s12879-017-2419-4.
68. Bakhshae M, Khadivi E, Naseri Sadr M, Esmatinia F. Nasal septum perforation due to methamphetamine abuse. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2013 Winter;25(70):53-6.
69. Stahelin L, de Magalhães Souza Fialho SC, Neves FS, et al. Cocaine-induced midline destruction lesions with positive ANCA test, mimicking Wegener's granulomatosis. *Rev Bras Reumatol*. 2012 May-Jun;52(3):431-7.
70. Trimarchi M, Bertazzoni G, Bussi M. Cocaine induced midline destructive lesions. *Rhinology*. 2014 Jun;52(2):104-11. doi: 10.4193/Rhino13.112.
71. Wiesner O, Russell KA, Lee AS, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep;50(9):2954-65. doi: 10.1002/art.20479.
72. Mirzaei A, Zabihyeganeh M, Haqiqi A. Differentiation of Cocaine-Induced Midline Destructive Lesions from ANCA-Associated Vasculitis. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2018 Sep;30(100):309-13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
27.11.2022/12.01.2023/15.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы №/№ государственных заданий 1021051402790-6. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared as part of the research work №/№ of state assignments 1021051402790-6.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>
Харламова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>
Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>