

И.Ю. Головач¹
Е.Д. Егудина²
Т.Б. Бевзенко³

¹Клиническая
больница «Феофания»
Государственного
управления делами, Киев

²ДЗ «Днепропетровская
медицинская академия»
МЗ Украины, Днепр

³Национальная медицинская
академия последипломного
образования имени
П.Л. Шупика, Киев

Ключевые слова: системный
васкулит, поражение глаз,
увеит, кератит, склерит,
офтальмология, сосуды.

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ

Системные васкулиты представляют собой гетерогенную группу редких заболеваний с воспалением стенок кровеносных сосудов, что приводит к нарушению перфузии и ишемии органа с некрозом. Вовлечение в патологический процесс глаз является частым симптомом как в дебюте заболевания, так и в развернутой стадии болезни. В данной работе представлен обзор литературы, посвященный характерным офтальмологическим проявлениям системных васкулитов. Описаны наиболее характерные признаки поражения оболочек глаз, распространенность поражения и отдельные глазные симптомы при различных системных васкулитах. Детально проанализированы возможные офтальмологические поражения, характерные для различных васкулитов, связанные с поражением отдельных структур глаза. Консультация и обследование у окулиста часто являются необходимым этапом в диагностике и подтверждении диагноза системного васкулита. Несмотря на расширение технологических возможностей в офтальмологии, часто необходимы только исследование щелевой лампой или осмотр глазного дна для подтверждения или опровержения офтальмологических проявлений системного васкулита. С повышением доступности и использования биологических агентов в лечении при системных васкулитах последнее время прогноз для пациентов с тяжелыми окулярными осложнениями системных васкулитов значительно улучшился. Сотрудничество офтальмологов и ревматологов имеет важное значение для своевременной диагностики и успешного лечения пациентов с васкулитами.

ВВЕДЕНИЕ

Особенностью всех васкулитов является воспаление стенок сосудов [43]. Глазное яблоко и окружающие его структуры богато васкуляризированы ветвями внутренней и наружной сонных артерий. С таким обширным кровоснабжением признаки васкулита могут быть определены в сосудах любого калибра.

Существует две возможности выявления окулярной манифестации васкулитов: осмотр офтальмолога, который при оценивании состояния глазного яблока должен учитывать, может ли выявленный симптомокомплекс быть проявлением системного васкулита (СВ); и консультация не офтальмолога — врача, чаще всего ревматолога, который диагностирует (или подозревает) СВ и пытается определить, вовлечен ли глаз в патологический процесс.

Поскольку глаз является единственной локацией в организме человека, в котором сосудистая сеть может быть непосредственно визуализирована, офтальмолог может сделать вклад не только в сохранение зрения (поскольку потенциальная слепота при васкулите остается чрезвычайно высокой), но и в диагностику, и в прогностическую помощь ревматологу, подтверждая или опровергая наличие и, возможно, что более важно, определяя природу васкулита.

Таким образом, все пациенты с СВ, особенно при наличии глазных симптомов, должны проходить комплексное обследование у специалиста-офтальмолога. А также все пациенты, консультируемые окулистом, который выявил специфические офтальмологические симптомы, должны быть направлены на консультацию к ревматологу для уточнения диагноза и исключения системной аутоиммунной патологии. Следует отметить, что при СВ в патологический процесс могут вовлекаться различные оболочки глаза [65]. Ниже представлены возможные офтальмологические поражения, характерные для различных васкулитов, связанные с поражением отдельных структур глаза.

1. Конъюнктивит

Конъюнктивит представляет собой слизистую оболочку, происходящую из лимба и выстилающую всю переднюю (пальпебральная конъюнктивит) и заднюю (бульбарная конъюнктивит) поверхность глазного яблока вплоть до роговицы. Конъюнктивит, покрывая заднюю поверхность верхнего и нижнего века, заканчивается на их краю, где переходит в кератинизированную кожу века. Во внутреннем углу данная оболочка глаза участвует в образовании слезного мешка и полулунной складки.

Васкулит может манифестировать поражением конъюнктивы в нескольких формах. Широко известно о язвенном поражении конъюнктивы

при болезни Бехчета (ББ). Подобно язвам в полости рта, офтальмологические язвы, располагаясь на бульбарной или пальпебральной конъюнктиве, приносят пациентам множество болезненных ощущений. Следует отметить, что данное поражение хорошо реагирует на местную терапию глюкокортикоидами (ГК) [96].

Отек и обширное повреждение конъюнктивы также могут быть начальными проявлениями эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ГМП). Гистологическое исследование в данном случае подтверждает наличие некротизирующих эозинофильных гранулем [7, 53].

Наиболее распространенным проявлением системного аутоиммунного заболевания с поражением конъюнктивы является сухой кератоконъюнктивит (СКК) или «синдром сухого глаза» [8]. Его клинические проявления — покраснение и незначительная боль — следует дифференцировать с более серьезными поверхностными состояниями, такими как периферический язвенный кератит (ПЯК) или склерит. Кроме того, СКК может привести к серьезным окулярным осложнениям, таким как помутнение, неоваскуляризация и кератинизация роговицы. При СКК эффективна локальная терапия с глазными лубрикантами, пункционная окклюзия и местные противовоспалительные средства, такие как циклоспорин.

2. Роговица

Роговица также вовлекается в патологический процесс при развитии СКК и ПЯК, последний является более тяжелым проявлением, чем СКК. ПЯК может быть признаком системного аутоиммунного заболевания, чаще всего это ревматоидный артрит и СВ: ГМП (ранее — гранулематоз Вегенера), системная красная волчанка (СКВ) и узелковый полиартериит (УПА) [94]. ПЯК может возникать изолированно или в сочетании со склеритом у 35% пациентов [77]. Примечательно, что у пациентов с васкулитами ПЯК не обязательно сопровождается болью.

При СВ изъязвление периферического роговичного эпителия, ведущее к истончению и потере стромы, может прогрессировать вплоть до развития перфорации. Часто сопутствующий СКК ухудшает клиническую картину. В местах прикрепления роговицы к склере можно выявить ее отек (рис. 1) [95], что может привести к изъязвлению и истончению тканей, именно поэтому такие пациенты нуждаются в тщательном динамическом наблюдении офтальмолога во время лечения [24]. И в случае развития таких осложнений лечение ПЯК, наряду с местной поддерживающей терапией, требует назначения системной терапии.

3. Склера и эписклера

Склера состоит из коллагена и образует внешнюю оболочку глаза или «белок». Сама по себе склера аваскулярна и получает кровоснабжение от глубоких эписклеральных сосудов. Поверхность склеры — эписклера, содержит поверхностные и глубокие эписклеральные сосуды, периферические нервы и лимфатические сосуды в свободной матрице соединительной ткани.

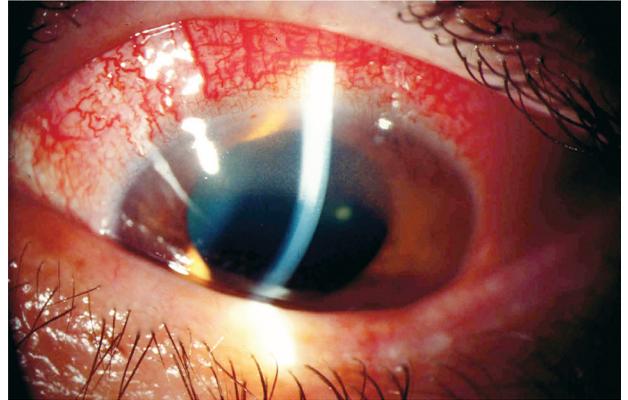


Рис. 1. Диффузный передний склерит с прилегающим ассоциированным отеком роговицы у пациента с ГМП (фотография заимствована из [39])

Склерит — тяжелое заболевание, которое ведет к потенциальной слепоте; в 50% случаев склерит связан с системными заболеваниями, чаще всего это ревматоидный артрит, в 4–8% случаях диагностируют ГПА, в 2–6% — рецидивирующий полихондрит, в 1–4% — СКВ, в 2–4% — воспалительные заболевания кишечника, в 0,3–4% — спондилоартриты, в 0,4–1% — УПА [81].

Склерит манифестирует как дилатация глубоких и поверхностных эписклеральных сосудов параллельно с отеком склеры. Такая сосудистая дилатация придает склере характерный оттенок, который лучше всего выявить при естественном освещении (рис. 2). Склерит, как правило, сопровождается выраженной болью, настолько значимой, что пациенты не могут спать, описывая боль, как «сверлящая, острая, резкая». Движение и пальпация глаза также вызывает острую боль.

Склерит может вовлекать любую часть глаза и классифицируется анатомически как [88]:

- передний диффузный;
- передний узелковый или передний некротизирующий;
- задний;
- перфорирующая склеромалиция.

Диффузный передний склерит (см. рис. 2) является наиболее распространенной формой (60%) поражения склеры при СВ, узловатый передний занимает второе место по распространенности (21%), затем следуют некротизирующий (12%) и задний (7%) склериты [39]. Некротизирующий склерит характеризуется областями бессосудистой склеры с потерей склеральной ткани и потенциальным воздействием на подлежащую увеальную ткань (хориоидное и цилиарное тела). Некротизирующий склерит чаще всего отмечают при СВ [39], особенно у пациентов старших возрастных групп с коморбидной патологией [40, 77]. Перфорирующая склеромалиция, манифестирующая как некротизирующее заболевание без каких-либо характерных клинических признаков воспаления (расширение сосудов), обычно наблюдается у пациентов с ревматоидным артритом.

Лечение при склерите варьирует в зависимости от характера связанного с ним системного заболевания и тяжести офтальмологических проявлений.

Склерит при установлении диагноза «системный васкулит» лечат с помощью ГК, антимагнетитов, биологических препаратов (прежде всего ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО)- α и анти-В-клеточной терапии) и алкилирующих агентов, по мере необходимости [6, 83, 97].



Рис. 2. Диффузный передний склерит у пациента с ГМП, выявляющий область фиолетового оттенка и отек склеры верхней бульбарной склеры (фотография заимствована из [31])

Напротив же, эписклерит является легким, поверхностным и не угрожающим зрению состоянием. Глаз краснеет от дилатации поверхностных эписклеральных сосудов, но глубокие сосуды не вовлекаются в воспалительный процесс, боль незначительна и не всегда присутствует. Эписклерит связан с СВ или заболеваниями соединительной ткани примерно в 15% случаев [77]. Предпочтительно лечение топическими нестероидными противовоспалительными препаратами, местное применение циклоспорина или ГК.

4. Увеальный тракт

Увеа — это пигментированная сосудистая ткань в глазу, состоящая спереди назад из радужной оболочки глаза, цилиарного тела и хориоида (сосудистой оболочки).

Поскольку признаком внутриглазного воспаления является наличие лейкоцитов в глазу, а точкой входа для таких клеток — сосудистая сеть, присутствие внутриглазных лейкоцитов интерпретируется как результат увеального воспаления, то есть наличие увеита. По различным оценкам, частота увеита колеблется от 17,4 до 340,9 случаев на 100 тыс. человек в год, при этом показатель распространенности составляет от 69 до 1231 случая на 100 тыс. человек [29, 72, 84]. А. Rodriguez и соавторы предоставили информацию об ассоциированных увеитах с системными заболеваниями в их Northeastern United States территориальном центре. Из 1237 пациентов с увеитами приблизительно 17,3% имели саркоидоз, у 11,7% диагностирована ББ, у 0,3% — ГПА, у 0,2% — рецидивирующий полихондрит и у 0,2% — гигантоклеточный артериит (ГКА, болезнь Хортона), у 4,8% был установлен диагноз СКВ [74]. Сообщалось также, что увеит крайне редко отмечают при неспецифическом аортоартериите (болезнь Такаясу).

В 2005 г. D.A. Jabs и соавторы сообщили о результатах первого международного семинара

по стандартизации номенклатуры увеита [41]. Было решено, что «ретиальный васкулит» с точки зрения офтальмологии является описательным термином, охватывающим клинические сценарии, в которых присутствуют внутриглазное воспаление и периваскулярный экссудат, интратретинальные кровоизлияния и инфаркты нервных волокон (рис. 3). J.T. Rosenbaum и соавторы (2012) выявили, что 15% пациентов с увеитом имели ретиальный васкулит в качестве компонента заболевания [75].

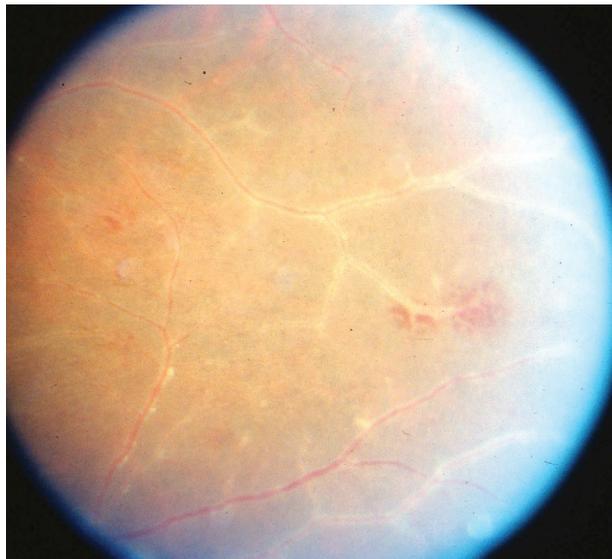


Рис. 3. Ретиальный васкулит с желтоватым периваскулярным покрытием и область внутриретиального кровоизлияния у пациента с ретинитом и ретиальным васкулитом при ББ (фотография заимствована из [9])

Васкулит сетчатой оболочки может приводить к потере зрения. Так, J.H. Ku и соавторы (2012) исследовали пациентов с васкулитом сетчатки и выявили снижение остроты зрения по шкале LogMAR на 0,01 единицу в год, что эквивалентно уменьшению на 0,1 линию видения по таблице Снеллена. У мужчин зрение снижалось более прогрессивно, чем у женщин [48].

Пациентов с увеитом лечат в зависимости от локализации и тяжести воспаления. Терапия заболеваний переднего сегмента преимущественно локальная с применением местных ГК. Заболевание заднего сегмента требует периокулярной, внутриглазной или системной терапии. Обычно используют эскалационный подход, который начинается с пероральных ГК и прогрессирует до антимагнетитов, ингибиторов кальциневрина, биологических препаратов и алкилирующих агентов [41].

5. Поражение глазницы

Воспаление орбиты может включать любые ее структуры, включая жир, периферические нервы, экстраокулярную мышцу и слезную железу. Типичные клинические признаки: эритема, отек век и конъюнктивы, ограничение экстраокулярной подвижности и проптоз. Орбитальный отек тканей с компрессией зрительного нерва является самым серьезным угрожающим зрению аспектом воспаления глазницы.

ГПА — это наиболее частый СВ, вызывающий воспаление орбиты, отмечается у 15–20% пациентов [67]. Для лечения применяют системную противовоспалительную терапию, в случае ее неэффективности, для уменьшения выраженности воспаления может потребоваться декомпрессия орбиты.

6. Вовлечение зрительного нерва

Для СВ характерно поражение зрительных нервов, что приводит к развитию ишемической оптической невропатии (ИОН). Наиболее часто нейроофтальмические проявления васкулитов отмечают при ГКА. Именно ИОН является одной из немногих истинных неотложных ситуаций, связанных с поражением глаза у пациентов с СВ. ИОН должна быть своевременно распознана для предотвращения потери зрения в пораженном глазу и защиты второго. Ишемическая невропатия зрительного нерва характеризуется внезапным снижением остроты зрения, сужением и выпадением полей зрения, монокулярной слепотой. Диагностика ИОН требует проведения специального офтальмологического исследования: визиометрии, офтальмоскопии, периметрии, электрофизиологических исследований, ультразвукового доплерографического исследования (доплер-УЗИ) глазных, сонных и позвоночных артерий, флуоресцентной ангиографии и наблюдения специалиста [10].

СВ представляют собой гетерогенную группу редких заболеваний с воспалением сосудов различного калибра в качестве общей особенности. Глазные проявления могут быть частым симптомом при различных СВ. С учетом гетерогенности глазных проявлений чрезвычайно важным является сотрудничество между ревматологами и офтальмологами, а подход к лечению этих пациентов в большинстве случаев должен быть мультидисциплинарным.

Как известно, номенклатура СВ установлена на конференции в 1992 г. [42], с недавним пересмотром на основе Международной Chapel Hill конференции в 2012 г. [43]. Нами представлены наиболее специфические признаки поражения оболочек глаз при различных типах СВ.

ВАСКУЛИТЫ С ПОРАЖЕНИЕМ КРУПНЫХ СОСУДОВ

Преимущественно поражают аорту, ее основные ветви и соответствующие вены, хотя могут поражать и сосуды другого калибра [43].

Гигантоклеточный артериит (ГКА)

ГКА представляет собой системный некротизирующий васкулит с преимущественным поражением сосудов большого и среднего калибра, особенно это касается черепно-мозговых артерий, отходящих от сонной артерии. Приблизительно один из пяти пациентов с ГКА будет иметь преимущественно офтальмологические проявления заболевания [32].

Офтальмологические проявления. Для данного СВ характерны такие глазные симптомы, как потеря зрения (различной степени выраженности)

в 98% случаев, преходящая слепота — в 31%, диплопия — в 6% и боль в глазах — в 8% случаев [20]. Следует обратить внимание, что головная боль, миалгия, лихорадка более характерны для пациентов без клинических проявлений поражений глаз. Наиболее частой офтальмологической манифестацией при ГКА является передняя ишемическая невропатия зрительного нерва (80% пациентов). Это медицинское состояние, включающее потерю зрения из-за повреждения зрительного нерва по причине недостаточного кровоснабжения. При осмотре глазного дна в таких ситуациях офтальмолог диагностирует бледный отек зрительного нерва [20].

Другие васкулярные окклюзионные события, характерные для ГКА, включают окклюзию центральной ретинальной артерии (14%), окклюзию цилиоретинальной артерии (22%), заднюю ишемическую глазную невропатию (7%) [73]. Также у таких пациентов отмечают нарушения движения глазного яблока, которые могут возникнуть в результате ишемии экстраокулярных мышц [20, 89].

Вовлечение в патологический процесс обоих глаз наблюдается у 1/3 пациентов с ГКА, у 5% из которых билатеральная потеря зрения остается пожизненно [27]. Постоянная потеря зрения наиболее характерна для пациентов с транзиторной потерей зрения в анамнезе, транзиторной диплопией и болью в височно-нижнечелюстном суставе [27]. Отмечено также, что низкий уровень скорости оседания эритроцитов и отсутствие симптомов системного поражения внутренних органов ассоциируется с более высоким риском ишемических осложнений со стороны сосудов глазного дна [70].

Точный диагноз ГКА базируется на биопсии височной артерии с подтверждением наличия гранулематозного воспаления стенки артерий и разрушением муральной эластической оболочки. Традиционно биопсию проводят на стороне поражения (или на стороне с более выраженным поражением при билатеральном процессе). G. Breuer и его коллеги оценили связь между длиной биопсии и чувствительностью диагностики. Они выявили, что частота позитивных биопсий составляла 9% при длине биопсии ≤5 мм, в сравнении с >79% при длине биопсии 6–20 мм. Биопсия >20 мм повышает уровень диагностики ГКА до 89% [16]. Эта же группа исследователей установила, что билатеральная биопсия повышает чувствительность диагностики по сравнению с унилатеральной на >13% [15].

Недавние исследования по диагностике ГКА сфокусировались на альтернативной неинвазивной диагностической технике. Согласно рекомендации EULAR (The European League Against Rheumatism), 2018, по возможностям визуализации при васкулитах крупных сосудов в клинической практике, цветное доплер-УЗИ височной артерии с высокой разрешающей способностью демонстрируют так называемый несжимаемый

«halo»-сигнал концентрического гипозоногенного утолщения стенки сосудов, что является высоко-специфичным и чувствительным признаком заболевания [21]. Кроме того, цветное доплер-УЗИ в диагностике ГКА по специфичности можно сравнить с магнитно-резонансной томографией [21].

Артериит Такаюсу (АТ)

АТ представляет собой аутоиммунный гранулематозный системный артериит, поражающий аорту и ее ветви, преимущественно у женщин молодого возраста [63]. Васкулит вызывает деструкцию средней оболочки артерии, что приводит к развитию аневризм и реже — к разрыву пораженных артерий. Гистологически он характеризуется как «панартериит», поражающий все слои сосудистой стенки, включая фиброзное утолщение интимы, деструкцию медиальных гладких мышц и эластического слоя, клеточную инфильтрацию и фиброз коллагена в средней сосудистой оболочке, наряду с утолщением адвентиции с клеточной инфильтрацией вокруг *vasa vasorum* [92]. Клинические симптомы зависят от уровня и степени поражения дуги аорты и отходящих от нее артерий.

Офтальмологические проявления. Именно с описания глазных симптомов, впервые сделанных японским офтальмологом Микито Такаюсу и представленных на XII Конгрессе Японского офтальмологического общества в 1908 г., началась история исследования неспецифического аортоартериита [1]. Ученый представил клинический случай и описание необычных изменений сосудов сетчатки (многочисленные артериовенозные фистулы), сопровождавшиеся атрофией зрительного нерва, у 21-летней девушки, в анамнезе которой были синкопальные состояния.

Офтальмологическая симптоматика при болезни Такаюсу вызвана гипоперфузией тканей в результате облитерации сосудов. Классические признаки ретинопатии при АТ: расширение мелких сосудов, образование капиллярных микроаневризм, артериовенозные анастомозы, гипертоническая ретинопатия, формирование таких осложнений, как катаракта, рубеоз радужки, неоваскуляризация, кровоизлияние в стекловидное тело и другие признаки [18, 68].

Результаты крупного кросс-секционного исследования пациентов с неспецифическим аортоартериитом опубликованы в 2011 г. J. Peter и соавторами [68]. Согласно этому исследованию у 61 пациента (средний возраст — 32 года; у 92% дебют заболевания приходился на возраст <40 лет; 77% составили женщины) были изучены офтальмологические симптомы заболевания. Снижение зрения отмечали у 30% пациентов, ретинопатия Такаюсу выявлена у 15% и гипертензивная ретинопатия — у одного из шести пациентов. Передняя ИОН диагностирована у 3% пациентов, окулярный ишемический синдром — у 7%. Окулярный ишемический синдром чаще выявляли у пациентов более старшего возраста и при большей длительности заболевания. Признаки ретинопатии при АТ включали ге-

нерализованную вазодилатацию с капиллярными микроаневризмами, а также по мере развития болезни, артериовенозное анастомозирование и капиллярное выпадение с последующими осложнениями, такими как катаракта, неоваскулярная глаукома, кровоизлияние в стекловидное тело и атрофия зрительного нерва.

Таким образом, 1 апреля 1908 г. на XII Конгрессе Японского офтальмологического общества Микито Такаюсу сделал исторический доклад по специфическим изменениям на глазном дне у женщины молодого возраста, что в дальнейшем получило всемирное признание, а описанные им изменения вошли в симптомокомплекс одного из СВ, который теперь носит его имя.

ВАСКУЛИТЫ С ПОРАЖЕНИЕМ СОСУДОВ СРЕДНЕГО КАЛИБРА

Сосуды среднего калибра — это висцеральные артерии и вены, а также их начальные ветви; хотя при различных подтипах васкулитов существует перекрытие в размерах сосудов, вовлеченных в воспалительный процесс [43].

Узелковый полиартериит (УПА)

УПА — это редкий некротизирующий васкулит средних или мелких артерий без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров или венул. Он не связан с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) и ассоциирован с аневризматическими узелками вдоль стенок мышечного слоя артерий среднего калибра [43].

Офтальмологические проявления. При УПА может поражаться любая часть тканей глазного яблока с такими проявлениями, как некроз конъюнктивы, склерит, ПЯК, негранулематозный увеит, васкулит сетчатки, псевдотумор орбиты и окклюзия центральной ретинальной артерии [2]. Обычно офтальмологические проявления присутствуют у 20% пациентов с УПА [66]. Склерит, вызванный УПА, может быть диффузным, узловатым или некротизирующим. ПЯК может возникать одновременно со склеритом и прогрессировать как по окружности, так и по центру, формируя «подрытые» края, подобно язве Мурена (рис. 4а, б); однако, в отличие от язвы Мурена, ПЯК при УПА часто ассоциируется со склеритом [56].

Наиболее распространенным офтальмологическим проявлением при УПА являются хориоидальный и ретинальный васкулиты. Хориоидальный васкулит может не проявляться клинически, однако может манифестировать в виде пятен Эльшнига (желтые пятна в сосудистой оболочке), рассеянные по всему заднему полюсу в результате хориоидальной ишемии [66, 93]. В литературе описывают следующие глазные нарушения при УПА: субгиалоидное кровоизлияние, интратретинальные геморрагии, отек, экссудаты, инфаркт фиброзного слоя нервных волокон, периваскулярные инфильтраты сосудов сетчатки, окклюзию (особенно центральной ретинальной артерии) и экссудативную отслойку сетчатки [5, 35]. При УПА также описан диффузный двусторонний

панувеит (васкулит сетчатки, ассоциированный с поражением клеток передней камеры и стекловидного тела) [58].

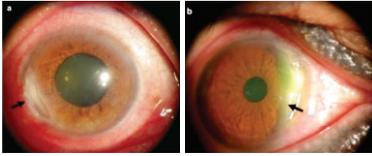


Рис. 4а,б. ПЯК при УПА (фотография заимствована из [56])

Ткани глазницы также могут быть вовлечены в патологический процесс при УПА, что приводит к развитию орбитальной псевдотуморозной клинической картины с проптозом. Наиболее частыми нейроофтальмологическими проявлениями васкулита являются параличи черепно-мозговых нервов [26], также отмечаются и другие проявления: гемианопия, нистагм, транзиторная слепота, диплопия и синдром Горнера [91].

Болезнь Kawasaki (БК)

Это СВ сосудов среднего калибра, особенно коронарных артерий, возникающий преимущественно у детей в возрасте до 5 лет. Клинические проявления включают лихорадку, кожную сыпь, инъекцию конъюнктивы и цервикальную лимфаденопатию [36, 43].

Офтальмологические проявления. Конъюнктивит без гнойного отделяемого является наиболее распространенным офтальмологическим проявлением БК (рис. 5), хотя его наличие не является обязательным. Также в литературе имеются сведения о наличии острого переднего увеита (всегда двустороннего) [52], помутнения стекловидного тела, отека диска зрительного нерва и поверхностного точечного кератита при БК [11]. С БК также часто ассоциируется дакриоцистит, причем данное поражение манифестирует через 6 мес после начала острой фазы заболевания и является своеобразным маркером васкулита [55]. Посмертное обследование 4-месячного пациента с БК выявило васкулит с тромбозом ветви офтальмологической артерии и двусторонней внутренней ишемией сетчатки [23].



Рис. 5. Конъюнктивит у пациента с БК (фотография заимствована из [9])

ВАСКУЛИТЫ С ПОРАЖЕНИЕМ СОСУДОВ МЕЛКОГО КАЛИБРА

Васкулиты, поражающие сосуды мелкого калибра, как правило, вовлекают в патологический процесс внутрисосудистые сосуды и артерии, артериолы, капилляры, венулы и вены [43]. Васкулиты, поражающие сосуды мелкого калибра, подразделяются на ANCA-ассоциированные и иммунокомплексные.

ANCA-АССОЦИИРОВАННЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА)

ГПА, ранее называемый гранулематозом Вегенера, — это некротизирующий гранулематозный васкулит мелких и средних сосудов с вовлечением в патологический процесс верхних и нижних дыхательных путей (в 70% случаев) [22]. Следует отметить, что вовлечение почек (развитие гломерулонефрита у 77% пациентов в развернутой стадии) и тканей глазницы также является характерным признаком ГПА. При гистологическом исследовании тканей выявляют гранулематозное и негранулематозное экстравазкулярное воспаление [43].

Офтальмологические проявления. Именно поражение глаз среди патологии других органов имеет существенное клиническое и диагностическое значение при ГПА. Офтальмологические проявления возникают у 28–58% больных с вовлечением в патологический процесс любой окулярной или периокулярной ткани, причем в 6–8% случаев — в дебюте болезни [44].

Клинически выделяют несколько фенотипов ГПА. При отсутствии поражения почек ГПА характеризуется как лимитированная форма/фенотип [51]. Однако, несмотря на наличие лимитированного заболевания, ГПА редко имеет клинические проявления поражения только одного органа. Так, во французской базе данных из 494 пациентов с ГПА у 16 (3,2%) было вовлечение только одного органа, четверо из которых имели только поражение глаз. У этих четырех пациентов была псевдоопухоль глазницы с экзофтальмом, а у одного — некротизирующий склерит [61].

Данные большой когорты пациентов, лечившихся в клинике, ориентированной на ГПА, в Национальных институтах здоровья, показали, что у 15% пациентов заболевание манифестирует с поражения глаз. Наиболее распространенными дебютными симптомами болезни были склерит и конъюнктивит, хотя заболевание глазниц с проптозом считалось наиболее диагностически значимым симптомом. В течение заболевания у 52% этих пациентов в конечном итоге появлялись окулярные проявления [34].

Клиническая картина поражения глаз при ГПА может быть представлена внезапно появляющимся и быстро прогрессирующим односторонним экзофтальмом, напряженностью тканей век, их отеком; глазное яблоко оказывается «ущемленным» между напряженными веками, подвижность его резко ограничена, на роговице у лимба появляются инфильтраты и изъязвления, рано развивается отек диска зрительного нерва и, как следствие, резко снижаются зрительные функции. Через несколько недель или месяцев аналогичная симптоматика может развиваться в парной орбите. Вторым вариантом течения ГПА — поражением орбиты, характеризующееся появлением невоспалительного отека век с частичным проптозом и умеренным экзофтальмом.

тальмом на одной стороне, с постепенно развивающимся ограничением функций экстраокулярных мышц [62]. Вовлечение орбиты может возникать первично или вследствие связанного с ним синусита [4].

При отсутствии признаков поражения внутренних органов может быть установлен ошибочный диагноз — злокачественная опухоль орбиты; в таком случае диагноз может быть установлен только после диагностической орбитотомии и гистологического исследования.

Кроме поражения тканей орбиты в патологический процесс может вовлекаться и склера. Склерит некротизирующего типа является одним из распространенных офтальмологических проявлений ГПА, отмечаемым у 50% пациентов (рис. 6) [24], и может быть клинической манифестацией заболевания [33].



Рис. 6. Клинические проявления некротизирующего склерита (фотография заимствована из [38])

В дополнение к склериту и воспалению орбиты могут присутствовать дакриоцистит, вовлечение сетчатки и роговицы [86]. Поражение слезной железы проявляется острым или хроническим дакриoadенитом, который бывает двусторонним и достаточно часто возникает в дебюте заболевания [82].

В патологический процесс также могут быть вовлечены такие смежные глазные структуры, как роговица, трабекулярная сетка и цилиарное тело, приводя в конечном итоге к таким серьезным осложнениям, как кератит, изъязвление роговицы, увеит, окулярная гипертензия или глаукома [12].

ПЯК также является распространенным окулярным проявлением ГПА (рис. 7) [24]; он часто протекает наряду со склеритом и выраженной глазной болью. При осмотре отмечают инфильтрацию и помутнение роговицы с прорастанием сосудов из лимба. Отсрочка в диагностике и лечении приводит к изъязвлению роговицы, истончению стромы и перфорации [62].



Рис. 7. ПЯК у пациента с ГМП (фотография заимствована из [38])

Поражение конъюнктивы может имитировать пемфигоид слизистой оболочки — развитие рубцевания конъюнктивы, потерю конъюнктивальных сводов и образование симблефарона (сращение конъюнктивы век с конъюнктивой глазного яблока) [66].

Инфильтрация при ГПА может способствовать поражению зрительного нерва, что приводит к безболезненной оптической нейропатии, отеку зрительного нерва и последующей его атрофии; дальнейшая инфильтрация может вызвать болезненную офтальмоплегию и слепоту [79]. Офтальмоплегия также может быть результатом васкулита черепных нервов, иннервирующих экстраокулярные мышцы [62].

Для подтверждения диагноза ГПА необходимо проведение биопсии пораженного органа. Классическую гистологическую диагностическую триаду (васкулит мелких сосудов с инфильтрацией нейтрофилами, эозинофилами и макрофагами, очаги гранулематозного воспаления и участки некроза) при биопсии легкого выявляют в 90% случаев. Диагностическая ценность гистологического исследования биоптата глазницы составляет лишь 25–54%, однако взятие биопсии из глазницы — значительно менее опасная процедура, чем биопсия почки или легкого. Сопоставление результатов биопсии глазницы с клинической картиной и лабораторными данными зачастую оказывается достаточным для установления диагноза даже при наличии двух гистологических критериев из трех [37].

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА, синдром Черджа — Стресс)

ЭГПА представляет собой эозинофильное некротизирующее гранулематозное воспаление, с вовлечением дыхательных путей, поражающим преимущественно малые и средние сосуды. Основное клиническое проявление болезни — гиперреактивность бронхов, астма и полипы носа — являются частыми клиническими симптомами, а эозинофилия — ведущая лабораторная особенность [43].

Офтальмологические проявления. ЭГПА — достаточно редкая причина заболевания глаз [75]. Описаны единичные наблюдения со множеством неспецифических проявлений, в том числе воспаление орбит, конъюнктивит, эписклерит, ПЯК, увеит, склерит, окклюзия артерий сетчатки, ИОН, мультифокальная хориоидная ишемия и параличи черепно-мозговых нервов. В дополнение к нефриту позитивность по ANCA также, по-видимому, связана с более тяжелым поражением глаз и большим риском потери зрения [85].

Микроскопический полиангиит (МПА)

Это некротизирующий васкулит мелких сосудов с возможным вовлечением средних артерий. В клинической картине МПА доминируют признаки некротизирующего гломерулонефрита и легочного капиллярита. Экстравааскулярное воспаление отсутствует [43].

Офтальмологические проявления. При МПА в воспалительный процесс могут вовлекаться все окулярные и орбитальные ткани, частота симптомов колеблется в пределах 30%. В когорте, включавшей 85 пациентов с МПА (из базы данных о васкулитах во Франции), только у одного пациента отмечены окулярные проявления, но ника-

ких подробностей о характере процесса не было представлено [30]. Наиболее распространенной формой вовлечения глаз является ПЯК с особенностями, которые напоминают язву Муруна (зазубренный изъязвленный край), и наличие смежного склерита [56]. Вовлечение глаз может быть начальным проявлением МПА [56]. М. Mihara и соавторы (2005) описали клинический случай МПА у мужчины с передним увеитом и ретинальным васкулитом [57].

ИММУНОКОМПЛЕКСНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Криоглобулинемический васкулит (КВ)

Криоглобулинемия — наличие криоглобулинов в сыворотке крови, а КВ — васкулит с криоглобулиновыми иммунными отложениями, который поражают мелкие сосуды, преимущественно капилляры, венулы и артериолы [43].

Офтальмологические проявления. В литературе есть сведения о депозиции моноклонального иммуноглобулина IgG-каппа на передней пограничной мембране роговицы (боуеновой мембране) [47]. Как и в случае с другими СВ, склерит и ПЯК отмечены у пациентов с КВ [46]. У пациентов с КВ описаны ишемия переднего сегмента с развитием неоваскуляризации радужки [87]. Сообщалось о вовлечении в процесс задних сегментов глаза при смешанной криоглобулинемии, включая Purtscher-ретинопатию, васкулит сетчатки и отслойку сетчатки, имитирующие центральную серозную хориоидопатию [14, 25].

IgA-васкулит

IgA-васкулит (IgAV, васкулит Шенлейна — Геноха) — васкулит, характеризуемый IgA₁-доминантными иммунными отложениями, вовлекающими в процесс сосуды мелкого калибра, преимущественно капилляры, венулы и артериолы; в его основе лежит множественный микротромбоваскулит, поражающий сосуды кожи и внутренних органов. При IgAV поражаются кожа, желудочно-кишечный тракт и суставы с явлениями артрита [43]. Болезнь чаще всего развивается в детском возрасте и является наиболее распространенным васкулитом у детей; 3,0–26,7 случаев на 100 тыс. детей [78], у взрослых — 0,8–1,8 случаев на 100 тыс. [69].

Офтальмологические проявления. В литературе присутствуют сообщения о вовлечении в аутоиммунный процесс центральной нервной системы, поражение которой ведет к аномалиям зрения у 8% детей с IgAV [36], хотя поражение глаз отмечают довольно редко [78]. В научной литературе описаны случаи эписклерита, переднего увеита и кератита у пациентов с васкулитом Шенлейна — Геноха [59].

Гипокомплементемический уртикарный васкулит (ГУВ)

ГУВ (анти-C1q-васкулит) — васкулит мелких сосудов (капилляры, венулы и артериолы), отмечаемый одновременно с крапивницей, гипокомплементемией и наличием анти-C1q-антител [43]. Его патогенез опосредован аутоантителами к C1q

(анти-C1q), молекулярному комплексу, входящему в состав первого компонента классического пути активации комплемента (C1) [2]. ГУВ проявляется прежде всего кожными симптомами, однако в процесс вовлекаются оболочки глаз и почечная паренхима.

Офтальмологические проявления. У 15–21% пациентов с ГУВ наблюдаются поражения глаз [19]. В литературе имеется информация о конъюнктивитах, увеитах, эписклеритах и склеритах, ассоциированных с ГУВ, что требует системной иммуносупрессии для контроля заболевания [17, 76].

ВАСКУЛИТЫ СОСУДОВ РАЗЛИЧНОГО КАЛИБРА

Болезнь Бехчета (ББ)

Это идиопатическое воспалительное заболевание, исходное описание которого включало гипопион, передний увеит как часть триады проявлений, оральные и половые изъязвления были двумя другими. Основополагающим в патогенезе ББ является некротизирующий васкулит с участием как артерий, так и вен [45].

Офтальмологические проявления. Заболевание глаз возникает у 70–85% пациентов с ББ, офтальмологические проявления могут включать гипопион — патологическое скопление экссудата в передней камере глазного яблока (85–90%), передний (3,2–37%), задний (21,7–56%) или генерализованный (5,3–75,1%) увеиты, васкулит сосудов сетчатки (55%) [45, 96]. Передний увеит при ББ ассоциируется с выраженной клеточной реакцией передней камеры, проявляющейся у 1/3 больных в виде гипопиона, который отличается от такового при других воспалительных процессах тем, что состоит из лимфоцитов. Гипопион при ББ имеет характерную подвижность: при наклоне головы пациента вперед он легко растекается по задней поверхности роговицы, а при наклоне головы назад — быстро стекает на поверхность радужки. Передний увеит может быстро проходить без каких-либо последствий, однако иногда приводит ко вторичным изменениям иридо-хрусталиковой диафрагмы и угла передней камеры, осложняясь вторичной глаукомой [64].

В 95% случаев процесс поражения глаз является двусторонним, однако клинические признаки редко бывают симметричными: обычно существует определенный период между поражением глаз, который может длиться от нескольких дней до нескольких лет. Увеит обычно носит рецидивирующий характер [50], частота рецидивов коррелирует с прогнозом заболевания. Считается, что ББ имеет плохой прогноз у лиц с частыми рецидивами в первый год поражения глаз. Отмечают тяжелое течение поражения глаз у пациентов с небольшим временным интервалом между началом ББ и вовлечением в процесс окулярных оболочек [90].

Кроме того, тяжесть заболевания зависит от возраста дебюта ББ: чем пациент моложе, тем

хуже прогноз, особенно для поражения глаз [13]. Наиболее прогностически неблагоприятным признаком ББ является поражение заднего отрезка глаза [49]. Ангиит сетчатки еще в большей степени осложняет течение болезни, поскольку окклюзия ретинальных сосудов приводит к атрофии сетчатки и зрительного нерва [54]. Следует отметить, что главной причиной инвалидности при ББ является именно поражение глаз. Для ББ характерна постепенная облитерация сосудов сетчатки, поэтому на флюоресцентной ангиографии глазного дна отсутствует типичный для других форм ангиитов сетчатки «обрыв» ретинальных сосудов. В связи с этим при ББ редко или вообще не выявляется ангиографическая картина неперфузируемых зон и неоваскуляризации сетчатки.

Другим признаком поражения сетчатки являются ретинальные инфильтраты. Они быстро рассасываются при применении больным ГК, что, скорее всего, указывает на их воспалительную природу, а не на ишемию сетчатки. Существует мнение, что эти инфильтраты являются проявлением гипопиона в сетчатке [71]. Изменения хориоидеи выявляют в значительной доле случаев [80]. Постоянным и непереносимым признаком воспаления глаза при ББ является клеточная реакция стекловидного тела, что сопровождается продукцией коллагена, приводящей к частичному или полному его фиброзу. В последнее время прогноз зрительных функций при ББ несколько улучшился благодаря ранней диагностике и применению иммуносупрессивных препаратов.

Синдром Когана (СК)

СК — это васкулит, поражающий мелкие, средние или крупные артерии (включая аорту). Это редкое аутоиммунное заболевание группы СВ, характеризующееся воспалительным поражением глаз (интерстициальный кератит, увеит, эписклерит) и органа слуха (нейросенсорная тугоухость, вестибулярные нарушения). Это заболевание впервые в 1945 г. описал американский офтальмолог David Cogan как сочетание неспецифического (несифилитического) интерстициального кератита и аудиовестибулярных симптомов, напоминающих болезнь Меньера [3]. Согласно последней (Chapel Hill Consensus Conference, 2012) Международной классификации системных васкулитов СК относится к «васкулитам, которые поражают сосуды разного калибра» [43].

Офтальмологические проявления. СК характеризуется окулярными воспалительными поражениями; классическим проявлением болезни является язвенный интерстициальный кератит, при котором обычно прозрачная и аваскулярная строма роговицы инфильтрируется кровеносными сосудами из лимба [28]. При «атипичной» форме может выявляться увеит, эписклерит и склерит, а интерстициальный кератит не характерен. Все формы присутствуют в ассоциации с заболеванием внутреннего уха (звон в ушах, тошнота, рвота, несколько реже — атаксия) [60]. Такие поражения глаз, как папиллит, задний увеит, ре-

тинальный васкулит и экзофтальм, определяют довольно редко. У 15% больных развивается опциллопсия (иллюзия вращения окружающей обстановки) и СВ, в 10% — артрит с/без недостаточности клапанов аорты.

В Украине описан единственный случай СК у женщины в возрасте 25 лет, который сопровождался болью и покраснением левого глаза в дебюте болезни [3]. У пациентки отмечено развитие рецидивирующего конъюнктивита, а в последующем — левостороннего язвенного интерстициального кератита. Применение современной терапии ингибиторами ФНО- α позволило предотвратить развитие необратимых нарушений функции вовлеченных органов.

СВ представляют собой гетерогенную группу редких заболеваний с воспалением сосудов различного калибра в качестве общей особенности. Глазные проявления могут быть частым симптомом при различных СВ, наиболее часто поражение глаз отмечают при ГКА, ГПА, ББ и МПА [89]. Учитывая гетерогенность глазных проявлений при СВ, чрезвычайно важным является сотрудничество между ревматологами и офтальмологами, а подход к лечению этих пациентов в большинстве случаев должен быть мультидисциплинарным.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Головач І.Ю. (2012) Історія відкриття і опису неспецифічного аортоартеріїту — хвороби Такаюсу, що носить ім'я японського офтальмолога Мікіто Такаюсу. Укр. ревматол. журн., 47(1): 97–99.
2. Добронравов В.А. (2011) Гипокомплементемический уртикарный васкулит: введение в клинику и иммунологию. Нефрология, 15(1): 17–26.
3. Яременко О.Б., Федьков Д.Л., Шинькарук Ю.Л. та ін. (2018) Синдром Когана. Здоров'я України. Тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія», 2(57): 16–17.
4. Ahmad I., Lee W.C., Nagendran V. et al. (2000) Localised Wegener's granulomatosis in otolaryngology: a review of six cases. ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec., 62(3): 149–155.
5. Akova Y.A., Jabbur N.S., Foster C.S. (1993) Ocular presentation of polyarteritis nodosa. Clinical course and management with steroid and cytotoxic therapy. Ophthalmology, 100: 1775–1781.
6. Albin T., Zamir E., Read R. et al. (2005) Evaluation of subconjunctival triamcinolone for nonnecrotizing anterior scleritis. Ophthalmology, 112: 1814–1820.
7. Ameli F., Phang K.S., Masir N. (2011) Churg-Strauss syndrome presenting with conjunctival and eyelid masses: a case report. Medi. J. Malaysia, 66: 517–519.
8. Ausayakhun S., Louthrenoo W., Aupapong S. (2002) Ocular diseases in patients with rheumatic diseases. J. Med. Assoc. Thailand, 85: 855–862.
9. Ball G., Fessler J., Bridges S. (2014) Oxford textbook of vasculitis. UK, Oxford university press.
10. Biouse V., Newman N.J. (2015) Ischemic Optic Neuropathies. N. Engl. J. Med., 372: 2428–2436.
11. Birnbaum A.D., Jiang Y., Vasaiwala R. et al. (2012) Bilateral simultaneous-onset nongranulomatous acute anterior uveitis: clinical presentation and etiology. Arch. Ophthalmol., 130: 1–6.
12. Biswas J., Babu K., Gopal L. et al. (2003) Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. Analysis of nine cases. Indian J. Ophthalmol., 51(3): 217–223.
13. Bonfili A.A., Orefice F. (2005) Behçet's disease. Semin. Ophthalmol., 20(3): 199–206.

14. **Braun G.S., Horster S., Wagner K.S. et al.** (2007) Cryoglobulinaemic vasculitis: classification and clinical and therapeutic aspects. *Postgrad Med. J.*, 83(976): 87–94.
15. **Breuer G., Neshet R., Neshet G.** (2009a) Effect of biopsy length on the rate of positive temporal artery biopsies. *Clin. Exper. Rheum.*, 27(Suppl. 52): S10–13.
16. **Breuer G., Neshet G., Neshet R.** (2009b) Rate of discordant findings in bilateral temporal artery biopsy to diagnose giant cell arteritis. *J. Rheumatol.*, 36: 794–796.
17. **Buck A., Christensen J., McCarty M.** (2012) Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome A Case Report and Literature Review. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*, 5(1): 36–46.
18. **Butel N., Noel N., Touitou V. et al.** (2014) Takayasu arteritis and ocular manifestations: about seven cases. *ARVO journal, ARVO Annual Meeting Abstract*, 55(13): 675.
19. **Davis M.D., Daoud M.S., Kirby B. et al.** (1998) Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 38: 899–905.
20. **De Smit E., O'Sullivan E., Mackey D.A., Hewitt A.W.** (2016) Giant cell arteritis: ophthalmic manifestations of a systemic disease. *Graefes Archiv für Ophthalmologie*, 254(12): 2291–2306.
21. **Dejaco C., Ramiro S., Duftner C. et al.** (2018) EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann. Rheum. Dis.*, 77(5): 636–643.
22. **Falk R.J., Gross W.L., Guillevin L. et al.** (2011). American College of Rheumatology, American Society of Nephrology and European League Against Rheumatism Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arth. Rheum.*, 63: 863–864.
23. **Font R.L., Mehta R.S., Streusand S.B. et al.** (1983) Bilateral retinal ischemia in Kawasaki disease. Postmortem findings and electron microscopic observations. *Ophthalmology*, 90: 569–577.
24. **Galor A., Thorne J.E.** (2007) Scleritis and peripheral ulcerative keratitis. *Rheum. Dis. Clin. North Amer.*, 33: 835–854.
25. **Garrity J.** (2012) Ocular manifestations of small-vessel vasculitis. *Clev. Clin. J. Med.*, 79(3): S31–S33.
26. **Golnik K.C.** (2004) Neuro-ophthalmologic manifestations of systemic disease: rheumatologic/Inflammatory. *Ophthalmol. Clin. North Amer.*, 17: 389–396.
27. **Gonzalez-Gay M.A., Martinez-Dubois C., Agudo M. et al.** (2010) Giant cell arteritis: epidemiology, diagnosis, and management. *Curr. Rheum. Rep.*, 12: 436–442.
28. **Grasland A., Pouchot J., Hachulla E. et al.** (2004) Study Group for Cogan's syndrome. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*, 43: 1007–1015.
29. **Gritz D.C., Wong I.G.** (2004) Incidence and prevalence of uveitis in northern California: The northern California epidemiology of uveitis study. *Ophthalmology*, 111: 491–500.
30. **Guillevin L., Durand-Gasselin B., Cevallos R. et al.** (1999) Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arth. Rheum.*, 42: 421–430.
31. **Hadle N.** (2017) Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's granulomatosis): ED presentations, evaluation, and management (<http://www.emdocs.net/granulomatosis-polyangiitis-wegeners-granulomatosis-ed-presentations-evaluation-management/>).
32. **Hayreh S.S., Podhajsky P.A., Zimmerman B.** (1998) Occult giant cell arteritis: ocular manifestations. *Am. J. Ophthalmol.*, 125: 521–526.
33. **Hijikata N., Takayanagi N., Yoneda K. et al.** (2009) A case of scleritis as the initial clinical manifestation of limited Wegener's granulomatosis. *Nihon Koryu Gakkai Zasshi*, 47(11): 1025–1029.
34. **Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y. et al.** (1992) Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann. Intern. Med.*, 116: 488–498.
35. **Hsu C.T., Kerrison J.B., Miller N.R., Goldberg M.F.** (2001) Choroidal infarction, anterior ischemic optic neuropathy, and central retinal artery occlusion from polyarteritis nodosa. *Retina*, 21: 348–351.
36. **Iannetti L., Zito R., Bruschi S. et al.** (2012) Recent understanding on diagnosis and management of central nervous system vasculitis in children. *Clin. Develop. Immunol.*, 698327.
37. **Isa H., Lightman S., Luthert P.J. et al.** (2012) Histopathological features predictive of a clinical diagnosis of ophthalmic granulomatosis with polyangiitis (GPA). *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 5(7): 684–689.
38. **Isa H., Lightman S., Pusey D., Taylor S.** (2011) Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. *J. Expert. Rev. Ophthalmol.*, 6(5): 541–555.
39. **Jabs D.A., Mudun A., Dunn J.P., Marsh M.J.** (2000a) Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am. J. Ophthalmol.*, 130: 469–476.
40. **Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. et al.** (2005) Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol.*, 140: 509–516.
41. **Jabs D.A., Rosenbaum J.T., Foster C.S. et al.** (2000b) Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am. J. Ophthalmol.*, 130: 492–513.
42. **Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al.** (1994) Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arth. Rheum.*, 37: 187–192.
43. **Jennette J., Falk R., Bacon P. et al.** (2013) 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arth. Rheum.*, 65: 1–11.
44. **Joshi L., Hamour S., Salama A.D. et al.** (2009) Renal and ocular targets for therapy in Wegener's granulomatosis. *Inflamm. Allergy Drug Targets*, 8(1): 70–79.
45. **Kacmaz R.O., Kempen J.H., Newcomb C. et al.** (2008) Systemic Immunosuppressive Therapy For Eye Diseases Cohort Study Group Ocular inflammation in Behcet disease: incidence of ocular complications and of loss of visual acuity. *Am. J. Ophthalmol.*, 146: 828–836.
46. **Kedhar S.R., Belair M.L., Jun A.S. et al.** (2007) Scleritis and peripheral ulcerative keratitis with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia. *Arch. Ophthalmol.*, 125: 852–853.
47. **Kremer I., Wright P., Merin S. et al.** (1989) Corneal subepithelial monoclonal kappa IgG deposits in essential cryoglobulinemia. *Br. J. Ophthalmol.*, 73: 669–673.
48. **Ku J.H., Ali A., Suhler E.B. et al.** (2012) Characteristics and visual outcome of patients with retinal vasculitis. *Arch. Ophthalmol.*, 130: 1–6.
49. **Kump L.I., Moeller K.L., Reed G.F. et al.** (2008) Behçet's disease: comparing 3 decades of treatment response at the National Eye Institute. *Can. J. Ophthalmol.*, 43(4): 468–472.
50. **Kural-Seyahi E., Fresko I., Seyahi N. et al.** (2003) The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*, 82(1): 60–76.
51. **Lamprecht P., Gross W.L.** (2004) A brief history of Wegener's granulomatosis: on limited, localized, and generalized forms of the disease: comment on the article by the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. *Arth. Rheumatism*, 50: 334–335.
52. **Lee K.J., Kim H.J., Kim M.J. et al.** (2016) Usefulness of anterior uveitis as an additional tool for diagnosing incomplete Kawasaki disease. *Korean. J. Pediatr.*, 59(4): 174–177.
53. **Margolis R., Kosmorsky G.S., Lowder C.Y., Schoenfeld L.** (2007) Conjunctival involvement in Churg-Strauss syndrome. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 15: 113–115.
54. **Matsuo T., Itami M., Nakagawa H., Nagayama M.** (2002) The incidence and pathology of conjunctival ulceration in Behcet syndrome. *Br. J. Ophthalmol.*, 86: 140–143.
55. **Mauriello J.A. Jr., Stabile C., Wagner R.S.** (1986) Dacryocystitis following Kawasaki's disease. *Ophthalm. Plast. Reconstruct. Surg.*, 2: 209–211.
56. **Messmer E.M., Foster C.S.** (1999) Vasculitic peripheral ulcerative keratitis. *Surv. Ophthalmol.*, 43: 379–396.
57. **Mihara M., Hayasaka S., Watanabe K. et al.** (2005) Ocular manifestations in patients with microscopic polyangiitis. *Eur. J. Ophthalmol.*, 15: 138–142.

58. **Morgan C.M., Foster C.S., D'Amico D.J., Gragoudas E.S.** (1986) Retinal vasculitis in polyarteritis nodosa. *Retina*, 6: 205–209.
59. **Muqit M., Gallagher M., Gavin M. et al.** (2005) Henoch-Schonlein purpura with keratitis and granulomatous anterior uveitis. *Br. J. Ophthalmol.*, 89(9): 1221–1222.
60. **Pagnini I., Zannin M.E., Vittadello F. et al.** (2012) Clinical features and outcome of Cogan syndrome. *J. Pediatr.*, 160(2): 303–307.
61. **Pagnoux C., Stubbe M., Lifermann F. et al.** (2011) Wegener's granulomatosis strictly and persistently localized to one organ is rare: assessment of 16 patients from the French Vasculitis Study Group database. *J. Rheumatol.*, 38: 475–478.
62. **Pakrou N., Selva D., Leibovitch I.** (2006) Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin. Arthritis Rheum.*, 35(5): 284–292.
63. **Panja M., Mondal P.C.** (2004) Current status of aortoarteritis in India. *J. Assoc. Physic. India*, 52: 48–52.
64. **Paovic J., Paovic P., Sredovic V.** (2013) Behcet's disease: systemic and ocular manifestations. *Biomed Res. Int.*, 247345.
65. **Papalioidis G.N.** (2017) Ophthalmologic manifestations of systemic vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 28(6): 613–616.
66. **Perez V.L., Chavala S.H., Ahmed M. et al.** (2004) Ocular manifestations and concepts of systemic vasculitides. *Surv. Ophthalmol.*, 49: 399–418.
67. **Perumal B., Black E.H., Levin F., Servat J.J.** (2012) Non-infectious orbital vasculitides. *Eye (Lond)*, 26: 630–639.
68. **Peter J., David S., Danda D. et al.** (2011) Ocular manifestations of Takayasu arteritis. *Retina*, 31: 1170–1178.
69. **Piram M., Mahr A.** (2013) Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 25(2): 171–178.
70. **Ponte C., Rodrigues A., O'Neill L., Luqmani R.** (2015) Giant cell arteritis: Current treatment and management. *World J. Clin. Cases*, 3(6): 484–494.
71. **Ramsay A., Lightman S.** (2001) Hypopyon uveitis. *Surv. Ophthalmol.*, 46(1): 1–18.
72. **Reeves S.W., Sloan F.A., Lee P.P., Jaffe G.J.** (2006) Uveitis in the elderly: epidemiological data from the National Long-term Care Survey Medicare Cohort. *Ophthalmology*, 113(2): 307.
73. **Rizzo I.V., Joseph F.** (2018) Ophthalmic manifestations of giant cell arteritis. *III Rheumatology*, 57(2–1): ii63–i72.
74. **Rodriguez A., Calonge M., Pedroza-Seres M. et al.** (1996) Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch. Ophthalmol.*, 114: 593–599.
75. **Rosenbaum J.T., Ku J., Ali A. et al.** (2012) Patients with retinal vasculitis rarely suffer from systemic vasculitis. *Semin. Arthr. Rheum.*, 41: 859–865.
76. **Roy K., Talukdar A., Kumar B., Sarkar S.** (2013) Case Report Hypocomplementaemic urticarial vasculitis syndrome: a mimicker of systemic lupus erythematosus *BMJ Case Rep.*, bcr2013009082 (doi: 10.1136/bcr-2013-009082).
77. **Sainz de la Maza M., Molina N., Gonzalez-Gonzalez L.A. et al.** (2012) Clinical characteristics of a large cohort of patients with scleritis and episcleritis. *Ophthalmology*, 119: 43–50.
78. **Saulsbury F.T.** (2001) Henoch-Schonlein purpura. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 13: 35–40.
79. **Shunmugam M., Morley A.M., Graham E. et al.** (2011) Primary Wegener's granulomatosis of the orbital apex with initial optic nerve infiltration. *Orbit*, 30(1): 24–26.
80. **Smith E.L., Schur P.H.** (2005) Clinical manifestations and diagnosis of Behçet's disease (www.uptodateonline.com).
81. **Smith J.R., Mackensen F., Rosenbaum J.T.** (2007) Therapy insight: scleritis and its relationship to systemic autoimmune disease. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 3: 219–226.
82. **Soheilian M., Bagheri A., Aletaha M.** (2002). Dacryoadenitis as the earliest presenting manifestation of systemic Wegener's granulomatosis. *Eur. J. Ophthalmol.*, 12(3): 241–243.
83. **Sohn E.H., Wang R., Read et al.** (2011) Long-term, multicenter evaluation of subconjunctival injection of triamcinolone for nonnecrotizing, noninfectious anterior scleritis. *Ophthalmology*, 118: 1932–1937.
84. **Suhler E., Lloyd M., Choi D. et al.** (2008) Incidence and prevalence of uveitis in Veterans Affairs Medical Centers of the Pacific Northwest. *Am. J. Ophthalmol.*, 146: 890–896.
85. **Takanashi T., Uchida S., Arita M. et al.** (2001) Orbital inflammatory pseudotumor and ischemic vasculitis in Churg-Strauss syndrome: report of two cases and review of the literature. *Ophthalmology*, 108: 1129–1133.
86. **Tarabishy A.B., Schulte M., Papalioidis G.N., Hoffman G.S.** (2010) Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv. Ophthalmol.*, 55(5): 429–444.
87. **Telander D.G., Holland G.N., Wax M.B., van Gelder R.N.** (2006) Rubeosis and anterior segment ischemia associated with systemic cryoglobulinemia. *Am. J. Ophthalmol.*, 142: 689–690.
88. **Tong L., Thumboo J., Tan Y.K. et al.** (2014) The eye: a window of opportunity in rheumatoid arthritis? *Nat. Rev. Rheumatol.*, 10(9): 552–560.
89. **Tugal-Tutkun I.** (2017) Systemic vasculitis and the eye. *Curr. Opin Rheumatol.*, 29(1): 24–32.
90. **Tugal-Tutkun I., Onal S., Altan-Yaycioglu R. et al.** (2004) Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am. J. Ophthalmol.*, 138: 373–380.
91. **Ueno K., Matsushima A., Hineno A. et al.** (2014) Polyarteritis nodosa with central nervous system involvement mimicking relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mod. Rheumatol.*, 24(3): 525–528 (doi: 10.3109/14397595.2013.852849).
92. **Vaideswar P., Deshpande J.** (2013) Pathology of Takayasu arteritis: A brief review. *Ann. Pediatr. Cardiol.*, 6(1): 52–58.
93. **Vazquez-Romo K., Rodriguez-Hernandez A., Paczka J. et al.** (2017) Ocular presentation of polyarteritis nodosa. Clinical course and management with steroid and cytotoxic therapy. *Front Neurol.*, 8: 490.
94. **Yagci A.** (2012) Update on peripheral ulcerative keratitis. *Clin. Ophthalmol.*, 6: 747–754.
95. **Yan Cao, Wensong Zhang, Jie Wu et al.** (2017) Peripheral ulcerative keratitis associated with autoimmune disease: pathogenesis and treatment. *J. Ophthalmol.*, Article ID 7298026.
96. **Zamir E., Bodaghi B., Tugal-Tutkun et al.** (2003) Conjunctival ulcers in Behçet's disease. *Ophthalmology*, 110: 1137–1141.
97. **Zamir E., Read R.W., Smith R.E. et al.** (2002) A prospective evaluation of subconjunctival injection of triamcinolone acetate for resistant anterior scleritis. *Ophthalmology*, 109: 798–805.

ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ СИСТЕМНИХ ВАСКУЛІТІВ

І.Ю. Головач, Є.Д. Єгудіна, Т.Б. Бевзенко

Резюме. Системні васкуліти належать до гетерогенної групи рідкісних захворювань із запаленням стінок кровоносних судин, що призводять до порушення перфузії та ішемії органа з некрозом. Залучення в патологічний процес очей є частим симптомом як у дебюті захворювання, так і в розгорнутій стадії хвороби. У цій роботі представлено огляд літератури, присвячений характерним офтальмологічним проявам системних васкулітів. Описано найхарактерніші ознаки ураження оболонок очей, поширеність ураження та окремі очні симптоми при різних системних васкулітах. Детально проаналізовано можливі офтальмологічні симптоми та ураження, властиві різним васкулітам та пов'язані з ураженням різних структур очей. Консультація та обстеження в окуліста часто є необхідним етапом у діагностиці та підтвердженні діагнозу системного васкуліту. Незважаючи на розширення технологічних можливостей в офтальмо-

логії, часто необхідні лише дослідження щільною лампою чи огляд очного дна для підтвердження або спростування офтальмологічних проявів системного васкуліту. З підвищенням доступності та використання біологічних агентів у лікуванні при системних васкулітах останнім часом прогноз для пацієнтів із тяжкими очними ускладненнями системних васкулітів суттєво покращився. Співпраця офтальмологів і ревматологів має важливе значення для своєчасної діагностики та успішного лікування пацієнтів із васкулітами.

Ключові слова: системний васкуліт, ураження очей, увеїт, кератит, склерит, офтальмологія, судини.

OPHTHALMOLOGICAL MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC VASCULITIS

*I. Yu. Golovach, Ye. D. Yehudina,
T. B. Bevzenko*

Summary. *The systemic vasculitis are a heterogeneous group of rare disorders with inflammation of blood vessels that leads to loss of perfusion and ischemia with necrosis. Involvement in the pathological process of the eye is a frequent symptom both in the debut of the disease, and in the advanced stage of the disease. In this paper, a review of the literature on the characteristic ophthalmic manifestations of systemic vasculitis is presented. The most characteristic signs of defeat of the en-*

velopes of the eyes, the prevalence of the lesions and individual eye symptoms in various systemic vasculitis are described. The possible ophthalmologic symptoms and lesions that are characteristic of different vasculitis and associated with lesions of different structures of the eye are analyzed. Systemic vasculitis are often related to ophthalmic disorders, which can serve as the first diagnostic manifestation of potentially life-threatening disease. The ophthalmologic examination is often a critical piece in both the diagnoses and confirmation of many systemic vasculitis. Despite the recent technologic advances in ophthalmology, often times a simple slit-lamp or fundus examination is all that is needed to accurately diagnose ophthalmic manifestations of systemic vasculitis. With an increased availability and the use of biologic agents, visual prognosis will improve in patients with severe ocular complications of systemic vasculitis. Collaboration between ophthalmologists and rheumatologists is important in the successful diagnosis and treatment of patients with vasculitis.

Key words: systemic vasculitis, eye damage, uveitis, keratitis, scleritis, ophthalmology, vessels.

Адрес для переписки:

Головач Ирина Юрьевна
03680, Киев, ул. Заболотного, 21
Клиническая больница «Феофания» ГУД
E-mail: golovachirina@gmail.com

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Нейропатическая боль: новые подходы в лечении

Подготовила Н. Савельева-Кулик

Нейропатическая боль (в мировой популяции — 5–10%) — хронические болевые ощущения, возникающие в результате патологического возбуждения нейронов, отвечающих за реакцию на физическое повреждение организма. Боль, вызванная применением химиотерапии, может становиться причиной прерывания лечения пациентами онкологического профиля и значительно снижает качество жизни.

Повышенная активность N-метил-D-аспаратного рецептора (NMDAR) связана с центральной сенсibilизацией и хронической болью. Однако препараты — антагонисты NMDAR — демонстрируют ограниченный терапевтический потенциал из-за развития неблагоприятных побочных эффектов. Отдельными исследованиями представлены новые подходы, нацеленные на комплекс NR2B-PSD95-nNOS (нейрональная синтаза оксида азота). В доклинических испытаниях при болевых ощущениях указанного типа выявлена терапевтическая эффективность прерывания каскада сигнальных механизмов, следующих за уровнем NMDAR.

В работе исследовательских групп Индианского университета в Блумингтоне, США, и Центра биотех-

нологий Турку, Финляндия, оценено участие взаимодействий между nNOS и адаптерным белком синтазы оксида азота-1 (NOS1AP) в механизмах проноциптивной передачи сигналов и нейропатической боли. На модели грызунов продемонстрирована эффективность экспериментального молекулярного соединения в уменьшении выраженности нейропатической боли, вызванной повреждениями нерва или применением стандартной химиотерапии.

Разработка нового препарата стала возможна в результате описания механизма, в соответствии с которым протеин NOS1AP, расположенный в каскаде реакций ниже уровня функционирования nNOS, запускает несколько биологических путей, связанных с аномальной сигнализацией глутамата, включая запуск феномена нейропатической боли. Экспериментальная молекула, разработанная для предотвращения передачи nNOS в NOS1AP, уменьшала выраженность двух вариантов нейропатической боли у грызунов. Протеин NOS1AP может стать реальной и важной целью в разработке более эффективных лекарственных соединений для терапии пациентов с нейропатической болью.

Lee W.-H., Li L.-L., Chawla A. et al. (2018) Disruption of nNOS–NOS1AP protein–protein interactions suppresses neuropathic pain in mice. *Pain*, 159(5): 849–863.

University of Turku (2018) New approach for treating neuropathic pain. *ScienceDaily*, May 4.