

при которой в патологический процесс весьма часто вовлекается центральная нервная система [2]. Во втором случае наблюдалось прогрессирование печёночной недостаточности с развитием полиорганной дисфункции после перенесённой коронавирусной инфекции [3]. Прогрессированию заболевания печени с развитием печёночной недостаточности способствовали прямая гепатотропная активность вируса SARS-CoV-2, опосредованное влияние на клетки печени системных реакций, возникающих при коронавирусной инфекции, применение гепатотоксичных лекарственных средств [5].

**Благодарности.** Авторы выражают признательность заведующей гастроэнтерологическим отделением ГУЗ «ОКБ» Р.В. Лякишевой за оказанную помощь при сборе материала для написания настоящей статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Wilson–Kononov disease (hepatolenticular degeneration). Moscow. 2015. 61 P. (In Russ.) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация). М., 2015. 61 с.
2. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. China. Lancet. 2020; 395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140–6736(20)30183-5
3. Lee I. C., Huo T. I., Huang Y. H. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. J. Chin. Med. Assoc. 2020;83:521–523. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000319
4. Lopatkina T.N. Wilson’s disease. In: Gastroenterology Manual. Moscow. 2010, pp. 579–581. (In Russ.) Лопаткина Т. Н. Болезнь Вильсона – Коновалова. В кн.: Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. М.; 2010: 579–581.
5. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Berko O.M. Liver damage in COVID-19: epidemiology, pathogenesis, treatment. Effective pharmacotherapy. 2022; 18 (22): 86–92. DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-86-92 (In Russ.) Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Поражение печени при COVID-19: эпидемиология, патогенез, лечение. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 86–92. DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-86-92

УДК:616-002.7:[616.13:616.714]-002-07-085.15.8(045)

## СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПОДБОРА ТЕРАПИИ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ С ОРБИТАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

Магдеева Н.А., Давлетова Э.М., Чупшева Ю.Л., Шамсиева Д.Ш., Князев А.Б.  
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

#### XULOSA

*Poliangiitli granulomatoz (GPA) – bu o'pka (95% hollarda), yuqori nafas yo'llari/ sinuslar (75-90% hollarda) va buyraklar (80% hollarda) ishtirok etadigan klassik uchlik belgilari bo'lgan tizimli nekrotik vaskulit. GPA har qanday organga, shu jumladan ko'rish organiga ta'sir qilishi mumkin. Ushbu maqolada oftalmologik ko'rinishlar - o'ng orbita yumshoq to'qimalarining granulomatoz yallig'lanishi ko'rinishidagi poliangiit bilan ANCA-salbiy granulomatozni aniqlashning klinik holati tavsifi keltirilgan. E'tiborga loyiqki, jarayonning kech tashhisi, steroid asoratlarni rivojlanishi bilan monoterapiyada glyukokortikoidlarni uzoq muddatga buyurish, siklofosfamidni buyurish, kasallikning IgG 4 bilan bog'lanishi, davolanishga qarshilik. Genetik jihatdan yaratilgan biologik preparatlar bilan boshlash.*

**Kalit so'zlar:** poliangiit bilan granulomatoz, tizimli vaskulit, orbital psevdotumor, IgG4 - bog'liq kasallik, terapiyaga qarshilik.

#### SUMMARY

*Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a systemic necrotizing vasculitis with a classic triad of symptoms involving the lungs (95% of cases), upper respiratory tract/sinuses (75–90% of cases), and kidneys (80% of cases). GPA can affect any organ, including the organ of vision. This article presents a description of a clinical case of detection of ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis with manifestation in the form of ophthalmological manifestations - granulomatous inflammation of the soft tissues of the right orbit. Noteworthy are the late diagnosis of the process, long-term prescription of glucocorticoids in monotherapy with the development of steroid complications, prescription of cyclophosphamide, and resistance to treatment. Initiation by genetically engineered biological drugs.*

**Keywords:** granulomatosis with polyangiitis, systemic vasculitis, orbital pseudotumor, IgG4-associated disease, resistance to therapy.

## ВВЕДЕНИЕ

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), представляет собой некротизирующий васкулит, характеризующийся гранулематозным воспалением сосудов малого и среднего калибра. ГПА является достаточно редким заболеванием – распространенность в популяции составляет 25-60 на 1 млн человек. Может встречаться во всех возрастных группах, однако средний возраст манифестации равен 40 годам [3].

Классическая триада поражения органов включает легкие (95% случаев), верхние дыхательные пути/пазухи носа (75–90% случаев) и почки (80% случаев). Течение ГПА в зависимости от объема поражения можно разделить на классическое (поражаются все 3 органа), локальное (обычно поражаются только дыхательные пути) и распространенное, поражающее также кожу (50% случаев), глаза (45% случаев) и периферическую нервную систему (35% случаев) [4].

Хотя этиология ГПА остается в значительной степени неизвестной, считается, что это мультифакторное заболевание, имеющее аутоиммунное происхождение и вызвано событиями окружающей среды на плохо изученном фоне генетической предрасположенности [3;4].

Было обнаружено, что ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody –антинейтрофильные цитоплазматические антитела) очень специфичны для этого заболевания. ANCA реагируют на протеиназу-3 (фермент, преобладающий в нейтрофилах), и способствуют активизации нейтрофилов, что в дальнейшем приводит к формированию некроза. Этот маркер используется в качестве диагностического теста, также как маркер активности заболевания [4].

В феврале 2022 г. Американским колледжем ревматологии/Европейским альянсом ассоциаций ревматологов были опубликованы обновленные критерии классификации гранулематоза с полиангиитом [6].

Заболевание гранулематозом с полиангиитом может быть постепенным или острым; развитие полного спектра проявлений болезни может занять годы. Некоторые больные сначала обращаются с признаками поражения верхних и нижних отделов респираторного тракта, позднее с жалобами, связанными с поражением почек. У других пациентов отмечается относительно острое начало системных проявлений, развивается последовательное поражение нескольких органов и систем [1].

ГПА может поражать любой орган, в том числе и орган зрения. Офтальмологические проявления можно разделить на следующие группы: поражение зрительного нерва, поражения глазницы и придаточного аппарата, поражение сосудов, поражение конъюнктивы. Локализация процесса будет обуславливать клинические проявления [1].

Патология глазницы с соответствующими проявлениями в виде распирающих болей, диплопии, ухудшения зрения, экзофтальма и т.д. у больных с указанным системным васкулитом встречается достаточно

часто (псевдотумор и т.п.) и занимает 1-е или 2-е место по частоте среди всех офтальмологических проявлений. При этом заболевание может дебютировать с дакриoadенита: отек, птоз, более выраженный в наружной трети верхнего века, экзофтальм и др. Чаще имеет место ограниченно-гранулематозный характер поражения глазницы с воспалительной инфильтрацией окружающих тканей, берущей свое начало из околоносовых пазух [1]. Интересно, что объемные образования орбиты наблюдаются чаще при отсутствии поражения легких и почек, а поражение переднего отрезка глаза, напротив – у пациентов с системными вариантами [1]. Нередко отмечается двусторонний характер поражения с вовлечением глазодвигательных мышц. При этом имеет место инфильтративный фиброз глазодвигательных мышц, миозит и васкулит мышечных артериальных ветвей, который, в ряде случаев, может привести к сдавлению зрительного нерва, косоглазию, оптической нейропатии и необратимой потере зрения в 5,3% случаев [1]. Снижение зрительных функций при экзофтальме может быть результатом так называемой экспозиционной кератопатии – патологии роговицы из-за несмыкания век. Экзофтальм на фоне активной иммуносупрессивной терапии уменьшается, но более чем в 40% случаев не исчезает полностью и обладает свойством рецидивировать, оставаясь нередко рефрактерным к терапии [1].

Для индукции ремиссии при ГПА, опасном для жизни или необратимом повреждении органов, используют высокие дозы кортикостероидов с циклофосфамидом или ритуксимабом. Для индукции ремиссии при менее тяжелой форме ГПА применяются кортикостероиды с метотрексатом или ритуксимабом. Для поддержания ремиссии назначается один лишь ритуксимаб или другие препараты, такие как метотрексат, азатиоприн или мофетила микофенолат [5;2].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Б., 75 лет, поступила в ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова с жалобами на отечность правого века, ощущение дискомфорта в правом глазу; периодическую заложенность носа, выделение бесцветных корочек из носовых ходов; боли при движениях в суставах кистей, левом тазобедренном суставе, боли при нагрузке и ограничение движений в правом плечевом суставе.

В 1972 году (в возрасте 24 лет) впервые выявлен гайморит. В последующем рецидивировал гайморит до двух раз в год, неоднократно выполнялась пункция гайморовых пазух. При консультации ЛОР-врача установлен двусторонний хронический полипозный гайморит. В течение длительного времени постоянное ощущение «шума в ухе» слева. В июне 2019 впервые появился отёк правого глаза, увеличение его в размерах, экзофтальм, некоторое снижение зрения. Заподозрено новообразование орбиты, была направлена в г Москву, ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр Глазных Болезней имени Гельмгольца». Выполнена компьютерная томография (КТ) орбит 15.10.19. Заключение - образование правой орбиты, пансинусит (умеренное утолщение слизистой гайморовой пазухи, субтотальное заполнение слизистой правой гайморовой пазухи, умеренное утолщение слизистой решетчатой кости). Ревизия орбиты (транскутанная орбитотомия правой орбиты 18.10.19) выявила плотное (до плотности хряща) неправильной формы с бугристой плотностью образование желто-белого цвета, распространяющееся до вершины орбиты. Образование частично удалено до заднего полюса, при гистологии - гранулематозное воспаление с васкулитом, нельзя исключить гранулематоз с полиангиитом, саркоидоз, IgG 4 - ассоциированное заболевание. При рентгенографии придаточных пазух - хронический двусторонний гайморит, при рентгенографии органов грудной полости патологии не выявлено, МРТ головного мозга, артерий и вен головного мозга от 3.12.19 - признаки очаговых изменений в веществе головного мозга дистрофического характера, глиозные изменения как проявление хронической недостаточности мозгового кровообращения.

В декабре 2019-январе 2020 г при обследовании: ANCA-скрин отриц, СОЭ 14 мм/ч, Hb 117 г/л, СРБ 4,7 мг/л, креатинин 105,0 мкмоль/л. Материал биопсии орбиты пересмотрен в Национальном центре морфологической диагностики. В материале - жировая ткань с выраженным муаровым фиброзом, очаговым гиалинозом, ангиоматозным компонентом. Признаки хронического гранулематозного воспаления с наличием многоядерных гигантских клеток, ассоциированного с мелкими сосудами артериального типа, с выраженным лимфо-плазмноклеточным с примесью эозинофильных лейкоцитов воспалительным инфильтратом; поражение стенок сосудов как интрамуральное, так и периваскулярное, выраженное циркулярное сужение просветов сосудов с резекци-

ей артериального кровотока. Определяются так же признаки венулита. Очаговая лимфофолликулярная гиперплазия. При иммуногистохимическом исследовании - множественные плазматические клетки интенсивно экспрессируют CD 138, большинство их которых экспрессируют IgG4 (более 100 клеток в 1 поле зрения при x400). Заключение: Гистологическая картина и иммунофенотип изменений в мягких тканях орбиты характерны для гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз с полиангиитом) с избытком IgG4- позитивных плазматических клеток.

Рекомендована госпитализация в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ФГБУ «1 МГМУ им. И.М. Сеченова». При компьютерной томографии орбиты справа - мягкотканый субстрат 27×35×25 мм, не дифференцируются глазодвигательные мышцы.

Таким образом, диагноз «гранулематоз с полиангиитом» был подтвержден. Рекомендован прием преднизолона в дозе 30 мг в сутки внутрь - 6 таб\сут. На этом фоне незначительно уменьшился экзофтальм справа. С мая 2020 начато постепенное снижение дозы преднизолона до 3 таб\сут, с 08-2020 г - 2 таб в сутки. Состояние стабильное в течение 2020-2021 гг. С февраля 2022 г отметила усиление отека правой глазницы. Постоянно принимала 2 таблетки преднизолона. В 2022 г консультирована в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца, рекомендовано лечение в прежнем объеме. Доза преднизолона- 10 мг\сут. С 2023 г - ухудшение состояния: усилилась заложенность носа, периодически отмечала отхождение бесцветных корочек из носовых ходов, прогрессирующее снижение зрения правого глаза. В августе 2023 г лечение в НМИЦ им. Гельмгольца, при КТ орбит - инфильтрат правой орбиты (38×51×35мм), век правого глаза, периорбитальной области. Терапия не менялась.

В сентябре 2023 г впервые госпитализирована в ревматологическое отделение Областной клинической больницы.



Фото. (получено письменное разрешение пациентки).

При обследовании имелась клиничко-лабораторная активность болезни, сохранялся экзофтальм, кроме того, отметила появление болей в грудном и поясничном отделах позвоночника. Лабораторно - СРБ 34,6 мг\л; СОЭ 14 мм/ч. При КТ придаточных пазух носа: утолщение слизистой основной и гайморовых

пазух. Инфильтрация правой глазницы. Проптоз справа. КТ ОГК: Очагово-интерстициальные изменения обоих легких. Последствия компрессионного перелома Th12.

При рентгенографии поясничного отдела позвоночника обнаружены признаки остеопороза, кли-

новидная деформация тел Th10-12, L4,5 позвонков (компрессионный перелом Th12).

С учетом очагово-интерстициальных изменений в легких, псевдотумора орбиты, наличия осложнений от длительной терапии глюкокортикоидами начата программная терапия циклофосфамидом в стартовой дозе 800 мг, преднизолон 120 мг внутривенно, в режиме пульс-терапии.

На амбулаторном этапе снижение преднизолона до 7,5 мг в сутки, антиостеопоретическая терапия, ко-тримоксазол 480 мг 2р/сут внутрь. После проведения пульс-терапии амбулаторно - тошнота, боли в желудке в течение 3 суток. В течение 1 месяца состояние стабильное, отметила некоторое уменьшение отечности периорбитальной клетчатки.

В октябре 2023г. повторно выполнена пульс-терапия преднизолоном 125мг, циклофосфамидом 600мг. Несмотря на уменьшенную дозу циклофосфамида отмечала появление тошноты в течение нескольких дней после введения. Доза преднизолона снижена до 5 мг/сут. Состояние стабильное, отечность периорбитальной клетчатки уменьшилась. В ноябре, декабре 2023 г выполнялась пульс-терапия уменьшенной дозой циклофосфамида, на фоне чего отечность периорбитальной клетчатки уменьшилась. Отметила снижение зрения, при осмотре окулиста диагностирована катаракта (на фоне длительного приема глюкокортикоидов).

В январе 2024г при очередной пульс-терапии циклофосфамидом (400 мг №2) через 3-4 дня отметила появление болей в эпигастрии, отсутствие аппетита, слабость в течение около 1 нед, симптомы купировались на фоне приема гастропротекторов, ферментных препаратов. В феврале - замена хрусталика ОД, улучшение зрения правого глаза. Периорбитальный отек не нарастал.

Последняя госпитализация в ревматологическое отделение в начале апреля 2024 г.

Диагноз:

**Осн.** Гранулематоз с полиангиитом, хроническое течение по началу заболевания, ANCA-негативный, ассоциированный с повышенной экспрессией IgG4, А 2ст, с поражением верхних дыхательных путей (хронический двусторонний гайморит), легких (интерстициальное поражение легких), орбиты (псевдоопухоль правой орбиты; экзофтальм, офтальмоплегия правого глаза). Транскутанная орбитотомия правой орбиты 18.10.2019г. Артифакция ОД.

**Осл.** Остеопороз смешанного генеза (постменопаузальный и глюкокортикоидный), тяжелой степени, в стадии переломов. Компрессионные переломы Th10, Th11, Th12, L4, L5 позвонков.

В настоящее время с учетом сохраняющейся активности заболевания, интерстициального поражения легких, жизнеугрожающих проявлений и угрозы потери зрения, недостаточного эффекта циклофосфамида, развития осложнений на фоне длительного использования глюкокортикоидов рекомендовано на-

значение генно-инженерной биологической терапии (ритуксимаб 2 г на курс лечения - 1 раз в 24 недели).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Гранулематоз с полиангиитом – аутоиммунное заболевание с системным характером поражения с вовлечением дыхательных путей, почек, органа зрения и др. В приведенном клиническом наблюдении начало заболевания характеризовалось неспецифическими жалобами со стороны правого глаза в виде появления отечности века, экзофтальма. Данные симптомы не являются очевидными проявлениями ГПА. Обращало на себя внимание поражение придаточных пазух носа, длительное наблюдение ЛОР-врача, неоднократные пункции гайморовых пазух. В дальнейшем присоединилось интерстициальное поражение легких. Наличие псевдотумора орбиты потребовало проведения биопсии, по результатам которой были обнаружены признаки хронического гранулематозного воспаления. Даже после установления диагноза активная терапия не была назначена. Длительное время (более полутора лет) пациентка принимала глюкокортикоиды внутрь в виде монотерапии, без выраженного клинического эффекта. Со временем развились осложнения стероидной терапии в виде компрессионных переломов позвонков, катаракты, потребовавшей оперативного вмешательства. Отмечалась резистентность к активной базисной терапии циклофосфамидом, недостаточный клинический эффект, плохая переносимость препарата. С учетом сохраняющейся активности заболевания, интерстициального поражения легких, жизнеугрожающих проявлений и угрозы потери зрения, неэффективности предшествующей цитостатической терапии, развития осложнений на фоне длительного приема глюкокортикоидов пациентке инициирована генно-инженерная биологическая анти В – клеточная терапия (ритуксимаб 2 г на курс лечения – 1 раз в 24 недели). Наблюдение продолжается. Прогноз остается серьезным ввиду поражения жизненно – важных органов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует сложности первичной диагностики гранулематозного полиангиита в связи с редкой встречаемостью данного заболевания, нетипичной манифестацией в виде офтальмологических проявлений и отрицательных результатов серодиагностики. Длительный воспалительный процесс в ЛОР-органах и присоединение поражения других органов и систем (включая вовлечение в патологический процесс органа зрения) требует исключения системного васкулита, консультацию ревматолога для более раннего установления диагноза, своевременного начала активной терапии, включающей в себя анти В – клеточную терапия, что позволит предотвратить жизнеугрожающие осложнения, потерю зрения.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема,

предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

#### **Источники финансирования**

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Магдеева Н. А., Давлетова Э. М., Чупшева Ю. Л., Шамсиева Д. Ш., Князев А.Б. Сложности диагностики и подбора терапии гранулематоза с полиангиитом с орбитальными проявлениями.

#### **Вклад авторов:**

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Магдеева Н. А.: научное руководство, разработка концепции, редакция и окончательное утверждение статьи

Давлетова Э. М.: опрос и осмотр пациентки, сбор и обработка материала, статистическая обработка

Чупшева Ю. Л.: статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов, редакция статьи

Шамсиева Д. Ш.: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, написание и редакция статьи

Князев А. Б.: редакция и окончательное утверждение статьи

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Бабушкин А.Э., Исрафилова Г.З. Поражение глаз при гранулематозе Вегенера. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;3: 27–32. Обзор. УДК 617.713 DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-27-32>
2. A.E. Babushkin, G.Z. Israfilova. Eye damage in Wegener's granulomatosis. Point of view. East - West. 2023;3: 27–32. Review. UDC 617.713 DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-27-32>
3. Баранова Ю.Р., Романова И.А., Стешенко Р.Н. и др. Гранулематоз Вегенера: трудности диагностики и лечения. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(4):95-100. doi: [10.21886/2712-8156-2023-4-4-95-100](https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-4-95-100).
4. Baranova Y.R., Romanova I.A., Steshenko R.N., Melehina I.F., Nikitina N.M., Karoli N.A. Wegener's granulomatosis: difficulties in diagnosis and treatment. South Russia Journal of Therapeutic Practices. 2023;4(4):95-100. doi: [10.21886/2712-8156-2023-4-4-95-100](https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-4-95-100) [In Russian].
5. Куприянова И.Н., Орлова О.Л., Флягина В.И. Рецидив гранулематоза с полиангиитом после отмены иммуносупрессивной терапии, осложненный стойкой утратой зрения. Русский Медицинский Журнал. 2018;4(1):35-40.
6. Kupriyanova I.N., Orlova O.L., Flyagina V.I. Recurrence of granulomatosis with polyangiitis after discontinuation of immunosuppressive therapy, complicated by persistent loss of vision. Russian Medical Journal. 2018;4(1):35-40 [In Russian].
7. Михайлова А.С., Анаев Э.Х., Белевский А.С., Маянцева Е.В. Гранулематоз с полиангиитом: клинический пример классического течения. Журнал Практическая пульмонология. 2022. doi: [10.24412/2409-6636-2022-12942](https://doi.org/10.24412/2409-6636-2022-12942).
8. Mikhailova A.S., Anaev E.Kh., Belevskiy A.S., Mayantseva E.V. Granulomatosis with Polyangiitis: a Clinical Example of a Classic Course. Journal of Practical Pulmonology. 2022. doi: [10.24412/2409-6636-2022-12942](https://doi.org/10.24412/2409-6636-2022-12942) [In Russian].
9. Michael Walsh, Peter A. Merkel, Chen-Au Peh et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. The New England Journal of Medicine, 2020 Feb. 13;382(7):622-631. PMID: 32053298. PMCID: PMC7325726. doi: [10.1056/NEJMoa1803537](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803537).
10. Robson J.C., Grayson P.C., Ponte C. The DCVAS Investigators, et al. American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. Annals of the Rheumatic Diseases 2022;81:315-320.