

получавших лечение, при пальпации не отмечалось признаков болезненности вообще, хромота также не отмечалась. У кроликов, не получавших лечение, болевая реакция при пальпаторном исследовании сустава продолжала проявляться, хотя и с существенно меньшей интенсивностью. Также животные начали использовать пораженную конечность для осуществления опорной функции, однако доля ее участия была существенно снижена, т. к. кролики продолжали ее беречь. Обобщенная по группам характеристика двигательной активности животных, отражающая средние значения количества пробежек и пройденную дистанцию, показана в таблице 1.

По результатам, изложенным в таблице 1, была вычислена средняя длина одной пробежки для животных каждой группы. Полученные результаты отражены графически на рисунке 3.

Представленные данные наглядно демонстрируют прогрессирующее улучшение двигательной активности леченных животных по сравнению с группой не получавших лечения. Характерно увеличение не только количества пробежек и преодолеваемой дистанции, но и длины одной пробежки, что говорит о существенном улучшении самочувствия животных.

Выводы

Исследования терапевтического потенциала РФЛП МСА 5–10 мкм, ^{188}Re , выполненные на двух видах лабораторных животных с острым асептическим синовитом коленного сустава, показали эффективность его внутрисуставного введения по критериям снижения болевой чувствительности пораженной конечности у крыс и положительной динамики восстановления двигательной активности у кроликов.

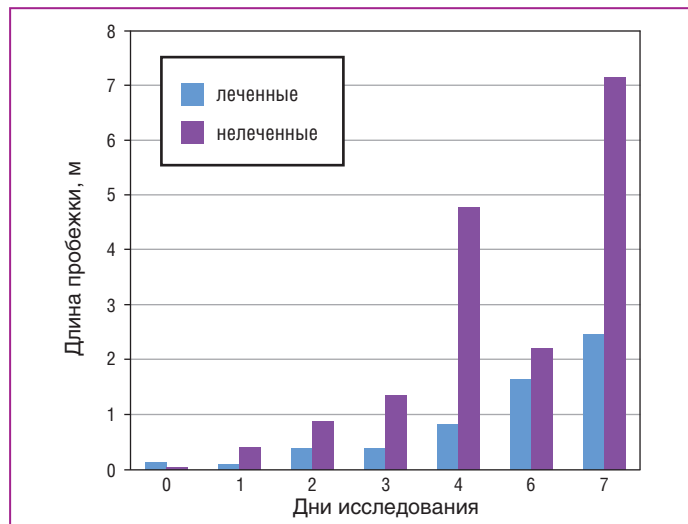


Рис. 3. Динамика изменения средней длины пробежки кроликов с моделью острого синовита после внутрисуставного введения РФЛП

Литература

1. Chinol M., Vallabhajosula S., Goldsmith S.J. et al. Chemistry and biological behavior of Samarium-153 and Rhenium-186-labeled hydroxyapatite particles: potential radiopharmaceuticals for radiation synovectomy // J Nucl Med. 1993. Vol. 34(9). P. 1536–1542.
2. Shortkroff S., Sledge C.B. Radiation synovectomy. In Principles of Nuclear Medicine. 2nd edition/ Edited by Wagner H.N. Jr., Szabo Z., Buchanan J.W. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995. P. 1021–1028.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Рецидив гранулематоза с полиангиитом после отмены иммуносупрессивной терапии, осложненный стойкой утратой зрения

К.м.н. И.Н. Куприянова¹, О.Л. Орлова², В.И. Флягина²

¹ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург
² МБУ «ЦГБ № 2 им. А.А. Миславского», Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) — системный гранулематозно-некротизирующий васкулит сосудов мелкого калибра, с преимущественным поражением верхних дыхательных путей (ВДП), легких и почек, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA). ГПА относят к числу относительно редких болезней. Заболеваемость составляет около 5–10 (8,5) на 100 тыс. населения в год. Средний возраст начала заболевания — 45±1,2 года. Заболевание носит полиорганный характер, имеет многообразную симптоматику. Наряду с типичной триадой при генерализованной форме заболевание может начинаться с локального поражения ВДП и/или органа зрения. Дебютируя с клиники язвенно-некротического ринита, синусита, поражения органа слуха, трахеи, гортани, заболевание может осложниться перфорацией носовой перегородки с формированием седловидной деформации носа, развитием тяжелого деструктивного пансинусита с распространением гранулематозной ткани в орбиту, потерей слуха, стенозом гортани. Для поражения органа зрения (50%) характерно формирование псевдотумора орбиты вследствие образования периорбитальной гранулемы, воспаления сосудистого тракта глаза, что приводит к снижению остроты зрения, а со временем — к стойкой потере зрения. Диагноз ГПА устанавливается на основании критериев Американского колледжа ревматологов для установления формы системного васкулита. Своевременно начатая иммуносупрессивная терапия ГПА (глюкокортикостероиды (ГКС), циклофосфан, азатиоприн, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)) направлена на индукцию ремиссии и ее поддержание, а также на лечение рецидивов. На примере клинического случая представлены клинические особенности и исходы офтальмологических проявлений рецидива ГПА после самостоятельной отмены пациенткой иммуносупрессивной терапии. Освещены вопросы междисциплинарного взаимодействия специалистов.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, ANCA, системный васкулит, псевдотумор орбиты, стойкая потеря зрения.

Для цитирования: Куприянова И.Н., Орлова О.Л., Флягина В.И. Рецидив гранулематоза с полиангиитом после отмены иммуносупрессивной терапии, осложненный стойкой утратой зрения // PMЖ. 2018. № 4(1). С. 35–40.

ABSTRACT

Recurrence of granulomatous polyangiitis, complicated by a persistent loss of vision, after withdrawal of immunosuppressive therapy

Kupriyanova I.N.¹, Orlova O.L.², Flyagina V.I.²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg

² Central City Hospital №2 named after A.A. Mislavsky

Granulomatous polyangiitis (GPA) is a systemic granulomatous necrotic vasculitis of small vessels, with the predominant involvement of the upper respiratory tract, lungs and kidneys associated with antineutrophilous cytoplasmic antibodies (ANCA). GPA is considered to be a relatively rare disease. The incidence rate is about 5-10 (8.5) per 100 000 population per year. The average age of onset of the disease is 45 + 1.2 years. The disease has a multi-organ character, it has a variety of symptoms. Along with a typical triad in a generalized form, the disease can begin with a local lesion of upper respiratory tract and /or a vision organ. Debuting with the clinic of ulcerative necrotic rhinitis, sinusitis, lesion of the ear, trachea, larynx, the disease can be complicated with the perforation of the nasal septum with the saddle nose deformity, the development of severe destructive pansinusitis with the spread of granulomatous tissue into orbit, loss of hearing, stenosis of the larynx. The lesion of the organ of vision (50%) is often caused by the pseudotumor of the orbit due to the formation of periorbital granuloma, inflammation of the vascular tract of the eye, which leads to a decrease in visual acuity, and eventually to a persistent loss of vision. GPA diagnosing is based on the criteria of the American College of Rheumatology for establishing the form of systemic vasculitis. Timely initiated immunosuppressive GPA therapy (glucocorticosteroids (GCS), cyclophosphamide, azathioprine, genetically engineered biological preparations (GEBP) is aimed at the induction of remission and its maintenance, as well as the treatment of recurrence. On the example of the clinical case, clinical features and outcomes of ophthalmic manifestations of recurrence of granulomatous polyangiitis after the patient's self-withdrawal of the immunosuppressive therapy are presented. Questions of interdisciplinary interaction of experts are covered.

Key words: granulomatous polyangiitis, ANCA, systemic vasculitis, pseudotumor of the orbit, persistent loss of vision.

For citation: Kupriyanova I.N., Orlova O.L., Flyagina V.I. Recurrence of granulomatous polyangiitis, complicated by a persistent loss of vision, after withdrawal of immunosuppressive therapy // RMJ. 2018. № 4(1). P. 35–40.

ВВЕДЕНИЕ

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) — системный гранулематозно-некротизирующий васкулит сосудов мелкого калибра, с преимущественным поражением верхних дыхательных путей (ВДП), легких и почек, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) [1, 2]. ГПА относят к числу относительно редких болезней. Заболеваемость составляет около 5–10 (8,5) на 100 тыс. населения в год, однако в последнее время в Северной Европе отмечена тенденция к увеличению распространенности ГПА. Болезнь может возникнуть в любом возрасте, несколько чаще — у мужчин (в 64% случаев). Средний возраст начала заболевания — 45+1,2 года. В Российской Федерации распространенность ГПА не установлена, в литературе имеются описания клинических случаев. Заболевание носит полиорганный характер, имеет многообразную симптоматику. Из-за анатомо-топографической близости придаточных пазух носа с орбитой, органами черепа при ГПА может появиться клиника, характерная для поражения орбиты. Сходную клиническую картину могут иметь различные по этиологии и патогенезу заболевания орбиты: воспалительные, сосудистые, опухолевые, метастатические, псевдотумор и опухолеподобные, эндокринные оптальмопатии, атрофии/дистрофии и аномалии развития орбиты. Любая патология орбиты не только угрожает утратой функции глаза, но и опасна для жизни больного из-за прогрессирования процесса [3, 4]. Большую роль играет своевременная диагностика гранулематозных за-

болеваний орбиты (саркоидоз, гранулематоз с полиангиитом, ранее называвшийся гранулематозом Вегенера), т. к. они могут протекать с клиникой псевдотумора орбиты (ПТО) [5]. Морфологически при данном ANCA-васкулите одновременно возникают разной степени выраженности и некротизирующее воспаление, преимущественно в сосудах мелкого калибра (чаще почек), и формирование гигантоклеточных некротизирующих гранулем, преимущественно в органах респираторного тракта [6, 7].

ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ

Различают три клинических формы ГПА. При локальной форме поражаются ВДП и/или орган зрения. Для ограниченной формы характерно поражение верхних и нижних дыхательных путей. При генерализованной форме типична триада поражений ВДП, легких и почек [1, 2], но может развиваться и полиорганный патология (суставной синдром, миалгии, лихорадка, похудание, головные боли, поражение кожи, сердечно-сосудистой и нервной систем) [1, 7, 9]. Характерны изменения лабораторных показателей: нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), повышение уровня С-реактивного белка (СРБ). Такое клиническое многообразие форм ГПА может затруднять своевременную диагностику и дифференциальную диагностику сопутствующих осложнений [10]. Диагноз выставляется на основании критериев Американского колледжа ревматологов для установления формы системного васкулита. Для ГПА необходимо наличие

у больного 2-х признаков из 4-х: воспаление носа и полости рта (язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа); изменения в легких при рентгенологическом исследовании (узелки, инфильтраты или полости в легких); микрогематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи; гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве при гистологическом исследовании [2, 6]. Наличие ANCA (антинейтрофильных цитоплазматических антител) к протеиназе-3 имеет специфичность для ГПА в 88–100% случаев. Чувствительность зависит от активности, распространенности патологического процесса, формы заболевания (чаще повышается при генерализованной форме). Снижение титра ANCA свидетельствует о ремиссии, а повышение — о рецидиве заболевания [2, 7].

Поражение органа зрения при ГПА

При ГПА поражение органа зрения встречается у 28–87% больных [2, 6]. Заболевание может манифестировать с клиники патологии орбиты от 8–16% до 86% случаев [11–13]. Офтальмологические проявления ГПА можно разделить на несколько групп:

1. Поражение глазницы и придаточного аппарата: диффузная инфильтрация орбиты, гранулемы, дакриоденит с выраженной воспалительной инфильтрацией окружающих тканей, в т. ч. глазодвигательных мышц, псевдотумор орбиты, деструкция костных стенок глазницы (по данным компьютерной томографии — КТ).
2. Поражение конъюнктивы и фиброзной оболочки глазного яблока: субконъюнктивальные геморрагии, конъюнктивит, хемоз конъюнктивы, эписклерит, некротический склерит, склеромаляция с перфорацией, передний увеит, кератит при синдроме «сухого глаза», кератопатия при экзофтальме, периферическая язва роговицы, центральная язва роговицы, перфорация роговицы.
3. Поражение зрительного нерва в результате компрессии воспаленными тканями глазницы, ишемии; атрофия зрительного нерва, неврит п. opticus, отек диска зрительного нерва (ДЗН), передняя ишемическая нейрорпатия.
4. Поражение сосудов и других структур: экссудативная отслойка, тромбоз артерии сетчатки, окклюзия сосудов, обструкция носослезного протока, флегмона слезного мешка, мукоцеле слезного мешка, птоз [6, 12, 15–18].

По мнению Е.А. Егорова, патогенез заболеваний при ГПА носит иммунокомплексный характер [14]. В систематизированном обзоре Н.А. Ермакова уделила особое внимание своевременной диагностике и лечению увеитов при ГПА [18]. Офтальмологические проявления при ГПА могут приводить к слепоте от 8–10% до 20% больных, вплоть до энцефалоэноуклеации [11, 12, 15–17, 19]. Своевременно начатая иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероиды (ГКС), циклофосфан, азатиоприн, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)) направлена на индукцию ремиссии и ее поддержание, а также на лечение рецидивов [4, 5]. Интересен российский опыт успешного применения 2-х ГИБП (анти-В-клеточная терапия ритуксимабом и антагонистом ИЛ-6 тоцилизумабом) в лечении генерализованной формы ГПА с поздним дебютом [20].

Локальные формы ГПА являются сложными для диагностики, т. к. протекают с поражением органа зрения по типу псевдотумора орбиты (ПТО) [5, 11]. В 1960 г. J. Faulds

и A. Wear впервые описали у 35-летней женщины внезапно появившиеся признаки прогрессирующей опухоли орбиты. Диагноз гранулематоза Вегенера был поставлен только после того, как у больной развились лихорадка, пневмония, нефрит, отмечались признаки поражения селезенки, потеря веса тела; васкулит был подтвержден морфологически. Случай закончился летальным исходом через 2 года от момента появления орбитальных симптомов [21].

В современной литературе имеются описания клинических случаев ГПА с клиникой ПТО. H. Chirapapaisan et al. на основании 10-летнего анализа клинических особенностей поражения орбиты при ГПА у 49 больных (62 глаза у 24 мужчин и 25 женщин) показал, что заболевание развивалось в возрасте 43,75 года. Процесс протекал по типу ПТО и в 73,5% случаев был односторонним. Клинические признаки включали: экзофтальм (79,6%), ограничение движения глаз (61,2%), боль (51%), отек век (44,9%), птоз (24,5%) и хемоз (18,4%). Большинство пациентов (81,6%) дали положительную динамику на терапию ГКС: у 83,3% наступило улучшение остроты зрения в среднем за 10,3 дня; у 80% глазная моторика восстановилась в среднем за 17,8 дня после начала терапии [22].

Интересен случай развития ГПА у 81-летней японки, когда у нее наступила двусторонняя потеря слуха, затем в течение 1 года развился гломерулонефрит. По данным нефробиопсии был установлен ГПА, ANCA-положительный. Терапия ГКС привела к серологической и клинической ремиссии. Через 4 года произошел рецидив заболевания, который проявил себя клиникой ПТО (снижение остроты зрения, экзофтальм, изменения на КТ орбиты правого глаза). При нормальных значениях титра ANCA результаты нефробиопсии и биопсийного материала из псевдоопухли орбиты свидетельствовали об активном воспалении вокруг артерии средних размеров. Таким образом, серологическим маркером рецидива ГПА, ANCA-негативного, у данной больной было лишь повышение уровня СРБ. Терапия преднизолоном в течение 2 нед. привела к полному восстановлению остроты зрения и двигательной функции правого глаза [23].

J. Kaufmann et al. описали у 60-летней пациентки атипичную форму ГПА, подтвержденную морфологически. Заболевание протекало с клиникой двусторонней ретроорбитальной псевдоопухли и полинейропатии. Активность болезни выражалась в повышении СОЭ (более 100 мм/ч), уровня СРБ (223 мг/л), наличии антинуклеарных антител (в титре 1:80) и сANCA (в титре 100 ед/мл). Клинико-лабораторная ремиссия была достигнута на терапии метилпреднизолоном в дозе 1 г с постепенным снижением дозы и азатиоприном (150 мг/сут) [24]. В другом клиническом случае у 80-летней пациентки с ГПА, ANCA-негативным, с седловидной деформацией носа (без клиники синусита), хроническим средним отитом, поражением легких, почек развились лихорадка, двусторонний экзофтальм и боль в глазах. При сцинтиграфии с ⁶⁷Ga было выявлено интенсивное двустороннее поглощение изотопа в тканях орбит, что позволило установить ПТО. Иммуносупрессивная пульс-терапия преднизолоном и циклофосфамидом позволила добиться клинической ремиссии [25].

В ряде случаев описаны рефрактерные к иммуносупрессивной терапии формы ГПА с поражением орбиты [26]. По данным гистологического исследования у таких пациентов был выражен фиброз с накоплением преимущественно коллагена III типа и персистенцией гранулематозного

воспаления и продуктивно-деструктивного васкулита [27]. Поскольку ГПА — заболевание, представляющее угрозу для жизни пациента, необходимо знать его клинические симптомы с целью ранней диагностики и своевременного назначения лечения во избежание прогрессирования болезни и возникновения летальных исходов. Для постановки диагноза должны привлекаться врачи следующих специальностей: терапевт, ревматолог, офтальмолог, отоларинголог, невролог и нейрохирург, эндокринолог и др. [28].

На примере клинического случая представлены клинические особенности и исходы офтальмологических проявлений рецидива ГПА после самостоятельной отмены пациенткой иммуносупрессивной терапии. Освещены вопросы междисциплинарного взаимодействия специалистов.

Клинический случай

Пациентка К., 34 года, в январе 2017 г. находилась на лечении в офтальмологическом отделении МБУ «ЦГБ № 2 им. А.А. Миславского». При поступлении предъявляла жалобы на отсутствие зрения на левом глазу (видит только приближенный к глазу свет), ощущение чувства сухости в носу, эпизоды кровавых выделений из носа в виде «корочек». Из анамнеза известно, что в декабре 2005 г. лечилась у ЛОР-врача по поводу острого левостороннего гайморита с положительным эффектом. В марте 2006 г. стали беспокоить заложенность носа, кровавистые выделения в виде «корочек», слезотечение, лихорадка до фебрильных цифр. При риноскопии ЛОР-врачом выявлены язвенно-некротический ринит, синусит; по результатам КТ придаточных пазух носа — признаки фронтита, синусита. Проведена биопсия слизистой пазух носа: обнаружена гранулематозная воспалительная инфильтрация с очагами некроза. Пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение, где в результате комплексного обследования был установлен диагноз: гранулематоз Вегенера с поражением ВДП, активность 3 степени, ANCA-позитивный. В общем анализе крови СОЭ — 45 мм/ч; ANCA к протеиназе в сыворотке крови в титре 1:50. Проводилась пульс-терапия: преднизолон 1000 мг и циклофосфан 1000 мг внутривенно № 3, далее преднизолон по 50 мг/сут внутрь. Через 9 мес. терапии достигнута ремиссия, была переведена на поддерживающую терапию метипредом 8 мг/сут.

С 2012 г. к ревматологу больная не обращалась, самостоятельно отменила метипред ввиду хорошего самочувствия и набора массы тела более 17 кг. Периодически отмечала эпизоды выделений из носа, которым не придавала значения. В сентябре 2016 г. ее начали беспокоить головные боли, выделения из носа слизисто-гнойного характера, слезотечение, слабость. 29.09.2016 г. обратилась к участковому врачу. При обследовании в анализе крови СОЭ — 35 мм/ч, СРБ — 43 мг/л.

Госпитализирована 01.10.2016 г. в ревматологическое отделение по поводу рецидива гранулематоза с полиангиитом, ANCA-негативного, с поражением ВДП, активность 3 ст. В общем анализе крови СОЭ — 55 мм/ч; ANCA отсутствуют. По результатам КТ пазух носа от 04.10.2016 г.: полость левого верхнечелюстного синуса уменьшена в объеме в 2 раза; стенки утолщены, склерозированы. Медиальная стенка и левые носовые раковины отсутствуют. Утолщена пристеночная слизистая. Содержимое тотально выполняет просвет левых ячеек решетчатой кости (с локальной деструкцией медиальной стенки левой орбиты с незначительным пролабиранием в полость орбит), левую каме-

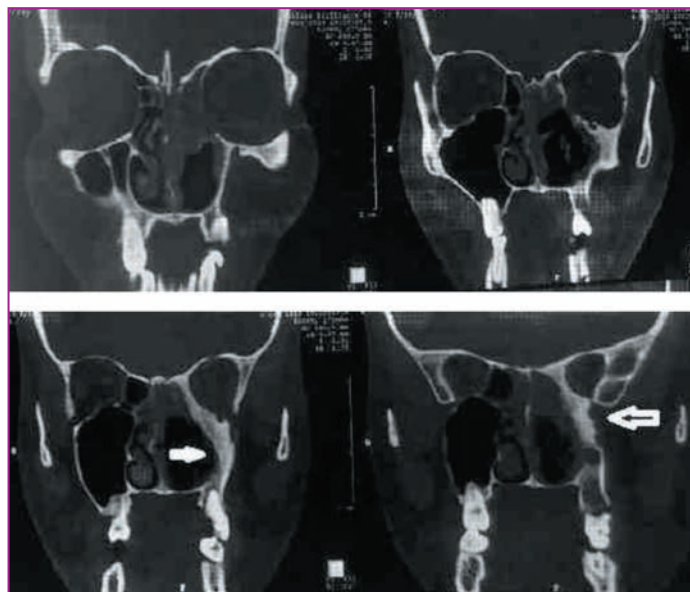


Рис. 1. Компьютерная томограмма больной К., 34 года., от 04.10.2016 г. Содержимое в левой камере фронтального синуса, левых отделах решетчатой кости и основном синусе. Локальная деструкция медиальной стенки левой орбиты. Ремодуляция левого верхнечелюстного синуса с реактивным склерозом костных стенок (обозначено стрелками)

ру фронтального и основного синуса. Утолщена слизистая носовой перегородки. Справа придаточные синусы носа пневматизированы, костные стенки не изменены (рис. 1). В ревматологическом отделении проведено лечение (преднизолон 30 мг/сут с переходом на 10 мг/сут, азатиоприн 100 мг/сут), наступил регресс клинико-лабораторной активности. Выписана на поддерживающей терапии (метипред 12 мг/сут, азатиоприн 100 мг/сут).

С 16.12.2016 г. пациентку начали беспокоить интенсивные боли в затылочной, височной, лобной областях, чувство распирания в голове, периодически рвота на высоте головной боли, не приносящая облегчения. Обратилась к ревматологу по месту жительства, который увеличил дозу метипреда до 16 мг/сут. Обследования, в т. ч. осмотр офтальмолога (с учетом изменений КТ от октября 2016 г.), не назначил. На фоне усиления терапии 20.12.2016 г. пациентка заметила разные размеры зрачков (увеличение правого, уменьшение левого), двоение в глазах. Обратилась за помощью к неврологу по месту жительства. Для исключения опухоли головного мозга 26.12.2016 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга — патологии не выявлено. Рекомендован повторный осмотр. К офтальмологу не была направлена. Назначенная неврологом терапия (альфа-дигидроэргокриптин мезилат, кофеин и бетагистин дигидрохлорид) была без эффекта.

04.01.2017 г. у пациентки значительно снизилось зрение (центральное «пятно», периферическое зрение сохранено), появилась боль за левым глазом. Обратилась к окулисту 09.01.2017 г., неотложно госпитализирована в офтальмологическое отделение с диагнозом: ретробульбарный неврит левого глаза неясной этиологии. Опухоль левой орбиты? Сопутствующий диагноз: гранулематоз с полиангиитом с поражением ВДП.

При поступлении *офтальмологический статус*: острота зрения на правом глазу (VOD) составляла 0,09 с -5,5 дптр = 1,0; на левом глазу (VOS) — отсутствие пред-

метного зрения, глаз различает свет с носовой стороны. Правый глаз спокоен, движение глазных яблок в полном объеме, передний отрезок не изменен, оптические среды прозрачны, глазное дно: ДЗН бледно-розовый, контуры четкие, узкий миопической конус, ход и калибр сосудов не изменены, очаговых изменений нет. Левый глаз — экзофтальм 2 мм, легкое ограничение подвижности глазного яблока вверх и кнаружи, отсутствие прямой и содружественной реакции на свет, оптические среды прозрачны. Глазное дно: ДЗН обычной окраски с секторальной атрофией нижне-височного сегмента, легкая пастозность с носовой стороны, артерии сужены, вены полнокровны, макулярная и периферические области — без видимых очаговых изменений. Внутриглазное давление методом Маклакова — 19/19 мм рт. ст. Поле зрения: правого глаза — в норме, левого — выполнить не удалось.

При подозрении на опухоль орбиты была консультирована неврологом, который не выявил неврологических расстройств.

В связи с развившимся экзофтальмом исключалась патология щитовидной железы. Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы: диффузные изменения паренхимы железы. Определен уровень тиреоидных гормонов: ТТГ — 5,99 мкМЕ/мл (норма — 0,35–4,5 мкМЕ/мл), Т4 — 12,47 пмоль/л (норма — 9–19,7 пмоль/л). Заключение эндокринолога: субклинический гипотиреоз.

Осмотр ЛОР-врачом: атрофический ринит. Деструкция носовой перегородки, смещена влево. Деструкция медиальной стенки орбиты слева (на основании КТ пазух от 04.10.2016 г.).

Осмотр терапевтом: жалобы на периодические выделения из носа, головные боли диффузного характера.

Больная на базисной терапии: метипред 16 мг/сут, азатиоприн 100 мг/сут.

Состояние средней тяжести. «Кушингоидное» лицо. Экзофтальм слева. Множественные стрии на теле. Дыхание везикулярное, ЧД — 18 в мин. Сатурация O₂ — 98%. Границы сердца — в пределах возрастной нормы. Тоны ритмичны, приглушены. Частота сердечных сокращений — 68 в мин. Артериальное давление — 120/80 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень — размеры по Курлову 10×9×8 см. Селезенка не пальпируется, 7×5 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. В общем анализе крови: лейкоциты — 16,33×10⁹/л, нейтрофилы — 84%, СОЭ — 23 мм/ч, СРБ — 18 мкмоль/л. Диагноз: гранулематоз с полиангиитом с поражением ВДП, органа зрения (ринит, синусит в анамнезе, деструкция медиальной стенки орбиты слева, возможно, гранулемой, экзофтальм слева), обострение умеренное, активность 2. Рекомендована консультация ревматолога для решения вопроса о госпитализации в ревматологическое отделение.

В офтальмологическом отделении проведено лечение: пульс-терапия дексаметазоном 64 мг 3 дня, фуросемид 20 мг в/м № 3, витамин В₆ 2,0 в/м № 10. На 3-й день лечения отмечена положительная динамика: купированы боль в глазу, головные боли. Однако предметное зрение отсутствовало, изменения на глазном дне сохранялись. Офтальмолог добавил к терапии азитромицин по 500 мг внутрь 3 дня, парабульбарно — дексаметазон по 1,0 мл № 5, под кожу виска — прозерин 0,05% № 5, в/в винпоцетин 4,0 мл № 5. На 7-е сут лечения в офтальмологическом отделении: острота зрения на левом глазу — в виде не-

уверенной проекции света. Левый глаз (OS) — экзофтальм увеличен до 4 мм, ограничение подвижности кверху и кнаружи, репозиция глазного яблока затруднена, мидриаз, отсутствие реакции на свет. Глазное дно: ДЗН бледно-розовый, с выраженной деколорацией височного сегмента, легкая пастозность носового края, артерии сужены, вены расширены, сосуды извиты. В общем анализе крови нормализация СОЭ до 12 мм/ч.

Данные КТ пазух носа от 04.10.2016 г. были повторно проанализированы нейроофтальмологом, который по наличию деструкции медиальной стенки левой орбиты предположил наличие гранулематозного процесса, приведшего к сдавлению зрительного нерва на уровне орбиты зрительной воронки. Окончательный диагноз офтальмолога: псевдоопухоль орбиты (гранулема), прорастающая в орбиту из решетчатого лабиринта, частичная атрофия зрительного нерва левого глаза. Гранулематоз с полиангиитом с поражением ВДП, органа зрения, обострение, активность 2.

Пациентка была переведена в ревматологическое отделение, где проходила лечение с 20.01 по 07.02.2017 г. В результате обследования в общем анализе крови: лейкоциты — 19,6×10⁹/л, СОЭ — 12 мм/ч, СРБ — 17,6 мкмоль/л. 30.01.2017 г. сделана КТ придаточных пазух носа: правая верхнечелюстная, основные, правые решетчатые пазухи пневматизированы. В левой основной и лобной пазухах полиповидное утолщение слизистой. Медиальная стенка левой гайморовой пазухи и левые носовые раковины отсутствуют. Остальные стенки левой гайморовой пазухи склерозированы, слизистая утолщена. Определяется деструкция медиальной стенки орбиты с пролабированием содержимого до 2,3 мм (показано стрелками на рисунке 2).

На основании результатов обследования был выставлен клинический диагноз: гранулематоз с полиангиитом, с вовлечением ВДП (ринит, синусит в анамнезе), органа зрения (гранулема орбиты слева, осложненная слепотой). Умеренное обострение. Степень активности 2. Атрофический ринит. Деструкция медиальной стенки левой орбиты. Частичная атрофия зрительного нерва слева. Проведено два сеанса пульс-терапии циклофосфаном 800 мг в/в, преднизолон 50 мг/сут *per os*, омега-3 10 мг 2 р./сут *per os*.

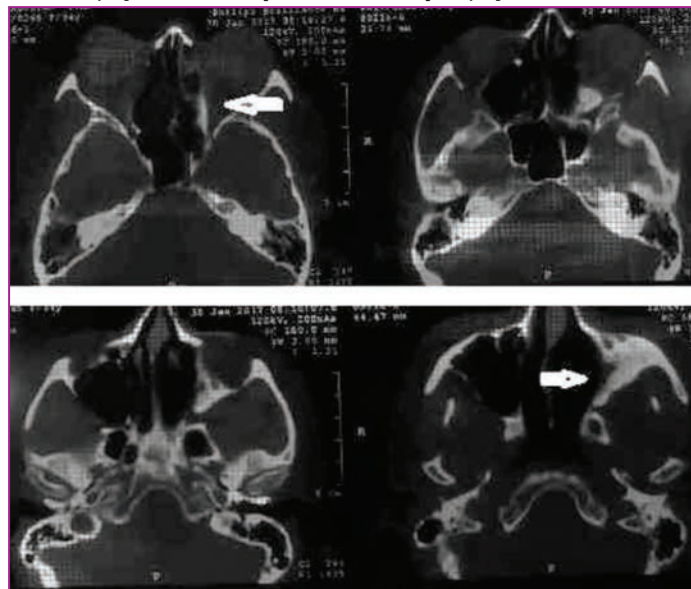


Рис. 2. Рентгеновская КТ придаточных пазух носа больной К., 34 года, от 30.01.2017 г.

Пациентка была выписана под наблюдение врача-ревматолога и офтальмолога по месту жительства с положительной клинической (уменьшение экзофтальма) и лабораторной динамикой (снижение СОЭ до 3 мм/ч). Рекомендовано поэтапное снижение дозы преднизолона по 2,5 мг в 3 дня до достижения 20 мг/сут, курсы циклофосфана в режиме пульс-терапии с интервалом в 3 нед. в течение 6 мес.; препараты кальция с витамином D. Снижение дозировки преднизолона ниже 20 мг дважды (конец апреля 2017 г.) вызывало появление упорных головных болей, поэтому в настоящий момент принимает преднизолон 20 мг/сут. Ежемесячно наблюдается ревматологом и офтальмологом. Зрение на левом глазу полностью отсутствует.

Обсуждение

При локальной форме ГПА поражаются ВДП: язвенно-некротический ринит, синусит, ларингит, реже отмечается поражение органа слуха, трахеи, гортани. Это приводит к осложнениям: перфорации носовой перегородки и формированию седловидной деформации носа, тяжелому деструктивному пансинуситу с распространением гранулематозной ткани в орбиту, потере слуха, стенозу гортани.

У данной больной в 2005 г. заболевание началось с клиники ринита, синусита, по поводу которого получала традиционное лечение у ЛОР-врача. Упорное, рецидивирующее течение риносинусита в течение 5 мес., наличие язвенно-некротического процесса при риноскопии явились поводом для биопсии пазух, где была выявлена гранулематозная воспалительная инфильтрация с очагами некроза. Таким образом, ревматологом в 2006 г. впервые была установлена локальная форма ГПА (раннее название — гранулематоз Вегенера) с поражением верхних дыхательных путей, активность 3 степени, ANCA-позитивный. Агрессивная иммуносупрессивная терапия (пульс-терапия: преднизолон 1000 мг и циклофосфан 1000 мг № 3, далее преднизолон 50 мг/сут внутрь) позволила достичь клинико-лабораторной ремиссии через 9 мес. от начала лечения, перевести пациентку на поддерживающую терапию метилпреднизолоном 8 мг/сут, которую она получала 6 лет. С 2012 г. по октябрь 2016 г. пациентка не принимала метилпреднизолон, что привело к прогрессированию заболевания. Рецидив ГПА проявил себя клиникой ринита, синусита, ускорением СОЭ до 55 мм/ч. Для рецидива типично повышение титра ANCA [2, 7]. В данном случае серологическими признаками рецидива было повышение СРБ — 40,43 мкмоль/л при нормальных значениях ANCA (титр менее 1:40). Лечилась в октябре 2016 г. в ревматологическом отделении с диагнозом: гранулематоз с полиангиитом, с поражением ВДП, активность 3 степени, ANCA-негативный. При таком течении воспалительного процесса с длительным перерывом в базисной терапии можно было ожидать деструкции костных и хрящевых структур носа с формированием седловидной деформации, однако ЛОР-врачом выявлены атрофический ринит и искривление носовой перегородки. По результатам КТ пазух носа от 04.10.2016 г. были признаки локальной деструкции медиальной стенки левой орбиты, что свидетельствует о прогрессировании болезни и вовлечении органа зрения (орбиты) в патологический процесс. Поэтому необходима была консультация офтальмолога. Регресс клинико-лабораторной активности был достигнут на терапии преднизолоном 30 мг/сут, азатиоприном 100 мг/сут. Выписана на поддерживающей терапии метилпреднизолоном 12 мг/сут. В ближайший месяц после выписки из рев-

матологического отделения возобновились явления ринита, синусита, появилась упорная головная боль, потребовавшие увеличения ревматологом дозы метилпреднизолона до 16 мг/сут. Прогрессирующая диффузная головная боль заставила больную обратиться к неврологу, который после обследования и по заключению МРТ головного мозга исключил неврологическое заболевание, назначил «сосудистую» терапию, которая была без эффекта. Наличие клиники ГПА с учетом анамнеза пациентки требовало от невролога своевременного направления ее к ревматологу и офтальмологу для решения вопроса о дальнейшей лечебной тактике в связи с прогрессированием ГПА. Однако этого не было сделано. Внезапно развившийся односторонний экзофтальм, упорная головная боль, не купируемая метилпреднизолоном и азатиоприном, резкое снижение зрения левого глаза при наличии деструкции медиальной стенки левой орбиты заставили обратиться за помощью к офтальмологу. Возникла необходимость исключать опухоль мозга, воспалительные процессы в орбите, эндокринную офтальмопатию. Положительная динамика от пульс-терапии цитостатическими препаратами, пересмотр данных КТ орбиты позволили офтальмологу предположить наличие гранулемы в орбите при ГПА, которая привела к деструкции костей пазух носа и стенки орбиты, сдавлению зрительного нерва на уровне зрительной воронки с формированием слепоты. Прогрессирование и рецидив заболевания протекали на фоне сероконверсии аутоиммунного процесса — при нормальных титрах ANCA. Активность васкулита выражалась в умеренном лейкоцитозе, увеличении СОЭ до 23 мм/ч и уровня СРБ до 18 мкмоль/л. Повторное через 3 мес. лечение в ревматологическом отделении с изменением схемы терапии (пульс-терапия: циклофосфан 800 мг в/в, преднизолон 50 мг/сут *per os*) привело к уменьшению активности воспалительного процесса, исчезновению экзофтальма. Однако на левом глазу зрение полностью потеряно, что связано с поздней диагностикой патологии орбиты.

Таким образом, обследование и лечение пациентов с ГПА должны проводиться врачами-ревматологами с привлечением терапевта, офтальмолога, ЛОР-врача, невролога и их тесным взаимодействием. Пациентам необходимо разъяснять необходимость постоянного приема иммуносупрессивных препаратов для достижения ремиссии заболевания и поддержания качества жизни.

Литература

1. Насонов Е.Л. Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Nasonov E.L. Rheumatology: clinical recommendations. M.: GEOTAR-Media, 2010. 752 p. (in Russian)].
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов. М., 2013. 27 с. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic vasculitis. M., 2013. 27 p. (in Russian)].
3. Бровкина А.Ф. Болезни орбиты: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 256 с. [Brovkina A.F. Diseases of the orbit: a guide for doctors. M.: Medical Information Agency, 2008. 256 p. (in Russian)].
4. Терентьева Л.С., Соколов В.Н., Лезега С.Г. Псевдоопухоль орбиты воспалительного характера и лучевая диагностика опухолевых и псевдоопухолевых заболеваний орбиты // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16. № 3. Ч. 2 (63). С. 140–144 [Terentyeva L., Sokolov V.N., Legeza S.G. Pseudotumor of the inflammatory orbit and radiation diagnosis of tumor and pseudotumoral diseases of the orbit // Tavrichesky mediko-biologicheskyy vestnik. 2013. Vol. 16. № 3. P. 2 (63). P. 140–144 (in Russian)].
5. Rosenbaum J.T., Choi D., Wilson D. et al. Orbital pseudotumor can be a localized form of granulomatosis with polyangiitis as revealed by gene expression profiling // Exp. Mol. Pathol. 2015. Vol. 99(2). P. 271–278.
6. Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology. Criteria for the classification of Wegener's granulomatosis // Arthritis. Rheum. 1990. Vol. 33. P. 1101–1107.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>