

## РЕФРАКТЕРНОЕ ТЕЧЕНИЕ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО СКЛЕРИТА У ПАЦИЕНТА С ГРАНУЛЕМАТОЗОМ И ПОЛИАНГИИТОМ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



**ВЬЮН О.Г.,**

к.м.н., заместитель начальника ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Алтайскому краю», кавалер знака «Отличник здравоохранения», подполковник вн. сл., [caducei\\_22@mail.ru](mailto:caducei_22@mail.ru)



**УРЖУМОВА Т.В.,**

к.м.н., заместитель начальника ревматологического отделения ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России», полковник вн. службы, [tuya088@mail.ru](mailto:tuya088@mail.ru)



**КОНЬКОВ А.В.,**

член-корреспондент АВН России, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», заместитель начальника Управления медицинского обеспечения МВД России (2010–2019 гг.), заслуженный врач Российской Федерации, полковник вн. сл. в отставке, [avkonkov@mail.ru](mailto:avkonkov@mail.ru)

В последние годы многие исследователи обращают внимание на рост удельного веса системных васкулитов в структуре ревматологической патологии [1, 2]. Одним из представителей данной группы заболеваний является гранулематоз с полиангиитом. Это заболевание характеризуется многообразием клинических проявлений, которые могут затруднять проведение дифференциальной диагностики. В настоящей статье авторы представляют случай рефрактерного течения некротизирующего склерита у пациента с гранулематозом и полиангиитом.

**Ключевые слова:** гранулематоз с полиангиитом, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА, ANCA), АНЦА-ассоциированный васкулит, некротизирующий склерит, рефрактерное течение.

### REFRACTORY COURSE OF THE NECROTIZING SCLERITIS IN A PATIENT WITH GRANULOMATOSIS AND POLYANGIITIS. CLINICAL CASE

Vyun O., Urzhumova T., Kon'kov A.

Many researchers note growth of the share of systemic vasculitis in the structure of rheumatological diseases. One of such diseases is granulomatosis with polyangiitis. It is characterized by a variety of clinical manifestations which can make it difficult to obtain differential diagnosis. In this article the authors present a case of refractory course of the necrotizing scleritis in a patient with granulomatosis and polyangiitis.

**Key words:** granulomatosis with polyangiitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), ANCA-associated vasculitis, necrotizing scleritis, refractory course.

## Введение

По литературным данным, гранулематоз с полиангиитом (ГПА) является относительно редким заболеванием с частотой встречаемости 8,5 случая на 1 млн чел., хотя некоторые авторы приводят более высокие показатели [3]. В последние годы отмечен относительный рост данной патологии, при этом ряд исследователей обращают внимание на возможную роль инфекционных факторов, в частности, COVID-19 [4, 5].

В череде многих клинических проявлений данного заболевания обращают на себя внимание различные варианты поражения органа зрения [6]. Офтальмологическая патология, вызванная ГПА, является серьезным вызовом для соответствующих специалистов как в плане дифференциальной диагностики, так и в плане лечения. Несмотря на достаточно большое количество литературных данных о ГПА, сведения о течении заболевания с поражением органа зрения, в частности, некротизирующего склерита (НС), опубликованы в единичных случаях [7].

## Цель исследования

Анализ редкого случая рефрактерного течения НС у пациента с ГПА.

## Материалы и методы

В ходе подготовки статьи использовалась медицинская документация Медико-санитарной части МВД России по Алтайскому краю, Главного клинического госпиталя МВД России и других ЛПУ.

## Клинический пример

Под наблюдением находился мужчина 39 лет с диагностированным ГПА. Одним из симптомов клинической картины был НС. Пациент П. заболел остро в мае 2022 г. В дебюте – повышение температуры тела до 37,5° С, непродуктивный кашель, слабость. Проведена рентгенография 12.05.2022, выставлен диагноз: внебольничная полисегментарная пневмония, ДН 0.

На фоне проводимой терапии (антибактериальная – левофлоксацин, антикоагулянты – ксарелто, ацетилцистеин) наблюдалось ухудшение состояния: повышение температуры тела до 39,0° С, появление одышки и кровохарканья. Пациент П. был госпитализирован в терапевтическое отделение Городской больницы № 4 г. Барнаула с диагнозом двусторонняя полисегментарная пневмония.

Общий анализ крови (ОАК): лейкоцитоз ( $13-19 \times 10^9/\text{л}$ ), токсигенная зернистость нейтрофилов, выраженная воспалительная реакция крови (СОЭ – 60 мм/час, СРБ – 80–210 мг/л, фибриноген – 8 г/л); МСКТ ОГК: двусторонняя полисегментарная пневмония (S 2,3,6,10 справа и S 3,4,5,10 слева).

На фоне проводимой терапии (цефтриаксон+азитромицин со сменой на амоксициллин+левофлоксацин, НПВС) – состояние без положительной динамики, при МСКТ-контроле ОГК выявлены признаки двусторонних воспалительных изменений в легких. Рекомендовано провести дифдиагностику с пролиферативным процессом в легких. Больной П. был переведен в пульмонологическое отделение Краевой клинической больницы (ККБ). Его состояние усугубилось одышкой при незначительной физической нагрузке, кровохарканьем, болями в проекции коренных зубов при жевании, невозможностью сжать зубы из-за болевого синдрома. В крови нарастали лейкоцитоз ( $16,7-21,6 \times 10^9/\text{л}$ , сдвиг лейкоцитарной формулы влево – до 80, токсигенная зернистость нейтрофилов); СОЭ (22–58 мм/час); СРБ (42,9–228,1 мг/л); фибриноген (5,3–6,6 г/л.). Отмечалось повышение уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) до 107 Ед./л. В общем анализе мокроты – дрожжевые грибы. При анализе крови на наличие ДНК (РНК) инфекционных агентов методом ПЦР обнаружена ДНК вируса Эпштейна–Барр. Результатом браш-биопсии при проведении бронхоскопии стал реактивно измененный цилиндрический эпителий с участками гиперплазии. При МСКТ ОГК через две недели (от 27.05.2022) выявлена отрицательная динамика: в прикорневых отделах – множественные перибронхиальные фокусы консолидации размером до 70×60 мм, в плевральных полостях – скопление жидкости шириной до 7 мм, увеличение паратрахеальных и парааортальных узлов до 19 мм. Состояние расценено как двусторонняя полисегментарная пневмония (грибковая диссеминация?), двусторонний гидроторакс, лимфаденопатия средостения. На фоне проводимой терапии (цефоперазон/сульбактам, левофлоксацин, флуконазол, ванкомицин) состояние П. – без существенной динамики. 31.05.2022 была проведена коррекция терапии (замена левофлоксацина на линезолид, добавлены вориконазол, дексаметазон). На фоне коррекции состояние больного

улучшилось: нормализовалась температура тела, уменьшился кашель, прекратилось кровохарканье.

При МСКТ-контроле ОГК от 14.06.2022 была отмечена положительная динамика: произошло обратное развитие двусторонней полисегментарной пневмонии, гидроторакса, лимфаденопатии средостения. Больной П. был выписан с улучшением состояния через 20 дней на поддерживающей глюкокортикостероидной (ГКС) терапии (преднизолон 30 мг/сут.).

После выписки на фоне приема ГКС П. стал отмечать боли в мышцах голеней, прогрессирующую потерю массы тела (более 6 кг, особенно похудели ягодицы и ноги), а впоследствии – симметричные боли в суставах кистей, в стопах, голеностопных и коленных суставах, припухлость в лучезапястных и голеностопных суставах, боли в поясничном отделе позвоночника. Был консультирован ревматологом поликлиники ККБ. При дообследовании обнаружались рентгенологические признаки сакроилеита, увеличение СОЭ. Было рекомендовано дообследование в условиях стационара.

В июле 2022 г. П. госпитализирован в ревматологическое отделение ККБ. ОАК: лейкоциты –  $15,5\text{--}16,8 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 24–27 мм/час.; СРБ – 11 мг/л. Rg суставов кистей и стоп: артроз лучезапястных суставов 1 стадии. МСКТ илеосакральных сочленений: двусторонний сакроилеит 2–3 стадии. По результатам дообследования выставлен диагноз: полиостеоартроз с поражением крупных и мелких суставов, Rg 1, ФН 0. На фоне проводимой терапии (ГКС, НПВС) отмечено незначительное улучшение состояния – уменьшился болевой синдром в суставах. Выписан с улучшением в августе 2022 г. с рекомендациями: преднизолон – 20 мг/сут. с постепенным снижением дозы на 1,25 мг в неделю, хондропротекторы.

В октябре 2022 г. П. впервые отметил покраснение правого глаза и обратился в поликлинику МСЧ к офтальмологу. Диагностирован склерит. На фоне проводимой терапии (корнерегель, НПВС) отмечал значительное улучшение состояния.

В июне 2023 г. П. вновь стал отмечать покраснение правого глаза. Появились заложенность в правом ухе, головные боли в правой височной области, боли в поясничном отделе позвоночника, утренняя скованность.

В июле 2023 г. госпитализирован в ревматологическое отделение. ОАК: L 9,1– $9,3 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 13–23 мм/час., БхАК: СРБ – 7 мг/л. HLA-B27 не выявлен. МСКТ илеосакральных сочленений – двусторонний сакроилеит 2 стадии. Диагноз: спондилоартрит с поражением поясничного отдела позвоночника (дорентгенологическая стадия), двусторонний сакроилеит (2 стадия по МСКТ) с внеосевыми проявлениями (пяточный энтезит), внескелетными проявлениями (рецидивирующий эписклерит OD); низкая активность, HLA-B27 неассоциированный, ФН 1. На фоне проводимой терапии (сульфасалазин, НПВС) отмечал некоторое улучшение: уменьшение покраснения правого глаза, отсутствие скованности и болей в поясничном отделе позвоночника. Выписан с рекомендациями: продолжение базисной терапии – сульфасалазин 2,0 г/сут., длительный прием НПВС.

В августе 2023 г. П. отметил появление изъязвления в правом глазу, обратился к офтальмологу МСЧ. Для исключения системного процесса в сентябре 2023 г. госпитализирован в ревматологическое отделение клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ). В анализах: в общем анализе мочи (ОАМ) впервые обнаружена эритроцитурия – неизменные эритроциты 6–9 в п/зр., БхАК: СРБ – 13,3 мг/л., положительные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) – 6,4.

Учитывая данные анамнеза и результаты дообследования, в соответствии с классификационными критериями (ACR/EULAR 2022), был выставлен диагноз: ГПА с поражением легких (легочный фиброз), нарушение носового дыхания, сенсорная тугоухость, некротизирующий склерит OD, язвенный краевой кератит OD, АНЦА +, умеренная активность BVAS 6. На фоне проводимой терапии (пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом, а также сульфасалазин, левофлоксацин, месна) достигнута положительная динамика – частичная эпителизация зоны дефекта правого глаза, уменьшение болевого синдрома (рис. 1 на с. 57). При выписке рекомендовано продолжить патогенетическую терапию (циклофосфамид) в количестве 5 курсов, ГКС (преднизолон) 30 мг/сут., а также консультация офтальмолога с целью оперативного лечения.

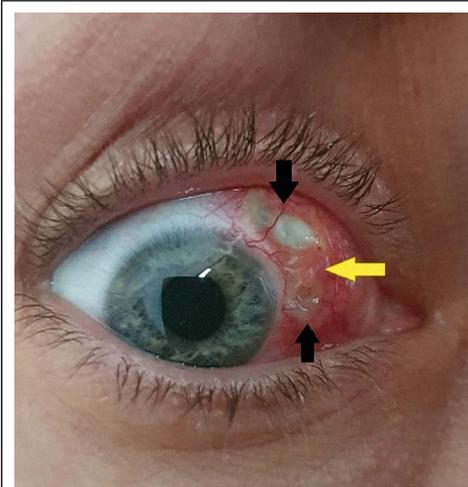


Рис. 1. Черными стрелками указаны изъязвления на склере пациента П. Желтой стрелкой обозначена зона частичной эпителизации между дефектами. Примечание: снимок сделан после инициирующего курса циклофосфамидом.

Впоследствии (с сентября 2023 г. по январь 2024 г.) П. проходил плановое лечение в ревматологическом отделении НИИФКИ для продолжения патогенетической терапии.

В сентябре 2023 г. П. был госпитализирован для планового оперативного лечения в офтальмологическое отделение Городской больницы № 8 г. Барнаула с диагнозом: некротизирующий склерит с перфорацией правого глаза. Выполнено покрытие склеры правого глаза имплантом (BIOPLAST). Несмотря на проведенное оперативное лечение, в начале октября 2023 г. у П. вновь появились изъязвления на правом глазу. Ему выполнены склеропластика с покрытием правого глаза, пластика конъюнктивы правого глаза с использованием слизистой нижней губы.

С конца октября по декабрь 2023 г. больной отмечал некоторое улучшение (уменьшились покраснение правого глаза, светобоязнь), однако в конце декабря состояние вновь ухудшилось: появились изъязвление правого глаза в месте оперативного вмешательства, краевой кератит. В январе 2024 г. ему выполнены очередные склеропластика с покрытием правого глаза и пластика конъюнктивы правого глаза с использованием слизистой нижней губы. Впоследствии, несмотря на проведенный полный курс патогенетической терапии (циклофосфамид, ГКС) в НИИФКИ, вновь случились рецидивы некротизирующего склерита, кератита, и пациент П. был

направлен в ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Минздрава России» (г. Уфа). В феврале 2024 г. ему выполнено оперативное вмешательство в объеме ушивания раны склеры и ретро-склеропломбирования. Больной П. был выписан с улучшением состояния.

Для определения дальнейшей тактики ведения П. получил направление в ревматологическое отделение Главного клинического госпиталя МВД России. С марта по апрель 2024 г. П. находился на стационарном лечении. ОАК: L 11,7–15,3×10<sup>9</sup>/л, СОЭ: 14–26 мм/час. БхАК: СРБ – 4,9 мг/л. АНЦА – 2,4. МСКТ ОГК: умеренно выраженные фиброзные изменения в правом легком. МСКТ орбит: глазные яблоки расположены несимметрично из-за экзофтальма справа, правое глазное яблоко деформировано в верхнемедиальном отделе, стенка неравномерной толщины.

В апреле 2024 г. консультирован ревматологом в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». Диагноз ГПА подтвердился, было рекомендовано проведение анти-В-клеточной терапии ритуксимабом. На фоне проводимой терапии ритуксимабом (инициирующий курс 1000 мг) отмечалась незначительная положительная динамика – уменьшение болевого синдрома в правом глазу. Также консультирован в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России. При осмотре: visus OD 0,02. Рекомендовано продолжение лечения основного заболевания, проведение склеропластики на ОД донорской склерой с паллиативной целью.

С апреля по май 2024 г. П. находился на стационарном лечении во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии Минздрава России, где 26.04.2024 и 08.05.2024 ему были выполнены оперативные вмешательства в следующем объеме: склеропластика ОД + пластика конъюнктивальной полости биоматериалом «Аллоплант», пластика конъюнктивальной полости ОД аутослизистой щеки соответственно.

В настоящее время больной П. продолжает получать анти-В-клеточную терапию (ритуксимаб). Несмотря на проводимое патогенетическое и оперативное лечение, добиться значимого улучшения в офталь-



Рис. 2. Обширный язвенный дефект с явлениями краевого кератита пациента П.: в верхней части дефекта видна пролабирующая через склеру сосудистая оболочка. Состояние – после неоднократной пластики склеры и ретросклеропломбирования.

монологическом статусе не удалось (рис. 2). В то же время аутоиммунный процесс не распространяется на другой глаз, заболевание не прогрессирует.

### Результаты и обсуждение

В целом поражение органа зрения у пациентов с ГПА диагностируется в 50% случаев [8, 9]. При этом частота НС, по некоторым литературным данным, не превышает

### Литература

1. Haynes B.F., Fishman M.L., Fauci A.S. et al. The ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. Fifteen years experience and review of the literature // *Am.J Med.* – 1977; 63(1):131-41. Doi: 10.1016/0002-9343(77)90125-5
2. Mei L., Wang L., Yan H. Updates of ocular involvement in granulomatosis with polyangiitis // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2023; 261(6):1515–1523. Doi: 10.1007/s00417-022-05918-w
3. Mohammad A.J., Jacobsson L.T., Westman K.W. et al. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa // *Rheumatology (Oxford).* – 2009; 48(12):1560–1565. Doi: 10.1093/rheumatology/kep304
4. Nakamura Y., Okumura F., Nihei M. et al. Granulomatosis with Polyangiitis following COVID-19 in an Adolescent // *Intern Med.* – 2023; 62(4):589–593. Doi: 10.2169/internalmedicine.1109-22
5. Selvaraj V., Moustafa A., Dapaah-Afriyie K. et al. COVID-19-induced granulomatosis with polyangiitis // *BMJ Case Rep.* – 2021; 14(3): e242142. Doi: 10.1136/bcr-2021-242142
6. Lee A.F., Wu J.S., Huang D.F. et al. Choroidal involvement in Wegener's granulomatosis: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* – 1998; 61(8):496–499.
7. Измайлова Д.С., Новиков П.И., Груша Ю.О. и др. Частота офтальмологических проявлений гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) и их связь с системной патологией // *Терапевтический архив.* – 2017; 89(5):69–73 Doi: 10.17116/terarkh201789569-73
8. Измайлова Д.С., Абрамова Ю.В., Новиков П.И. и др. Клинические особенности различных проявлений гранулематоза с полиангиитом // *Архив клинической и экспериментальной офтальмологии.* – 2018; 256(9): 1751–1756. Doi: 10.1007/s00417-018-4014-9
9. Груша Ю.О., Измайлова Д.С., Новиков П.И. и др. Офтальмологические проявления гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) // *Терапевтический архив.* – 2015; 87(12): 111–116. Doi: 10.17116/terarkh20158712111-116

5% [7]. Также стоит отметить, что офтальмологическая патология не всегда регистрируется при манифестации ГПА.

В представленном авторами случае ГПА манифестировал с неспецифических симптомов: боли в мышцах, потеря массы тела, суставный синдром. Стертость клинической симптоматики, а также недостаток классификационных критериев при первичном обследовании пациента не позволили заподозрить ГПА.

Определяющим фактором в верификации диагноза ГПА послужила развернутая клиническая картина НС в сочетании с лабораторными данными (положительные АНЦА).

### Заключение

Анализируя представленный клинический случай, важно отметить, что при таком заболевании, как ГПА, не всегда удастся четко вычлнить необходимое количество классификационных критериев для постановки диагноза в момент манифестации. Как видно из вышеизложенного, дифференциально-диагностический поиск при обследовании пациента П. смещался в сторону группы серонегативных спондилоартропатий из-за стертости клинической картины ГПА.

Диагностировать ГПА позволило сопоставление анамнеза с появлением новых симптомов в течении заболевания.