

*На правах рукописи*

**Абрамова Юлия Вадимовна**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ  
ЛЕЧЕНИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ  
ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ**

14.01.07 – глазные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Груша Ярослав Олегович**

**Официальные оппоненты:**

**Гришина Елена Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского», ведущий научный сотрудник офтальмологического отделения.

**Киселева Татьяна Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, начальник отдела ультразвуковых исследований.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится 16 октября 2017 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней» по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, Б

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте [www.niigb.ru](http://www.niigb.ru).  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Иванов М.Н.**

## Общая характеристика работы

**Актуальность темы и степень ее разработанности.** Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), ранее известный как гранулематоз Вегенера, остается одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных системных васкулитов. Для ГПА характерно развитие системного некротизирующего васкулита с формированием очагов гранулематозного воспаления. В основе патогенеза лежат разнообразные иммунные нарушения: патологическое клеточное взаимодействие Т- и В- лимфоцитов, выработка провоспалительных цитокинов, активация гуморального иммунитета.

Одним из органов-мишеней при ГПА является орган зрения, поражение которого отмечается в 29-60% случаев, в 8% случаев заболевание приводит к необратимой потере зрения [Полунина А.А., Киселева Т.Н., Семенкова Е.Н., 2009; Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y., 1992; Bullen C.L., Liesegang T.J., McDonald T.J., 1983; Rothschild P.R., Pagnoux C., Seror R., Brézin A.P., 2013]. Спектр клинических вариантов поражения органа зрения в целом хорошо известен, описаны качественные и количественные признаки, имеющие дифференциально-диагностическое значение [Полунина А.А., Киселева Т.Н., 2009], однако их связь с системными проявлениями ГПА остается недостаточно подробно охарактеризованной. В целом, все офтальмологические проявления (ОП) можно разделить на 4 группы: поражение орбиты и придаточного аппарата (кроме бульбарной конъюнктивы), поражение бульбарной конъюнктивы и фиброзной оболочки глаза, поражение внутренних оболочек глаза и поражение зрительного нерва.

Одним из ключевых моментов для определения тактики ведения пациентов с ГПА является оценка активности заболевания. В существующих шкалах описаны лишь некоторые проявления, без учета отдельных клинических признаков, что затрудняет оценку состояния, особенно при локальном варианте заболевания. Кроме того, описанию активности

офтальмологических проявлений у пациентов уделено недостаточно внимания.

Уточнение этих вопросов имеет существенное значение для определения тактики ведения пациентов, в особенности для выбора индивидуального подхода к иммуносупрессивной терапии, ее интенсивности и длительности.

**Цель работы:** изучить особенности офтальмологических проявлений гранулематоза с полиангиитом, возможность разработки критериев оценки их активности и новые методы их лечения.

**Задачи:**

1. Оценить частоту офтальмологических проявлений у пациентов с различными вариантами ГПА и охарактеризовать связь отдельных офтальмологических проявлений с поражением различных органов и систем.
2. Описать различные варианты поражения орбиты и оценить их прогностическое влияние на исход заболевания.
3. Разработать методику оценки активности поражения орбиты при ГПА.
4. Оценить эффективность лечения препаратами моноклональных антител к CD20-лимфоцитам на примере ритуксимаба при рефрактерном ГПА орбиты.
5. Оценить возможности хирургического лечения пациентов с поражением орбиты при ГПА.

**Научная новизна**

Впервые на большом клиническом материале произведена оценка частоты встречаемости различных офтальмологических проявлений ГПА и их связь с поражением других органов и систем.

Описаны различные варианты поражения орбиты и проведен анализ различий клинических проявлений и исходов в зависимости от варианта поражения орбиты.

Разработана высокочувствительная и высокоспецифичная шкала мониторинга активности поражения орбиты.

Оценена эффективность лечения резистентных форм ГПА с поражением орбиты ритуксимабом в качестве индукционной терапии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Представлена частота офтальмологических проявлений у пациентов с ГПА на достаточном по объему клиническом материале. Описан весь спектр офтальмологических проявлений в рамках ГПА, а также их связь с другими висцеральными проявлениями ГПА.

Детально охарактеризовано поражение орбиты в рамках ГПА, выделены различные варианты поражения орбиты, определены исходы заболевания в зависимости от варианта поражения.

Представлена шкала мониторинга активности воспалительного процесса в орбите, позволяющая определять тактику ведения пациента и оценивать эффективность терапии.

Даны практические рекомендации по применению ритуксимаба у пациентов с рефрактерной формой заболевания.

Показана возможность хирургического лечения пациентов с офтальмологическими проявлениями ГПА, даны рекомендации по методике удаления объемного воспалительного образования орбиты.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Диссертация выполнена в соответствии с принципами научного исследования в дизайне ретроспективного, наблюдательного и интервенционного исследований с использованием клинических, инструментальных, лабораторных, аналитических и статистических методов.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Поражение органа зрения – типичное проявление, встречающееся у половины пациентов с ГПА, и включает поражение орбиты и придаточного аппарата, глаза и зрительного нерва.
2. Частота офтальмологических проявлений не связана с демографическими показателями, наличием/отсутствием поражения других органов.
3. Разработанная шкала оценки активности поражения орбиты позволяет выработать тактику ведения пациента и оценивать эффективность терапии.
4. Ритуксимаб достаточно эффективен при рефрактерных формах заболевания с поражением орбиты, как для достижения ремиссии, так и для предотвращения рецидивов.
5. Частичное удаление объемного воспалительного образования орбиты позволяет ликвидировать очаг хронического воспаления, уменьшить болевые ощущения, улучшить подвижность глаза и в ряде случаев уменьшить экзофтальм.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность проведенных исследований и их результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом материала. В работе использовано современное сертифицированное офтальмологическое оборудование. Исследования проведены в стандартизованных условиях. Анализ материала и статистическая обработка полученных результатов выполнены с применением современных методов.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 34 и 35 собраниях конгрессах Европейского общества глазной пластической и реконструктивной хирургии (Брюссель, Бельгия, 2015; Афины, Греция, 2016), 18 конгрессе международной рабочей группы по исследованию васкулитов и АНЦА (Токио, Япония, 2017), IV Национальном конгрессе «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» (Москва, 2015), III

Междисциплинарном конгрессе с международным участием «Голова и шея» (Москва, 2015), XIV Всероссийской школе офтальмолога (Москва, 2015) и на заседании проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института глазных болезней» (Москва, 2017).

### **Личный вклад автора в проведенные исследования**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в подготовке и проведении всех исследований, апробации большинства результатов, подготовке публикаций и докладов по теме диссертационной работы. Статистический анализ и интерпретация результатов выполнены лично автором.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Разработанная шкала мониторинга активности заболевания внедрена в клиническую практику отдела глазной и орбитальной реконструктивно-пластической хирургии ФГБНУ «НИИГБ».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 в журналах, входящих в Перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованный ВАК РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 124 странице машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 33 отечественных и 89 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 7 таблицами и 31 рисунком.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Исследование состояло из нескольких частей. Для исследования частоты ОП среди пациентов с ГПА, а также для поиска корреляционных связей между различными проявлениями была набрана ретроспективная группа, включившая 218 пациентов с ГПА, проходивших лечение в УКБ № 3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 2010 по 2014 гг. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,9. Медиана возраста составила 53 года (от 16 до 86 лет). Медиана срока динамического наблюдения составила 64 месяца (от 3 месяцев до 24,4 лет).

Для более подробного изучения и характеристики поражения орбиты в рамках ГПА была набрана группа пациентов с поражением орбиты (74 пациента), наблюдавшихся в НИИ глазных болезней, среди которых были охарактеризованы различные варианты поражения орбиты и оценены активность воспаления и эффективность проводимой терапии. Соотношение мужчин и женщин составило 1:2,2. Медиана возраста составила 53 года (от 21 до 82 лет). Медиана срока наблюдения составила 45 месяцев (от 11 месяцев до 90 месяцев). Из них в исследование активности поражения орбиты был включен 71 пациент. Диагноз ГПА орбиты был морфологически верифицирован у 74,6% пациентов (53/71).

В исследование эффективности ритуксимаба были включены 16 пациентов с объемными воспалительными образованиями орбиты, у которых на стандартной схеме индукционной терапии (ЦФА+ГКС) наблюдался недостаточный терапевтический ответ. Для оценки динамики клинических проявлений применяли разработанную нами шкалу активности. Женщин было в 2 раза больше, чем мужчин. Медиана длительности поражения орбиты составила 5,2 лет (от 1,3 до 16 лет).



В исследование оценки возможности частичного удаления объемного воспалительного образования орбиты включено 5 оперированных пациентов.

### **Методы обследования пациентов**

Общее клиническое обследование больных проходило на базе клиники им. Е.М. Тареева и включало в себя сбор анамнеза, физикальные, лабораторные и инструментальные методы обследования, консультации смежных специалистов – оториноларингологов, неврологов, эндокринологов, пульмонологов, офтальмологов и других специалистов при необходимости.

### **Офтальмологическое обследование**

Офтальмологический осмотр пациентов проводился в ФГБНУ «НИИ ГБ» и включал стандартные и специальные методы обследования. У всех пациентов были определены острота зрения, ВГД, исследованы границы поля зрения, проведены биомикроскопия и офтальмоскопия. Дополнительно при необходимости проводили экзофтальмометрию, исследовали подвижность глазного яблока, проводили пороговую компьютерную периметрию, промывание слезных путей, МСКТ и МРТ орбиты и придаточных пазух носа.

### **Медикаментозное лечение**

В группе пациентов с поражением орбиты применялась стандартная индукционная схема: циклофосфамид внутрь (2 мг/кг/сут) или внутривенно (15 мг/кг с интервалом 2 недели первые 3 инфузии, а затем каждые 3 недели) в сочетании с ГКС в высоких дозах (0,5-1 мг/кг внутрь ± пульс-терапия в дозе до 1000 мг в течение 1-5 дней). При резистентном течении заболевания пациентов переводили на терапию ритуксимабом (500 мг 1 раз в неделю – 4 недели) в сочетании с ГКС в высоких/сверхвысоких дозах. Активность заболевания и эффективность терапии оценивались по разработанной шкале с учетом клинической картины.

## **Статистическая обработка и оценка результатов**

Полученные из бумажных историй болезней данные были занесены в таблицы Microsoft Excel. Подсчет критериев и параметров производили при помощи программы PASW Statistics 18 (SPSS an IBM Company). Для характеристики переменных с несимметричным распределением рассчитывали медиану, для описания размаха указывали минимальные и максимальные значения. Для поиска взаимосвязей между номинальными переменными использовали сопряженные таблицы 2x2, достоверность различий оценивалась при помощи точного решения Фишера, связь считали достоверной при  $p < 0,05$ . Для характеристики взаимосвязи рассчитывали относительные риски. Для анализа факторов риска использовали корреляционный анализ, для прогнозирования активности – многофакторный регрессионный анализ (логистическая регрессия). Для силы связи определяли коэффициент корреляции Спирмена. Для определения чувствительности и специфичности предложенной шкалы активности провели ROC-анализ.

### **Результаты собственных исследований**

#### *Общая характеристика и частота ОП у пациентов с ГПА*

Среди пациентов в исследуемой группе системный вариант, включая ранний системный и генерализованный, был диагностирован у 72,5% (158/218), а локальный – у 27,5% пациентов (60/218). Патология ВДП встречалась у 94,0% больных (205/218), поражение органа слуха – у 45,0% (98/218), поражение легких – в 62,4% случаев (136/218), поражение почек – в 48,6% случаев (106/218). Также наблюдались поражение суставов – 34,4% (75/218), мышц – 6,9% (15/218), кожи – 27,5% (60/218), центральной и периферической нервных систем – 1,8% (4/218) и 18,8% (41/218) соответственно. Анализ на АНЦА к ПР-3 был положительным у 62,6% (131/209), на АНЦА к МПО – у 16,2% (34/209). Диагноз подтвержден морфологически у 146 (67,0%) пациентов: в 41,8% проводилась биопсия

слизистой носа и ВДП (61/146), в 21,9% орбиты (32/146), в 11,0% легкого (19/146), в 6,9% почки (10/146), а 16,4% (24/146) – других органов.

Частоту ОП определяли в ретроспективном исследовании, в котором были использованы данные историй болезни 218 пациентов. Поражение органа зрения было обнаружено у 48,2% пациентов (105/218), причем у 5,5% пациентов оно привело к выраженному снижению или потере зрения (12/218). Частота поражения органа зрения достоверно не различалась среди мужчин и женщин: у мужчин – в 49,3%, а у женщин – в 47,6% ( $p \leq 0,05$ ). Частота различных ОП представлена в таблице 1.

Таблица 1. Частота ОП у пациентов с ГПА. ПЯК – периферический язвенный кератит, ПИОН – передняя ишемическая оптическая нейропатия, КОН – компрессионная оптическая нейропатия

Офтальмологическое проявление		Количество	% от пациентов с ОП (n=105)	% от всей группы (n=218)
Орбита и придаточный аппарат	<i>Объемное воспалительное образование орбиты</i>	50	47,6%	22,9%
	<i>Дакриоаденит</i>	16	15,2%	7,3%
	<i>Миозит</i>	9	8,6%	4,1%
	<i>Дакриоцистит</i>	13	12,4%	6,0%
	<i>Деструкция костей орбиты</i>	14	13,3%	6,4%
Конъюнктивит и фиброзная оболочка	<i>Конъюнктивит/ Эписклерит</i>	32	30,5%	14,7%
	<i>Склерит</i>	10	9,5%	4,6%
	<i>Кератит</i>	11	10,5%	5,0%
Внутренние оболочки	<i>Передний увеит</i>	6	5,7%	2,8%
	<i>Задний увеит</i>	2	1,9%	0,9%
	<i>Поражение сетчатки</i>	5	4,8%	2,3%
Зрительный нерв	<i>ПИОН</i>	2	1,9%	0,9%
	<i>КОН</i>	7	6,7%	3,2%

### *Связь ОП с системной патологией при ГПА*

Достоверной связи ОП с поражением других органов не выявлено, частота поражения органа зрения в группах с или без поражения того или иного органа или системы органов не отличалась (см. рисунок 1).

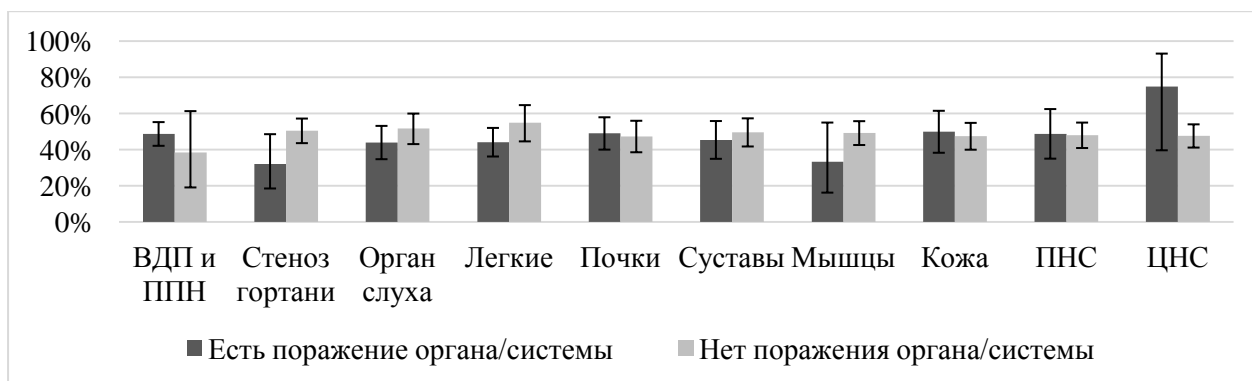


Рисунок 1. Частота поражения органа зрения в зависимости от поражения других органов/систем.

При сравнении пациентов в группах в зависимости от варианта заболевания было выявлено, что среди пациентов с локальным вариантом ОП были у 56,7% пациентов (34/60), а среди пациентов с системным поражением – у 44,9% (71/158), то есть при локальном варианте ОП встречались несколько чаще. Однако при 95% доверительном интервале данное различие недостоверно ( $p=0,08$ ).

При делении пациентов в зависимости от ОП были выявлены следующие зависимости: поражение орбиты встречалось достоверно чаще при локальном варианте ( $p=0,0003$ ), поражение глаза и бульбарной конъюнктивы, напротив, при системном, а поражение сетчатки встречалось только у пациентов с генерализованным ГПА.

#### *Особенности клинических проявлений при различных вариантах поражения орбиты при ГПА*

Для описания вариантов поражения орбиты в рамках ГПА было проведено исследование, в которое вошли 74 пациента с поражением орбиты. Учитывая особенности клинической картины и течения заболевания, мы выделили три варианта поражения орбиты: объемное воспалительное образование орбиты, дакриoadенит и миозит.

Из набранной группы у 35,1% пациентов (26/74) поражение ограничивалось развитием дакриoadенита, у 4,0% пациентов – миозита (3/74),

а в остальных 70,8% (45/74) определялось объемное воспалительное образование орбиты.

Клиническая картина у пациентов с объемным воспалительным образованием орбиты в активную фазу характеризовалась, как правило, стремительным нарастанием симптомов, выраженным экзофтальмом, отеком и покраснением периорбитальных тканей. Наиболее частым объективным признаком в активной фазе был отек периорбитальных тканей, который присутствовал в 95,5% случаев (43/45). Экзофтальм определялся у 82,2% пациентов (37/44). Гиперемия периорбитальных тканей встречалась 46,7% (21/45), покраснение глаза – у 51,15% (23/45). Хемоз определялся в 8,9% случаев (4/45). Наиболее частым субъективным признаком была боль в области орбиты – 88,9% (40/45). Частой жалобой было бинокулярное двоение – 73,3% (33/45). Объективно выявляли косоглазие в первичном положении взора (31,1%, 14/45) и ограничение подвижности глаза (71,1%, 33/45).

Среднее значение остроты зрения на момент активного заболевания составило 0,67 (от 0,01 до 1,0). Основной причиной снижения остроты зрения явилось развитие оптической нейропатии, реже на зрение влияла сопутствующая глазная патология (катаракта, кератит, некротизирующий склерит). У одного пациента был анофтальм (глаз удален до развития ГПА в связи с болящей терминальной глаукомой).

У некоторых пациентов данной группы имелась сопутствующая глазная патология. Склерит был диагностирован у 7 пациентов (15,6%), периферический язвенный кератит – у 6 пациентов (13,3%).

Деструкция медиальной стенки орбиты на фоне деструктивного рино-синусита развилась у 13 пациентов и имела типичный симптомокомплекс. В результате деструкции медиальной стенки орбиты у таких пациентов наблюдалось смещение глаза книзу-кнутри, ограничение или отсутствие его

подвижности в медиальную сторону, развитие фистулы между конъюнктивальным сводом и полостью носа.

Исход у пациентов с объемным воспалительным образованием орбиты был относительно неблагоприятный. Острота зрения у 24,4% (11/45) составила менее 0,3; из них у 5 пациентов глаз был удален. Среднее изменение максимальной корригированной остроты зрения у пациентов с объемным воспалительным образованием орбиты за время наблюдения составило -0,05 (от -0,7 до +0,6): у 13 пациентов зрение снизилось на 0,02-1,0 (до 0 у 6 пациентов, в том числе удаления глазного яблока), у 8 пациентов острота зрения повысилась на 0,1-0,6, а у 24 острота зрения не изменилась.

Снижение остроты зрения происходило по ряду причин. Одна из основных причин снижения остроты зрения (55,6%, 25/45) – это развитие компрессионной оптической нейропатии. Также у 13 пациентов с объемным воспалительным образованием орбиты (28,9%, 13/45) наблюдалась сопутствующая глазная патология, которая также вносила вклад в снижение зрения, например нарушение прозрачности оптических сред (развитие стероидной катаракты на фоне длительного приема ГКС, помутнение роговицы в исходе экспозиционного поражения или ПЯК), или нарушение целостности фиброзной оболочки при некротизирующем склерите, что приводило к отслойке и выпадению внутренних оболочек глаза. В 8 случаях острота зрения, напротив, повышалась (например, при хорошем терапевтическом ответе на иммуносупрессивную терапию в виде уменьшения объемного воспалительного образования или при восстановлении прозрачности оптических сред). Остаточный экзофтальм наблюдался у 68,9% (31/45), а энофтальм вследствие рубцевания мягких тканей орбиты – у 4,4% (2/45), ограничение подвижности глаза у 71,1% (32/45), косоглазие в первичном направлении взора у 20,0% (9/20). Частота

рецидивов/реактивации воспалительного процесса за время наблюдения составила 13,3% (6/45).

Клиническое течение дакриoadенита, напротив, чаще носило затяжной характер, а выраженные необратимые последствия развивались достаточно редко. Симптомы в активную фазу в целом были не столь выраженными, как у пациентов первой группы. Отек и гиперемия периорбитальных тканей определялись в 100% (26/26) и 80,7% (21/26) случаев соответственно. Экзофтальм имел место у 88,5% (23/26) пациентов. Покраснение глаза выявлялось в 19,2% (5/26), хемоз был у 7,7% (2/26). Жалобы на боль в области орбиты предъявляли 65,4% (17/26), бинокулярное двоение – 15,4% (4/26). Косоглазие в первичном положении взора было у 7,7% (2/46), ограничение подвижности – 19,2% (5/26). Острота зрения, как правило, не снижалась. В этой группе зрение снизилось у одной пациентки, в связи с развитием уплотнения задней капсулы хрусталика (от операции пациентка отказалась).

Прогноз у пациентов с дакриoadенитом был относительно благоприятный. Из клинических проявлений в исходе заболевания самыми частыми были: умеренный экзофтальм 1-3 мм (65,4%, 17/26), ограничение подвижности глаза кверху-кнаружи (19,2%, 5/26), косоглазие в первичном направлении взора (7,7%, 2/26). Снижение зрения ниже 0,3 было только у 1 пациентки с нисходящей атрофией зрительного нерва. Рецидив возник лишь в 1 случае.

Данные о пациентах с миозитом в рамках ГПА ограничены. Мы наблюдали 3 пациентов с морфологически верифицированным миозитом в рамках ГПА. Все три случая были АНЦА-негативные, у одной пациентки выявлен повышенный титр IgG4. В двух случаях заболевание носило рецидивирующий характер. Из клинических симптомов в активную фазу наблюдались незначительный периорбитальный отек, экзофтальм,

косоглазие, мучительное бинокулярное двоение, выраженное ограничение подвижности заинтересованных мышц. На МСКТ выявлено увеличение 1-3 глазодвигательных мышц без признаков инфильтрации окружающей орбитальной клетчатки. Сопутствующей глазной патологии, за исключением компрессионной оптической нейропатии не выявлено.

Нами проведен сравнительный анализ пациентов с объемным воспалительным образованием орбиты (группа 1) и пациентов с дакриoadенитом (группа 2). Пациенты с миозитом не были включены в сравнительный анализ в связи с небольшим количеством случаев. Медиана возраста в первой группе составила 55 лет (от 26 до 82), а во второй – 51 год (от 21 до 70). Соотношение мужчин и женщин в обеих группах достоверно не различалось и составляло 1:2 и 1:2,7 соответственно.

Дакриоаденит и объемное воспалительное образование орбиты в большинстве случаев являлись манифестирующим проявлением ГПА, однако дакриoadенит достоверно чаще был первичным по отношению к другим проявлениям, в том числе системным (88,5% против 62,2%,  $p=0,015$ ). Поражение в обеих группах чаще носило односторонний характер (в 68,9% и 69,2% случаев соответственно). Достоверно чаще у пациентов с объемным воспалительным образованием орбиты заболевание носило системный характер – 51,1% против 7,7% ( $p=0,00$ ) в группе пациентов с дакриoadенитом.

В обеих группах с приблизительно одинаковой частотой встречались отек периорбитальных тканей (96,6% и 100% соответственно), экзофтальм (84,1% и 88,5% соответственно) и хемоз (8,9% и 7,7% соответственно). Достоверно чаще пациенты первой группы предъявляли жалобы на боль в области орбиты (88,9% против 65,4%,  $p=0,020$ ), бинокулярное двоение (73,3% против 15,4%,  $p=0$ ). При обследовании выявлялись ограничение подвижности глазного яблока (71,1% против 19,2%,  $p=0$ ), покраснение глаз (51,1% против 19,2%,  $p=0,007$ ), оптическая нейропатия (55,6% против 15,4%,  $p=0,001$ ),



некротизирующий склерит (15,6% против 0%,  $p=0,034$ ), косоглазие (31,1% против 7,7%,  $p=0,020$ ), периферический язвенный кератит (13,3% против 0%,  $p=0,5$ ). Однако гиперемия периорбитальных тканей чаще была в группе пациентов с дакриoadенитом (80,8% против 46,7%,  $p=0,004$ ).

Исход заболевания был хуже у пациентов с объемным воспалительным образованием орбиты. Такие симптомы как косоглазие, ограничение подвижности, атрофия зрительного нерва, экзофтальм, энофтальм встречались с большей частотой в первой группе. Острота зрения также была ниже в группе пациентов с объемным воспалительным образованием орбиты (0,6 против 0,9,  $p<0,05$ ). Достоверно чаще в исходе развивалось косоглазие (24,4% против 3,8%,  $p=0,023$ ), ограничение подвижности (73,3% против 19,2%,  $p=0$ ), атрофия зрительного нерва (53,3% против 3,9%,  $p=0$ ). У 5 пациентов с объемным воспалительным образованием орбиты поражение привело к энуклеации/эвисцерации, в группе пациентов с дакриoadенитом случаев удаления глаза не было. Рецидивы воспаления в орбите отмечались чаще у пациентов в первой группе (13,3% против 3,8%,  $p=0,193$ ), однако данное различие недостоверно.

#### *Оценка активности поражения орбиты*

В исследование активности поражения орбиты был включен 71 пациент, которых мы наблюдали от момента активного заболевания до достижения ремиссии и далее осуществляли динамическое наблюдение. После тщательного анализа клинических проявлений для оценки активности воспалительного процесса в орбите было решено учитывать следующие признаки: отек периорбитальных тканей, их гиперемия, спонтанная боль в области орбиты, экзофтальм, покраснение глаза, хемоз, косоглазие, бинокулярное двоение, ограничение подвижности глаза, наличие объемного образования и/или костной деструкции по данным МСКТ. Все данные оценивались в динамике: при построении таблицы данных учитывали

результаты осмотра на момент максимальной активности и осмотра в момент достижения ремиссии. Такие признаки, как экзофтальм, косоглазие, бинокулярное двоение, ограничение подвижности глаза, наличие новообразования и/или костной деструкции по данным МСКТ, считались положительными, если отмечалось их появление или увеличение в течение 1 мес. Для экзофтальма положительным считали увеличение на 2 мм, для косоглазия и ограничения подвижности глаза учитывалось увеличение на 8°. При однофакторном и многофакторном анализах выявлено достоверное различие по всем признакам, кроме хемоза, в зависимости от активности заболевания. Корреляционный анализ показал наличие сильной корреляционной связи отека периорбитальных тканей ( $r=0,944$ ,  $p=0$ ), боли в области орбиты ( $r=0,786$ ,  $p=0$ ) и увеличения экзофтальма на 2 мм и более ( $0,852$ ,  $p=0$ ) с активностью заболевания. Корреляционная связь средней силы определена для гиперемии периорбитальных тканей ( $r=0,609$ ,  $p=0$ ), покраснения глаза ( $r=0,449$ ,  $p=0$ ), увеличения угла косоглазия более чем на 8° ( $r=0,325$ ,  $p=0$ ), увеличения площади бинокулярного двоения ( $r=0,573$ ,  $p=0$ ), ограничения подвижности глазного яблока более чем на 8° ( $r=0,552$ ,  $p=0$ ). Слабая корреляционная связь отмечена для увеличения области костной деструкции по данным МСКТ ( $r=0,252$ ,  $p=0,002$ ). Для оценки качества прогнозирования предложенного метода прогнозирования активности проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой составила 0,998, что свидетельствует об очень высокой точности прогноза.

На основании полученных данных была разработана следующая шкала для оценки клинической активности, в которую были включены исследованные признаки. Наиболее значимые факторы (отек периорбитальных тканей, боль в области орбиты, увеличение экзофтальма) при наличии оценивались в 2 балла, остальные признаки в 1 балл.

Таблица 2. Шкала оценки активности воспалительного процесса в орбите при ГПА.

<b>Признак</b>	<b>Балл</b>
Отек периорбитальных тканей	2
Гиперемия периорбитальных тканей	1
Боль в области орбиты	2
Увеличение экзофтальма на 2 мм и более	2
Покраснение глаза	1
Хемоз	1
Увеличение угла косоглазия более чем на 8°	1
Увеличение площади бинокулярного двоения	1
Ограничение подвижности глазного яблока более чем на 8°	1
Увеличение области костной деструкции по данным МСКТ	1
<i>Максимальный балл</i>	<b>13</b>

Шкала активности поражения орбиты при ГПА предложена для оценки эффективности лечения и своевременной диагностики рецидивов.

*Оценка эффективности ритуксимаба в лечении поражения орбиты ГПА*

В исследуемой группе у 8 пациентов из 16 был локальный вариант ГПА (50%), у 2 – ранний системный (12,5%), у 6 – генерализованный (37,5%), включая ГПА тяжелого течения. У 7 пациентов (43,8%) поражение орбиты было манифестирующим проявлением, а у 9 пациентов (56,2%) присоединилось позже с течением заболевания. У 5 пациентов (31,3%) были поражены обе орбиты. Наиболее частыми клиническими проявлениями были отек периорбитальных тканей (93,8%), экзофтальм (93,8%), боль в области орбиты (81,3%), ограничение подвижности глазного яблока (68,8%), компрессионная оптическая нейропатия (0,75%).

После замены ЦФА на ритуксимаб у всех пациентов удалось достичь ремиссии заболевания. Медиана показателя BVAS на момент назначения ритуксимаба составила 10 баллов, через 6 и 12 месяцев после назначения ритуксимаба – 1 и 0 баллов соответственно; медиана дозы глюкокортикоидов снизилась с 30 мг/сут до 7,5 и 5 мг/сут соответственно. При оценке активности поражения орбиты по предложенной шкале средний балл до назначения ритуксимаба составлял 9,3 балла, а спустя 6 и 12 месяцев

составил 0,8 и 0 баллов соответственно. У 12 пациентов развилась частичная атрофия зрительного нерва. У одной пациентки персистировал слабовыраженный хемоз. Переносимость терапии в большинстве случаев была удовлетворительной.

Возможность частичного удаления образования орбиты оценена на примере 5 пациентов, у которых было произведено частичное удаление воспалительного образования орбиты. У 2 пациентов операция проводилась в активную фазу заболевания в связи с высоким риском необратимого снижения зрения, у 3 – в фазу ремиссии с целью уменьшить величину экзофтальма, уменьшить болевой синдром и снизить риск язвы роговицы. В результате оперативного лечения у 1 пациента удалось достичь повышения остроты зрения на 0,2. Средний эффект операции по уменьшению экзофтальма составил 2 мм, по уменьшению лагофтальма – 0,8 мм. Использование радиоволновой хирургии в режиме разрез/коагуляция (cut/coag) позволило снизить кровопотерю и сократить время операции. Следует соблюдать осторожность при манипуляции радионожом вблизи экстраокулярных мышц в связи с риском развития окуло-кардиального рефлекса.

## **ВЫВОДЫ**

1. На большом клиническом материале (218 пациентов) оценены спектр и частота офтальмологических проявлений при различных вариантах гранулематоза с полиангиитом. Офтальмологические проявления выявлены у 48% пациентов с гранулематозом с полиангиитом: объемное воспалительное образование орбиты (22,9%), конъюнктивит и/или эписклерит (14,7%), дакриoadенит (7,3%), деструкция орбитальных стенок (6,4%), дакриоцистит (6,0%), склерит (4,6%), миозит (4,1%), оптическая нейропатия (4,1%), передний (2,8%) и задний увеит (0,9%), кератит (5,0%), поражение сетчатки (2,3%).

2. Частота офтальмологических проявлений гранулематоза с полиангиитом не зависела от демографических показателей, от вовлечения других органов и систем: верхних дыхательных путей и придаточных пазух носа, органа слуха, легких, почек, суставов, мышц, кожи, периферической нервной системы.
3. Орган зрения в целом поражался одинаково часто при локальном и системном вариантах заболевания, однако поражение орбиты чаще встречалось при локальном варианте (40,0% против 16,4%), а поражение глазного яблока (эписклерит, склерит, кератит, увеит, патология сетчатки) чаще диагностировано у пациентов с системными вариантами заболевания (27,2% против 13,3%).
4. Предложено выделять три варианта поражения орбиты при гранулематозе с полиангиитом: объемное воспалительное образование орбиты, дакриoadенит и миозит. При этом для пациентов с объемным воспалительным образованием орбиты характерны более тяжелое течение с сопутствующими другими глазными проявлениями (деструкция костных стенок орбиты, склерит, кератит), неблагоприятный исход с высоким уровнем инвалидизации (атрофия зрительного нерва, анофтальм, рестриктивное косоглазие) и более высокая частота рецидивирования.
5. Впервые разработана шкала активности поражения орбиты при гранулематозе с полиангиитом, позволяющая определять стадию заболевания и оценивать эффективность проводимой терапии.
6. Применение ритуксимаба при рефрактерном к стандартной терапии поражении орбиты в рамках гранулематоза с полиангиитом возможно в качестве индукционной терапии. Ритуксимаб позволил снизить активность поражения орбиты (по медиане с 9,3 баллов до 0,8 и 0 баллов спустя 6 и 12 месяцев соответственно), добиться стойкой ремиссии заболевания, снизить частоту рецидивов и уменьшить поддерживающую дозу глюкокортикостероидов, в некоторых случаях вплоть до полной их отмены

(по медиане с 30 мг/сут до 7,5 и 5 мг/сут через 6 и 12 месяцев соответственно).

7. Впервые показана возможность частичного удаления объемного воспалительного образования орбиты, что позволило ликвидировать/уменьшить очаг хронического воспаления, уменьшить экзофтальм и лагофтальм, снизить выраженность болевых ощущений и улучшить подвижность глаза.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Описанные взаимосвязи между различными проявлениями ГПА, а также предложенное разделение на варианты поражения орбиты позволяют улучшить алгоритм клинической диагностики заболевания.

2. Для определения тактики ведения и коррекции иммуносупрессивного режима рекомендуется использовать предложенную шкалу мониторинга активности поражения орбиты.

3. У пациентов с рефрактерной формой объемного воспалительного образования орбиты целесообразно применение ритуксимаба как в качестве индукционной, так и в качестве поддерживающей терапии.

4. При хирургическом лечении поражения орбиты в рамках ГПА предпочтительно использовать радиоволновый метод, что позволяет сократить время операции и уменьшить объем кровопотери.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Новиков П.И., Абрамова Ю.В. Офтальмологические проявления гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) // **Терапевтический архив.** – 2015. – № 87(12). – с. 111-116.

2. Коган Е.А., Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Новиков П.И., Абрамова Ю.В., Мешков А.Д., Ризопулу Э.Ф. Рефрактерная форма гранулематоза с полиангиитом орбиты: клиничко-морфологическое наблюдение // **Архив патологии.** –2017. – №79(1). – с. 56-60.

3. Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Новиков П.И., Коган Е.А., Абрамова Ю.В., Буланов Н.М., Шерстнева Л.В. Комбинированное лечение рефрактерной локальной формы гранулематоза с полиангиитом с поражением орбиты // **Вестник офтальмологии.** – 2017. – №2. – с. 86-91.

4. Исмаилова Д.С., Новиков П.И., Груша Я.О., Абрамова Ю.В., Буланов Н.М., Макаров Е.А. Частота офтальмологических проявлений гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) и их связь с системной патологией // **Терапевтический архив.** – 2017. – №89(5). – с. 69-73.
5. Abramova I., Novikov P., Ismailova D., Grusha Y. Ophthalmic Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis // 34th ESOPRS Meeting. Brussels (Belgium). – 2015. – с. 205.
6. Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Новиков П.И., Абрамова Ю.В. Статистика поражения органа зрения у пациентов с гранулематозом с полиангиитом (Вегенера) // Материалы III междисциплинарного конгресса с международным участием “Голова и шея”. – Москва. – 2015. – с. 12-13.
7. Груша Я.О., Коган Е.А., Исмаилова Д.С., Новиков П.И., Абрамова Ю.В. Клинические особенности поражения слезной железы при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) // Материалы III междисциплинарного конгресса с международным участием “Голова и шея”. – Москва. – 2015. – с. 13.
8. Груша Я.О., Исмаилова Д.М., Новиков П.И., Абрамова Ю.В. Косметические дефекты параорбитальной области у пациентов с ГПА // Сборник тезисов IV Национального конгресса "Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология". – Москва. – 2015. – с. 31-32.
9. Коган Е.А., Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Новиков П.И., Абрамова Ю.В. Поражение слезной железы при локальном варианте гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): гистологическое и иммуногистохимическое исследование // Сборник научных трудов XIV Всероссийской школы офтальмолога. – Москва. – 2015. – с. 222-224.
10. Abramova I., Novikov P., Ismailova D., Grusha Y. Relationship between Orbital and Systemic Manifestations in Patients with Granulomatosis with Polyangiitis // Abstracts 35th ESOPRS Meeting. – Athens (Greece). – 2016.
11. Abramova Y., Ismailova D., Bulanov N., Makarov E., Novikov P. Ocular Manifestations in GPA: Association with Disease Variants // Rheumatology. – Oxford. – 2017. – №56(3). – iii 146.

**Список сокращений:**

ГПА – гранулематоз с полиангиитом  
 АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела  
 ГКС – глюкокортикостероиды  
 ЦФА – циклофосфамид  
 ПЗ – преднизолон  
 ВДП – верхние дыхательные пути  
 ППН – придаточные пазухи носа  
 ЦНС – центральная нервная система  
 ПНС – периферическая нервная система  
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
 МРТ – магнитно-резонансная томография  
 ОП – офтальмологические проявления  
 ВГД – внутриглазное давление  
 ПРЗ – протеиназа-3  
 МПО – миелопероксидаза