

Дифференциальная диагностика локальной формы гранулематоза с полиангиитом: поражение органа зрения и органа слуха (часть 2)

Егорова О.Н., Харламова Е.Н., Тарасова Г.М.

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А*

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) – первичный васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, характеризующийся некротизирующим васкулитом с преимущественным вовлечением мелких сосудов различной локализации и некротизирующим гранулематозным воспалением с многогранными клиническими проявлениями. ГПА остается одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных системных васкулитов. Во второй части статьи представлены данные о дифференциальной диагностике дебюта заболевания с поражения органа зрения и органа слуха, которая требует междисциплинарного подхода и взаимодействия между врачами разных специальностей. При рефрактерном течении локальной формы ГПА целесообразна иммуносупрессивная терапия, включающая глюкокортикостероиды и ритуксимаб или циклофосфамид.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом; локальная форма; орган зрения; орган слуха; дифференциальная диагностика; лечение.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Харламова ЕН, Тарасова ГМ. Дифференциальная диагностика локальной формы гранулематоза с полиангиитом: поражение органа зрения и органа слуха (часть 2). Современная ревматология. 2023;17(2):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-7-15

Differential diagnosis of a local form of granulomatosis with polyangiitis: ocular and ear involvement (part 2)

Egorova O.N., Kharlamova E.N., Tarasova G.M.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a primary vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies, characterized by necrotizing vasculitis with predominant involvement of small vessels of various localization and necrotizing granulomatous inflammation with multiple clinical manifestations. GPA remains one of the most severe and prognostically unfavorable systemic vasculitis. The second part of the article presents data on the differential diagnosis of the onset of the disease with the ocular and ear involvement, which requires an interdisciplinary approach and interaction between doctors of different specialties. In the refractory course of the local form of GPA, immunosuppressive therapy, including glucocorticoids and rituximab or cyclophosphamide, is advisable.

Key words: granulomatosis with polyangiitis; local form; ocular involvement; hearing; differential diagnosis; treatment.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Kharlamova EN, Tarasova GM. Differential diagnosis of a local form of granulomatosis with polyangiitis: ocular and ear involvement (part 2). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-7-15

Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), относятся к наиболее тяжелым жизнеугрожающим аутоиммунным заболеваниям и сохраняют свое значение как одна из важнейших проблем практической ревматологии. Эта группа заболеваний включает и гранулематоз с полиангиитом (ГПА). Манифестный период ГПА вызывает диагностические затруднения у широкого круга практикующих врачей, что нередко приводит к позднему неадекватному лечению и ухудшению прогноза.

Дифференциальная диагностика поражения глаз

Особого внимания заслуживает дифференциальная диагностика поражения глаз, которое при локальной форме ГПА регистрируется в 50–60% случаев [1, 2]. Локализация воспалительного процесса может быть различной: от незначительных изменений поверхностных структур глаза до тяжелого поражения всех орбитальных и глазных структур с развитием двусторонней слепоты [3, 4]. Офтальмологические проявления разделяют на четыре группы: поражение орбиты и придатков; поражение конъюнктивы и фиброзной оболочки глазного

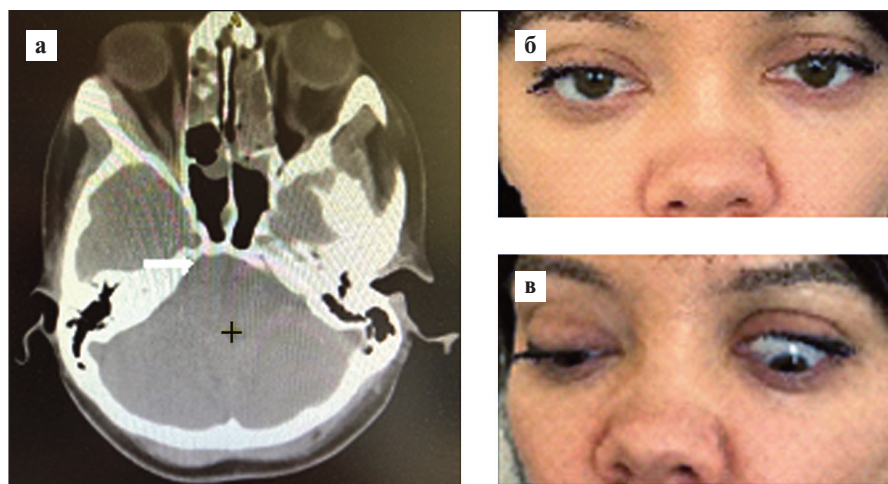


Рис. 1. Больная К., 31 года: а – мультиспиральная КТ. Определяются признаки объемных воспалительных инфильтратов обеих орбит с вовлечением слезной железы, с явлениями дакриoadенита и миозита части экстраокулярных мышц, с выраженным двусторонним экзофтальмом, очаговой деструкцией стенок орбит; б – болезненный экзофтальм, седловидная деформация носа; в – ограничение движений глазодвигательных мышц. Здесь и на рис. 2, 3: фото из коллекции авторов

Fig. 1. Patient K., 31 years old, involvement of the orbit and its structures: а – multislice CT. Signs inflammatory infiltrates of both orbits are determined with the involvement of the lacrimal gland, with the phenomena of dacryadenitis and myositis of a part of the extraocular muscles, with pronounced bilateral exophthalmos, focal destruction of the orbital walls; б – painful exophthalmos, saddle nose deformity; в – restriction of movements of the oculomotor muscles. Here and in Fig. 2, 3: photo from the authors' collection

яблока; поражение сетчатки; поражение зрительного нерва [4]. Орбитопатия развивается у 10–48% пациентов с ГПА [1, 5, 6], из них у 14–30% процесс носит двусторонний характер и является вторым по частоте после склерита и эписклерита [3, 5, 6]. Поражение орбиты и ее структур чаще характеризуется развитием гранулематозного воспаления, которое может протекать в виде изолированного образования, локализующегося в глазнице, сопровождающегося воспалительной инфильтрацией глазодвигательных мышц и глазничной клетчатки, реже – в виде многоочагового орбитального миозита [7, 8]. Однако в большинстве случаев поражение орбиты имеет вторичный характер и обусловлено распространением патологического процесса из околоносовых пазух или носоглотки [3, 6]. У трети пациентов гранулематозные разрастания сочетаются с деструкцией подлежащей кости [7] (рис. 1, а). Иногда встречается вовлечение слезного аппарата с развитием дакриoadенита и/или дакриоцистита [1, 9]. Поражение фиброзной оболочки глазного яблока приводит к развитию некротизирующего склерита, периферического язвенного или стромального кератита, которые также могут сопровождаться конъюнктивитом [1, 5]. Увеит редко рассматривается как начальное проявление ГПА, при этом возможно развитие как переднего увеита, так и тяжелого панувеита со снижением зрения. Поражение сетчатки (ретинит) встречается нечасто [1, 6]. Зрительный нерв повреждается в основном из-за сдавливания гранулематозными массами (компрессионная оптическая невропатия), а также фиброзированной глазничной клетчаткой и гипертрофированными экстраокулярными мышцами [10]. Объемное поражение орбиты чаще наблюдается при локальном варианте заболевания и, напротив, поражение глазного яблока (например, склерит/эписклерит) преимущественно выявляется у пациентов с системными типами ГПА [1, 3, 5].

Клинические симптомы поражения органа зрения при ГПА неспецифичны: могут наблюдаться распирающая боль в глазах, болезненный экзофтальм, ограничение движений глазодвигательных мышц (рис. 1, б, в), диплопия, птоз, покраснение и отек век, снижение зрения [2, 3, 7, 11]. Признаками поражения слезной железы являются синдром «сухого глаза», отек, птоз латеральной трети верхнего века, экзофтальм [3].

Сложность дифференциальной диагностики заключается в том, что, как и при изолированном поражении придаточных пазух и полости носа, системные диагностические критерии у данной категории больных ГПА неприменимы. Ранняя диагностика ГПА, ограниченного органом зрения, несмотря на отсутствие системных проявлений, чрезвычайно важна, поскольку заболевание может сопровождаться локальной деструкцией с необратимой потерей зрения [10, 12]. Для обследования пациентов с поражением глазницы применяют компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографию, однако патогномоничные для

поражения глазницы при ГПА инструментальные признаки в настоящее время не описаны, что также усложняет дифференциальную диагностику с другими опухолеподобными заболеваниями. Поэтому для подтверждения диагноза ГПА необходима биопсия пораженного органа.

Классическая гистологическая диагностическая триада (участки некроза, образование гранулем и васкулит мелких сосудов) при биопсии органа зрения определяется не у всех больных ГПА [13, 14]. Локальная форма проявляется в основном в виде гранулематозного воспаления, и только в трети случаев выявляется васкулит мелких сосудов. Сопоставления результатов биопсии орбиты с клинической картиной и лабораторными данными зачастую оказывается достаточно для установления диагноза даже при наличии двух из трех гистологических критериев [14, 15]. Важной морфологической особенностью ГПА в сравнении с другими воспалительными заболеваниями глазницы является инфильтрация нейтрофилами и наличие васкулита (у трети больных) [11]. Эти признаки позволяют предположить диагноз при локальном течении ГПА, особенно в отсутствие АНЦА в крови [11].

При дебюте ГПА с поражения органа зрения следует рассматривать широкий спектр нозологий: саркоидоз, аутоиммунные заболевания (эндокринная офтальмопатия при болезни Грейвса, IgG4-связанное заболевание – IgG4-C3, – орбитальная ксантогранулема), инфекционный процесс (бактериальная или грибковая инфекция, особенно *Aspergillus* или *Mucor spp.*), новообразования [16], а также неспецифическое (идиопатическое) воспаление орбиты [17]. Диагноз подтверждается на основании выявления характерных инструментальных, лабораторных и гистологических признаков (табл. 1).

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

Таблица 1. Дифференциальная диагностика поражения органа зрения
Table 1. Differential diagnosis of ocular involvement

Показатель	Локальная форма ГПА	Саркоидоз	IgG4-C3	ОГ	Инфекционные заболевания	Орбитальная ксантогранулема	Новообразования
Характер поражения органа зрения	Чаще одностороннее, у трети больных двустороннее	Чаще двустороннее	Чаще двустороннее	Чаще двустороннее	Одинокое часто одно- и двустороннее	Чаще двустороннее	Чаще одностороннее
Деструктивные изменения	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Редко
Клинические проявления	Объемные поражения орбиты, экзофтальм, ограничение двигательной глазодвигательных мышц режеле и/или лакрицистита	Лимфаденопатия, поражение легких, увеит, кератоконъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, узловатая эритема, артралгии, одышка, кашель, лихорадка	Лимфаденопатия, кератоконъюнктивит, наличие аллергических заболеваний	Снижение массы тела, тремор, выпадение волос, потливость, тахикардия, раздражительность, бессонница, блеск глаз, зоб	Лихорадка	Ксантелазмы, боль в костях, симметричный двусторонний остеосклероз надкостницы в дистальных отделах длинных трубчатых костей, «волосатая почка», «обложенная» аорта, конституциональные нарушения	Снижение массы тела, субферильная лихорадка
Наличие АНЦА	В 10% случаев	Нет	Могут быть	Нет	Нет	Нет	Нет
Уровень СРБ/СОЭ	Повышен	Повышен умеренно	Увеличение СОЭ	Норма	Повышен	Повышен	Повышен
Уровень IgG4 в сыворотке крови	Возможно повышение	Норма	Повышен	Норма	Норма	Норма	Норма
Повышение уровня АПФ	Нет	В 80% случаев	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Антитела к рецептору ТТГ	Норма	Норма	Норма	Повышены	Норма	Норма	Норма
Гистологическая характеристика	Некроз (инфильтрация нейтрофилами), гранулематозные изменения, васкулит (у трети пациентов)	Неказеозная гиганто-клеточная эпителиоидная гранулема	Лимфоплазмоцитарная инфильтрация (плазматические клетки, синтезирующие IgG4), умеренное содержание эозинофилов в отсутствие нейтрофилов, фибросклероз	Ранние признаки: накопление гликозаминогликанов, увеличение количества жировой ткани. Поздние признаки: атрофия и фиброз экстраокулярных мышц	Гранулемы с казеозным некрозом; гифы грибов, нейтрофилы	Ксантоматозная гранулема, состоящая из пенистых гистиоцитов, с признаками воспаления, гигантские клетки Тунона и фиброз	Элементы опухолевого роста
Данные иммуногистохимического исследования	CD68+ макрофаги и CD8 T-лимфоциты	Нд	IgG4+ (частота при IgG4-C3 >40%), CD 138+	Нд	Нд	CD68+	Атипичные клетки, опухолевые маркеры
Результат исследования на КУМ, грибы, посевы, ПЦР	Норма	Норма	Норма	Норма	Положительный при туберкулезе	Норма	Норма

Примечание. КУМ – кислотоустойчивые микобактерии туберкулеза; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ТТГ – тиреотропный гормон; ПЦР – полимеразная цепная реакция; нд – нет данных.

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Поражение органа зрения наблюдается при *саркоидозе*, представляющем собой мультисистемное гранулематозное воспалительное заболевание, при котором вовлекаются дыхательные пути, лимфатические узлы, кожа, опорно-двигательный аппарат и глаза. В 50% случаев при саркоидозе выявляется двустороннее поражение глаз, которое характеризуется неказеозирующими гранулемами конъюнктивы, увеитом, оптической невропатией или поражением орбиты и ее структур (слезных желез с протоками, глазодвигательных мышц, ретробульбарной клетчатки, глазничного нерва) [18]. Из всех глазных проявлений, наблюдаемых при саркоидозе, наиболее выраженным является передний и задний увеит, часто развиваются тяжелая ксеростомия и сухой кератоконъюнктивит [18–20], тогда как поражение орбиты встречается у 25% пациентов [16].

Клиническая картина заболевания нередко характеризуется узловатой эритемой, симптомами со стороны опорно-двигательного аппарата (артралгии, миалгии), генерализованной лимфаденопатией, неврологической дисфункцией (паралич лицевого нерва, головная боль вплоть до энцефалопатии) [21]. Повышение уровня сывороточного АПФ и внутригрудная лимфаденопатия и/или поражение легких присутствуют у 90–95% пациентов с саркоидозом [22–24]. Гистологическая картина заболевания включает неказеозные гранулемы, которые представляют собой компактные скопления мононуклеарных фагоцитов (макрофагов и эпителиоидных клеток) [18], что является значимым признаком для верификации диагноза.

Сходная клиническая картина поражения органа зрения встречается и при *IgG4-C3* – системном воспалительном процессе с формированием опухолеподобных склерозирующих очагов [25]. Могут быть вовлечены орбита и ее придатки, включая слезные железы, глазничные мышцы, подглазничные и другие орбитальные нервы [26]. Поражение внутриглазных тканей (конъюнктив, склера, сетчатка) описано только в серии случаев [26]. Воспалительный процесс в мягких тканях орбиты при данном заболевании встречается реже, чем в слезных железах [27, 28]. Т. Kubota и соавт. [29] показали, что поражение орбиты при *IgG4-C3* в 62% случаев бывает двусторонним. При этом вовлечение в воспалительный процесс слезных желез отмечается в 69% случаев, из них в 48% бывает двусторонним [28–30] и нередко сопровождается «сухим» синдромом [27, 28]. При вовлечении орбиты в подавляющем большинстве случаев наблюдаются безболезненный отек век, проптоз с диплопией (или без нее), иногда незначительное нарушение подвижности глаз [26]. Лихорадка нехарактерна, в то время как аллергические заболевания, такие как бронхиальная астма или аллергический бронхит, встречаются нередко, особенно у пациентов с поражением слезных и слюнных желез [20, 31]. *IgG4-C3* представляет собой локализованный или мультиорганый процесс с выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, «муаровым» фиброзом с последующим развитием облитерирующего флебита, повышенным тканевым содержанием *IgG4*-позитивных плазмочитов (>40%) и часто повышенной сывороточной секрецией *IgG4* (>135 мг/дл), *IgE*, активацией каскада провоспалительных и профибротических цитокинов [29,



Рис. 2. Больная А., 27 лет, ОГ
Fig. 2. Patient A., 27 years old, Graves' orbitopathy

32]. «Золотым» стандартом верификации диагноза *IgG4-C3* считаются выявление при иммуногистохимическом исследовании соотношения *IgG4+*/*IgG+* плазматических клеток >40% и позитивность по CD138 [32]. Клиническая картина и гистологическое исследование являются важным этапом дифференциальной диагностики ГПА и *IgG4-C3* (см. табл. 1).

Орбитопатия Грейвса (ОГ) – системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки

антител к рецептору ТТГ, клинически проявляющееся поражением щитовидной железы с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстращитовидной патологией (эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема, акропатия; см. табл. 1) [33]. Существует очень небольшая доля пациентов с ОГ (примерно 1–2%), у которых нет клинически выраженной дисфункции щитовидной железы, но присутствуют субклинические признаки ее аутоиммунного поражения в виде циркулирующих антитиреоидных аутоантител, особенно к рецептору ТТГ, или снижение уровня ТТГ в сыворотке крови [34, 35]. В некоторых случаях эутиреоидная орбитопатия (рис. 2) является ранним признаком болезни Грейвса, а гипертиреоз возникает позже, обычно в течение 1 года после появления ОГ [36]. В других случаях орбитальное заболевание может оставаться изолированным [34, 35] и редко бывает односторонним. Клинически ОГ характеризуется проптозом, воспалением, затрагивающим веки и конъюнктиву, гипертрофией экстраокулярных мышц с последующим снижением подвижности глаза и диплопией, а в наиболее тяжелых случаях – сдавлением зрительных нервов со снижением остроты зрения [34].

Орбитальная ксантогранулема, как правило, сопряжена с гематологической патологией. Это редко встречающаяся нелангергансовая форма гистиоцитоза, которая получила название болезни Эрдгейма–Честера (БЭЧ; см. табл. 1) [16, 37]. Она чаще всего развивается у мужчин среднего возраста [37]. Около половины пациентов имеют внескелетные проявления, включая орбитальную инфильтрацию, которая встречается примерно в 30% случаев [37, 38]. В клинической картине наблюдаются двусторонний экзофтальм, ксантелазмы и офтальмоплегия, сопровождающиеся сдавлением зрительного нерва, приводящим к потере зрения [37, 39]. Рентгенологические исследования показывают увеличение глазничных мышц и слезных желез и инфильтрацию ретроорбитальной жировой клетчатки [37]. Диагноз БЭЧ подтверждается результатами гистологического исследования при выявлении ксантоматозной гранулемы, состоящей из пенистых гистиоцитов, с признаками воспаления, гигантских клеток Тугона и фиброза [40]. При иммуногистохимическом исследовании обычно обнаруживаются CD68+ клетки. Данные остеосцинтиграфии являются почти патогномичными, поскольку болезнь преимущественно поражает длинные трубчатые кости нижних и верхних конечностей (около 90% всех описанных наблюдений) [41]. Симметричное накопление радиофармпрепарата в пораженных костях является важным признаком нарушения минерального костного обмена [41–43]. При рентгенографии измененные кости выглядят уплотненными в результате выраженного симметричного двусто-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

ронного остеосклероза надкостницы [37, 44]. Также характерны такие признаки, как «волосатая почка», «обложенная» аорта, выявляемые при КТ [45, 46].

В дифференциальную диагностику поражения орбиты с воспалением и некрозом необходимо включать *инфекции* (см. табл. 1), которые верифицируют с помощью гистохимического окрашивания (по Цилю–Нильсену на КУМ, реактивом Шиффа на грибковые гифы), посевов и молекулярных тестов (например, полимеразной цепной реакции, ПЦР) [47]. Среди внелегочных форм туберкулеза поражение глаз и орбиты занимает 2–3-е место и чаще наблюдается у пациентов 25–59 лет [48]. Заболевание характеризуется хроническим рецидивирующим течением с преобладанием смешанного и экссудативного типов воспаления переднего отрезка глаза (конъюнктивы, склера) и орбиты (туберкуломы орбиты и периостит) с развитием ранних и поздних осложнений [48, 49]. Диагностика туберкулеза органа зрения вызывает большие затруднения в связи с разнообразием его клинических форм. Кроме того, при генерализации процесса специфическое лечение может быть недостаточно эффективным.

Микоз орбиты чаще всего развивается вследствие инфекции, вызванной представителем отряда *Mucorales*, — это глубокий микоз (мукоормикоз), обусловленный зигомицетами, развивающийся преимущественно у пациентов с сахарным диабетом и у лиц с ослабленным иммунитетом [50]. Для него характерна быстрая ангиоинвазия возбудителя, что способствует формированию сосудистого тромбоза с образованием некрозов тканей, а также гематогенной и лимфогенной диссеминации инфекционного агента. Грибковая инфекция подтверждается при посеве, серологическом и гистологическом исследованиях [47]. Подозрение на присутствие *Mucorales* требует срочного вмешательства из-за быстро прогрессирующего и деструктивного характера болезни [51]. Отсроченное начало терапии связано с высокой смертностью.

Известно, что у ВИЧ-инфицированных больных часто выявляется сразу несколько инфекций, в том числе оппортунистических, при этом может наблюдаться и поражение органа зрения [52, 53]. Изменения со стороны глаз, обнаруживаемые у 75% инфицированных, как правило, не имеют специфической картины и проявляются на стадии вторичных заболеваний. В ряде случаев офтальмологические симптомы являются первыми признаками самой инфекции, а также ее тяжелых осложнений [54]. Однако на стадии СПИДа глазные заболевания (увеит, кератит, конъюнктивальные геморрагии, сосудистые нарушения сетчатки) протекают длительно, с частыми рецидивами [53, 54].

От 5 до 10% орбитопатий встречается при *новообразованиях*, половина из них — лимфомы [55], которые необходимо исключать у пожилых пациентов с системными проявлениями. На момент установления диагноза в 60% случаев выявляется локализованная форма, которая обычно трансформируется в системную лимфому в течение 5 лет [55]. В четверти случаев орбитальная лимфома бывает двусторонней [55]. Типичными симптомами являются проптоз, диплопия,



Рис. 3. Больная Н, 42 лет, идиопатический миозит круговой мышцы глаза
Fig. 3. Patient N., 42 years old, idiopathic myositis of the orbicular muscle of the eye

иногда с блефароптозом и псевдотумором орбиты. Биопсия орбиты имеет первостепенное значение для правильной диагностики [55].

Доброкачественные опухоли или кисты, например мукоцеле, тератома, как правило, представляют собой безболезненные массы, которые растут довольно медленно [56]. На фоне вторичных воспалительных реакций может возникать местная гранулематозно-тканевая реакция, приводящая к выраженным реактивным изменениям и остеолиту в области костных структур орбиты [56].

Псевдотумор орбиты, или идиопатическое воспаление орбиты (ИВО), — доброкачественное заболевание, возникающее без видимой причины [57, 58]. Заболеваемость достигает пика между четвертым и пятым десятилетиями жизни, в 10% случаев ИВО наблюдается у детей, частота его одинакова у мужчин и женщин [57, 59]. В трети случаев диагноз ИВО не удается подтвердить. Заболевание чаще бывает односторонним, хотя 10–20% случаев составляют двусторонние формы [52, 57, 59]. Наблюдается прогрессирующее увеличение размеров экстраокулярных мышц, орбитальной жировой клетчатки и слезных желез. Выраженный фиброз может возникнуть на более поздней стадии, что приводит к неподвижности орбитальных структур [57]. При цитологическом исследовании воспалительная псевдоопухоль имеет признаки хронического воспалительного инфильтрата, состоящего в основном из малых зрелых лимфоцитов (преимущественно Т-клеток), плазматических клеток, нейтрофилов, эозинофилов, иногда из гистиоцитов и макрофагов [57–59]. В отличие от ГПА, при ИВО костные деструкции и АНЦА не выявляются [59] (см. табл. 1).

Идиопатический миозит глаза (орбиты, ИМГ) является диагнозом исключения, который может быть установлен при отсутствии системных и локальных заболеваний, способных вызвать воспалительный процесс в орбите [60, 61]. ИМГ обычно носит односторонний характер, но в 26% случаев может быть и двусторонним. Заболевание проявляется периорбитальным отеком (75%), покраснением глаз (48%), экзофтальмом (32–79%), птозом (25%), хемозом (18–42%), ограничением подвижности экстраокулярных мышц (31–61%) и оптической невропатией (7%) [60, 61]. Пациенты могут предъявлять жалобы на боль (24–69%), асимметрию лица, птоз (рис. 3), двоение (31%) и другие нарушения зрительных функций. Гистологическая картина ИМГ характеризуется клеточным инфильтратом, состоящим преимущественно из зрелых лимфоцитов, изменениями соединительной ткани по типу отека, фиброза или склероза, периваскулитом и другими изменениями структур орбиты, вовлеченных в воспалительный процесс [61].

Дифференциальная диагностика поражения органа слуха

Поражение органа слуха может быть первым и единственным признаком ГПА. У 15% пациентов ранняя диагностика этой патологии затруднена из-за множества симптомов, отсутствия АНЦА и неясных гистологических проявлений [62]. Согласно новым классификационным критериям ГПА ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (Eu-

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

Таблица 2. Дифференциальная диагностика поражений органа слуха
Table 2. Differential diagnosis of ear involvement

Показатель	Локальная форма ГПА	Туберкулез	Инфекционные заболевания	Эозинофильный средний отит	Новообразования
Системные проявления	Только при переходе в генерализованную форму	Да	Да	Нет	Да
АНЦА	+/-	+/-	+/-	-	+/-
Диаскинтест, квантифероновый тест	-	+	-	-	-
Гистологическая характеристика	Неказеирующая гранулема, инфильтрация нейтрофилами, в трети случаев васкулит	Гранулема с казеозным некрозом	Инфильтрация нейтрофилами	Инфильтрация эозинофилами	Элементы опухолевого роста
Ответ на АБТ	Нет	Нет	Да	Нет	Нет

Примечание. АБТ – антибиотикотерапия.

European Alliance of Associations for Rheumatology) 2022 г. [63], поражение ушных раковин и кондуктивная или нейросенсорная тугоухость имеют диагностическую значимость, которая оценивается соответственно 2 и 1 баллами, и высокую специфичность (95% доверительный интервал, ДИ 89–97%) и чувствительностью (95% ДИ 89–97%). Отсроченная диагностика и несвоевременное лечение могут стать причиной прогрессирования заболевания и таких тяжелых его последствий, как паралич лицевого нерва, гипертрофический пахименингит, полная глухота и субарахноидальное кровоизлияние, приводящее к смерти [62]. Считается, что развитие среднего отита связано либо с первичным поражением полости и придаточных пазух носа с дисфункцией евстахиевой трубы, либо с прямым поражением среднего уха некротизирующей гранулемой [64, 65]. Вторая группа симптомов обусловлена вовлечением внутреннего уха и представлена нейросенсорной тугоухостью, которая часто сопровождается шумом в ушах или головокружением [65]. Т. Mig и соавт. [66] сообщили о случаях наружного отита с атипичным течением. Паралич лицевого нерва, обычно вызванный воспалением в полости среднего уха, встречается редко (у 8–10% пациентов) [65, 67]. Скрытый мастоидит является нечастым субклиническим осложнением острого или хронического среднего отита. Симптомы, вызванные постоянным воспалением в воздушных клетках сосцевидного отростка, включают боль, глубоко локализованную в среднем ухе и ретроаурикулярной области, кондуктивную потерю слуха и повторяющиеся эпизоды лихорадки. У большинства пациентов отоскопические изменения не выявляются или наблюдается только утолщение барабанной перепонки. Такой малосимптомный характер заболевания часто задерживает правильную диагностику. Отсутствие терапии мастоидита может привести к другим осложнениям, в том числе к параличу лицевого нерва [68]. Дифференциальная диагностика сложна и часто требует многочисленных консультаций и обследований, прежде чем будет установлен соответствующий диагноз.

При острых инфекциях первым шагом является мириготомия, за которой, при отсутствии клинического улучшения, следует антромастоидэктомия. Большинство авторов предполагают, что биопсия, которая, согласно рекомендациям [63], является основой для установления диагноза, может не дать однозначного ответа в случаях локализованного заболевания [62, 69]. Полость среднего уха и сосцевидный

отросток, по данным биопсии, у большинства пациентов облитерированы гранулематозной тканью. К.О. Devaney и соавт. [69] наблюдали типичную картину ГПА только в 25–33% образцов, взятых из среднего уха. Как правило, при гистологическом исследовании определяются неспецифические воспалительные клеточные инфильтраты и некротические ткани без васкулита [62], выявление признаков васкулита затруднено ввиду обширного некроза и выраженного воспаления тканей [70]. Вместе с тем слизистая оболочка среднего уха и сосцевидный отросток имеют небольшое количество кровеносных сосудов, что может объяснять отсутствие проявлений васкулита в биоптате среднего уха и сосцевидного отростка. Наличие гранулематозного воспаления требует исключения туберкулеза с использованием Диаскинтеста, квантиферонового теста и КТ органов грудной клетки. Более высокая частота истинно положительных результатов отмечается при биопсии полости носа и придаточных пазух носа [71]. Всем пациентам с клинической картиной скрытого мастоидита и параличом лицевого нерва показаны определение уровня АНЦА, а также КТ или МРТ головы и шеи [62].

Дифференциальная диагностика включает заболевания, вызывающие рефрактерный средний отит: холестеатому среднего уха, холестериную гранулему, эозинофильный средний отит, туберкулез, новообразования (злокачественная опухоль, воспалительная миофибробластическая опухоль и т. д.) и аутоиммунные заболевания, отличные от АНЦА-ассоциированных васкулитов (синдром Когана, узелковый полиартериит, IgG4-C3; табл. 2).

Терапия локальной формы ГПА

В настоящее время терапия локальной формы ГПА представляет определенные трудности, так как отсутствует единый протокол ведения пациентов и лечение проводится большей частью эмпирически, с учетом активности и тяжести проявлений заболевания. В 2021 г. ACR совместно с Фондом васкулитов (Vasculitis Foundation) представили обновленные рекомендации по лечению пациентов с АНЦА-связанными васкулитами [72], в которых важное место отводится применению генно-инженерных биологических препаратов. При отсутствии угрозы для жизни и поражения жизненно важных органов лечение глюкокортикоидами (ГК) в сочетании с метотрексатом в дозе 25 мг/нед рекомендуется предпочесть назначению циклофосамида (ЦФ), микофенолата

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

мофетила, азатиоприна и ритуксимаба (РТМ) [72]. Пациентам с воспалительными изменениями и/или объемными образованиями в носоглотке, органах слуха и зрения при ГПА в первую очередь рекомендована иммуносупрессивная терапия [73, 74]. J.U. Holle и соавт. [75] у 41% пациентов с поражением орбиты наблюдали прогрессирование процесса, несмотря на сочетанное лечение ГК и ЦФ, что потребовало присоединения РТМ. Гранулематозные изменения, которые преобладают при локальной форме, ассоциируются с более высокой частотой деструктивных повреждений (перфорация носовой перегородки, седловидная деформация носа, тяжелый пансинусит с распространением гранулематозной ткани в орбиту) и возможным развитием прогностически неблагоприятных осложнений, таких как острая дыхательная недостаточность из-за подскладочного стеноза или потеря зрения вследствие орбитальной гранулемы [75]. При таких активных воспалительных изменениях и/или рефрактерном течении локальной формы целесообразна иммуносупрессивная терапия, обычно включающая ГК и РТМ или ЦФ. По данным наблюдательного исследования [76], индукционная терапия ЦФ была эффективной у 4 из 6 пациентов

с эндобронхиальным стенозом и у 1 из 7 больных с подвязочным стенозом гортани; в свою очередь, в результате лечения РТМ ремиссии достигли 3 из 4 пациентов с подвязочным стенозом гортани. Несомненно необходимость дальнейшего изучения эффективности и переносимости РТМ у данной категории больных.

З а к л ю ч е н и е

Таким образом, локальная форма ГПА характеризуется вариабельностью клинических проявлений. Иногда она имеет быстро прогрессирующее и молниеносное течение, поэтому ранняя диагностика может улучшить прогноз у таких пациентов. Безусловно, данная патология представляет собой мультидисциплинарную проблему и может встретиться в практике клиницистов различных специальностей (интернистов, отоларингологов, окулистов, инфекционистов и др.). Дифференциальная диагностика заболевания требует проведения тщательного опроса и всестороннего клинико-лабораторного и инструментального обследования больного с целью верификации диагноза и своевременного назначения адекватной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Исмаилова ДС, Новиков ПИ, Груша ЯО, и др. Частота офтальмологических проявлений гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) и их связь с системной патологией. *Терапевтический архив*. 2017; 89(5):69-73.
[Ismailova DS, Novikov PI, Grusha YaO, et al. The frequency of ophthalmologic manifestations of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and their relationship to systemic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(5): 69-73. (In Russ.)].
- Ismailova DS, Abramova JV, Novikov PI, Grusha YO. Clinical features of different orbital manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Sep;256(9):1751-6. doi: 10.1007/s00417-018-4014-9.
- Holle JU, Voigt C, Both M, et al. Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 May;52(5):875-82. doi: 10.1093/rheumatology/kes382.
- Груша ЯО, Исмаилова ДС, Абрамова ЮВ. Офтальмологические проявления гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера). *Терапевтический архив*. 2015; 87(12):111-6. doi: 10.17116/terarkh20158712111-116.
[Grusha YaO, Ismailova DS, Novikov PI, Abramova YuV. Ophthalmologic manifestation of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(12):111-6. (In Russ.)].
- Watkins AS, Kempen JH, Choi D, et al. Ocular disease in patients with ANCA-positive vasculitis. *J Ocul Biol Dis Infor*. 2009 Dec 12; 3(1):12-9. doi: 10.1007/s12177-009-9044-4.
- Rothschild PR, Pagnoux C, Seror R, et al. Ophthalmologic manifestations of systemic necrotizing vasculitides at diagnosis: a retrospective study of 1286 patients and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Apr;42(5):507-14. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.08.003.
- Tan LT, Davagnanam I, Isa H, et al. Clinical and imaging features predictive of orbital granulomatosis with polyangiitis and the risk of systemic involvement. *Ophthalmology*. 2014 Jun;121(6):1304-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.12.003.
- Jiang B, Zhao YY, Wei SH. Granulomatosis with polyangiitis: the relationship between ocular and nasal disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013 Apr;21(2):115-8. doi: 10.3109/09273948.2012.747618.
- Soheilian M, Bagheri A, Aletaha M. Dacryoadenitis as the earliest presenting manifestation of systemic Wegener's granulomatosis. *Eur J Ophthalmol*. 2002 May-Jun;12(3):241-3. doi: 10.1177/112067210201200313.
- Talar-Williams C, Sneller MC, Langford CA, et al. Orbital socket contracture: a complication of inflammatory orbital disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol*. 2005 Apr;89(4):493-7. doi: 10.1136/bjo.2004.050039.
- Isa H, Lightman S, Luthert PJ, et al. Histopathological features predictive of a clinical diagnosis of ophthalmic granulomatosis with polyangiitis (GPA). *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(7):684-9. Epub 2012 Sep 5.
- Lopes Cacola, Morais SA, Carvalho R, Moco R. Bilateral dacryoadenitis as initial presentation of a locally aggressive and unresponsive limited form of orbital granulomatosis with polyangiitis. *BMJ Case Rep*. 2016 May 11;2016:bcr2015214099. doi: 10.1136/bcr-2015-214099.
- Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-9:94-8. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.028. Epub 2014 Jan 29.
- Kalina PH, Lie JT, Campbell RJ, Garrity JA. Diagnostic value and limitations of orbital biopsy in Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology*. 1992 Jan;99(1):120-4. doi: 10.1016/s0161-6420(92)32028-7.
- Anderson G, Coles ET, Crane M, et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med*. 1992 Jun;83(302):427-38.
- Marino M, Ionni I, Lanzolla G, et al. Orbital diseases mimicking graves' orbitopathy: a long-standing challenge in differential diagnosis. *J Endocrinol Invest*. 2020 Apr; 43(4):401-11. doi: 10.1007/s40618-019-01141-3.
- Rubin PA, Foster CS. Etiology and management of idiopathic orbital inflammation. *Am J Ophthalmol*. 2004 Dec;138(6):1041-3. doi: 10.1016/j.ajo.2004.09.032.
- Salah S, Abad S, Monnet D, Brezin AP. Sarcoidosis. *J Fr Ophthalmol*. 2018 Dec;41(10): e451-e467. doi: 10.1016/j.jfo.2018.10.002.
- Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*. 2000 Jan;84(1):110-6. doi: 10.1136/bjo.84.1.110.
- Васильев ВИ, Сокол ЕВ, Седышев СХ и др. Дифференциальная диагностика ревматических и онкогематологических заболеваний, поражающих полость и придаточные пазухи носа. *Терапевтический архив*. 2014;86(5):62-72.
[Vasil'ev VI, Sokol EV, Sedyshev SKh, et al. Differential diagnosis of rheumatic diseases

- and blood cancers involving the nasal cavity and accessory sinuses. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(5):62-72. (In Russ.).
21. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA*. 2003 Jun 25;289(24):3300-3. doi: 10.1001/jama.289.24.3300.
 22. Lynch JP 3rd. Neurosarcoidosis: how good are the diagnostic tests? *J Neuroophthalmol*. 2003 Sep;23(3):187-9. doi: 10.1097/00041327-200309000-00001.
 23. White ES, Lynch JP 3rd. Sarcoidosis involving multiple systems : diagnostic and therapeutic challenges. *Chest*. 2001 May;119(5):1593-7. doi: 10.1378/chest.119.5.1593.
 24. Hu X, Zou L, Wang S, et al. Performance of Serum Angiotensin-Converting Enzyme in Diagnosing Sarcoidosis and Predicting the Active Status of Sarcoidosis: A Meta-Analysis. *Biomolecules*. 2022 Sep 30;12(10):1400. doi: 10.3390/biom12101400.
 25. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3061-7. doi: 10.1002/art.34593.
 26. Derzko-Dzulynsky L. IgG4-related disease in the eye and ocular adnexa. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017 Nov;28(6):617-22. doi: 10.1097/ICU.0000000000000427.
 27. Cheuk W, Yuen HK, Chan JK. Chronic sclerosing dacryoadenitis: part of the spectrum of IgG4-related Sclerosing disease? *Am J Surg Pathol*. 2007 Apr;31(4):643-5. doi: 10.1097/01.pas.0000213445.08902.11.
 28. Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int*. 2008 Aug;58(8):465-70. doi: 10.1111/j.1440-1827.2008.02257.x.
 29. Kubota T, Moritani S, Katayama M, Terasaki H. Ocular adnexal IgG4-related lymphoplasmacytic infiltrative disorder. *Arch Ophthalmol*. 2010 May;128(5):577-84. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.45.
 30. Plaza JA, Garrity JA, Dogan A, et al. Orbital inflammation with IgG4-positive plasma cells: manifestation of IgG4 systemic disease. *Arch Ophthalmol*. 2011 Apr;129(4):421-8. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.16.
 31. Michailidou D, Schwartz DM, Mustelin T, Hughes GC. Allergic Aspects of IgG4-Related Disease: Implications for Pathogenesis and Therapy. *Front Immunol*. 2021 Jul 7;12:693192. doi: 10.3389/fimmu.2021.693192.
 32. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jan;72(1):7-19. doi: 10.1002/art.41120.
 33. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med*. 2022 Nov;292(5):692-716. doi: 10.1111/joim.13524.
 34. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016 Mar;5(1):9-26. doi: 10.1159/000443828.
 35. Leo M, Menconi F, Rocchi R, et al. Role of the underlying thyroid disease on the phenotype of Graves' orbitopathy in a tertiary referral center. *Thyroid*. 2015 Mar;25(3):347-51. doi: 10.1089/thy.2014.0475.
 36. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, et al. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989 Apr;120(4):473-8. doi: 10.1530/acta.0.1200473.
 37. Haroche J, Gueniche Y, Galanaud D, et al. Erdheim-Chester disease: look it in the eye. An orbital magnetic resonance imaging study. *Haematologica*. 2022 Nov 1;107(11):2667-74. doi: 10.3324/haematol.2021.280510.
 38. Drier A, Haroche J, Savatovsky J, et al. Cerebral, facial, and orbital involvement in Erdheim-Chester disease: CT and MR imaging findings. *Radiology*. 2010 May;255(2):586-94. doi: 10.1148/radiol.10090320.
 39. Broccoli A, Stefoni V, Faccioli L, et al. Bilateral orbital Erdheim-Chester disease treated with 12 weekly administrations of VNCOP-B chemotherapy: a case report and a review of literature. *Rheumatol Int*. 2012 Jul;32(7):2209-13. doi: 10.1007/s00296-011-1998-4.
 40. Ozkaya N, Rosenblum MK, Durham BH, et al. The histopathology of Erdheim-Chester disease: a comprehensive review of a molecularly characterized cohort. *Mod Pathol*. 2018 Apr;31(4):581-97. doi: 10.1038/modpathol.2017.160.
 41. Крылов АС, Долгушин МБ, Рыжков АД и др. Болезнь Эрдейма-Честера. Обзор литературы и клинический случай. *Онкогематология* 2020;15(2):61-75. [Krylov AS, Dolgushin MB, Ryzhkov AD, et al. Erdheim-Chester disease. Literature review and clinical case. *Onkogematologiya*. 2020;15(2):61-75. (In Russ.)].
 42. Ambrosini V, Savelli F, Merli E, et al. F-18 FDG PET/CT detects muscle involvement in Erdheim-Chester disease. *Clin Nucl Med*. 2012 Feb;37(2):196-7. doi: 10.1097/RLU.0b013e31823e9d54.
 43. Sabino D, do Vale RHB, Duarte PS, et al. Complementary findings on 18F-FDG PET/CT and 18F-NaF PET/CT in a patient with Erdheim-Chester disease. *Radiol Bras*. 2017 May-Jun;50(3):202-3. doi: 10.1590/0100-3984.2015.0172.
 44. Dion E, Graef C, Miquel A, et al. Bone involvement in Erdheim-Chester disease: imaging findings including periostitis and partial epiphyseal involvement. *Radiology*. 2006 Feb;238(2):632-9. doi: 10.1148/radiol.2382041525.
 45. Kraniotis P, Daoussis D. Periaortitis, hairy kidneys and bone lesions. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Dec;55(12):2118. doi: 10.1093/rheumatology/kew331.
 46. Serratrice J, Granel B, De Roux C, et al. "Coated aorta": a new sign of Erdheim-Chester disease. *J Rheumatol*. 2000 Jun;27(6):1550-3.
 47. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
 48. Betzler BK, Gunasekeran DV, Kempen J, et al. The Historical Evolution of Ocular Tuberculosis: Past, Present, and Future. *Ocul Immunol Inflamm* 2022 Apr 3;30(3):593-599. doi: 10.1080/09273948.2021.1992446.
 49. Uehara F, Ohba N. Diagnostic imaging in patients with orbital cellulitis and inflammatory pseudotumor. *Int Ophthalmol Clin*. 2002 Winter;42(1):133-42. doi: 10.1097/00004397-200201000-00017.
 50. Montone KT. Infectious diseases of the head and neck: a review. *Am J Clin Pathol*. 2007 Jul;128(1):35-67. doi: 10.1309/6BBT12WGNK77N4EH.
 51. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15;47(4):503-9. doi: 10.1086/590004.
 52. Сокол ЕВ, Торгашина АВ, Чалцев БД и др. Заболевания, протекающие с увеличением больших слюнных желез, поражением органов орбит, носа и придаточных пазух в практике ревматолога. *Современная ревматология*. 2021;15(6):33-40. [Sokol EV, Torgashina AV, Chaltsev BD, et al. Diseases with major salivary glands enlargement and orbits, nose and paranasal sinuses lesions in the practice of a rheumatologist. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):33-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-33-40.
 53. Хижняк ТВ, Астахов ЮС, Рахманова АГ. Структура заболеваний глаза в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции. *Офтальмологические ведомости*. 2009;(2):15-9. [Khizhnyak TV, Astakhov YuS, Rakhmanova AG. Structure of eye diseases depending on the stage of HIV infection. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2009;(2):15-9. (In Russ.)].
 54. Butler NJ, Thorne JE. Current status of HIV infection and ocular disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012 Nov;23(6):517-22. doi: 10.1097/ICU.0b013e328358ba85.
 55. Olsen TG, Heegaard S. Orbital lymphoma. *Surv Ophthalmol*. 2019 Jan-Feb;64(1):45-66. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.08.002.
 56. Kissner U, Heichel J, Gliem A. Rare Disease-

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

- ses of the Orbit. *Laryngorhinootologie*. 2021 Apr;100(S 01):S1-S79. doi: 10.1055/a-1384-4641.
57. Yesiltas YS, Gündüz AK. Idiopathic Orbital Inflammation: Review of Literature and New Advances. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2018 Apr-Jun;25(2):71-80. doi: 10.4103/meajo.MEAJO_44_18.
58. Patnana M, Sevrakov AB, Elsayes KM, et al. Inflammatory pseudotumor: the great mimicker. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Mar;198(3):W217-27. doi: 10.2214/AJR.11.7288.
59. Ding ZX, Lip G, Chong V. Idiopathic orbital pseudotumour. *Clin Radiol*. 2011 Sep;66(9):886-92. doi: 10.1016/j.crad.2011.03.018.
60. Yuen SJ, Rubin PA. Idiopathic orbital inflammation: distribution, clinical features, and treatment outcome. *Arch Ophthalmol*. 2003 Apr;121(4):491-9. doi: 10.1001/archophth.121.4.491.
61. Mombaerts I, Bilyk JR, Rose GE, et al; Expert Panel of the Orbital Society. Consensus on Diagnostic Criteria of Idiopathic Orbital Inflammation Using a Modified Delphi Approach. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Jul 1;135(7):769-76. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1581.
62. Harabuchi Y, Kishibe K, Tateyama K, et al. Clinical characteristics, the diagnostic criteria and management recommendation of otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV) proposed by Japan Otolological Society. *Auris Nasus Larynx*. 2021 Feb;48(1):2-14. doi: 10.1016/j.anl.2020.07.00.
63. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Mar;74(3):393-9. doi: 10.1002/art.41986.
64. Goderis J, de Schepper S, Vannieuwenhuyze P, Schmelzer B. Wegener granulomatosis as possible cause of vertigo: case report and review. *B-ENT*. 2015;11(1):67-72.
65. Yoshida N, Iino Y. Pathogenesis and diagnosis of otitis media with ANCA-associated vasculitis. *Allergol Int*. 2014;63(4):523-32. doi: 10.2332/allergolint.14-RAI-0774.
66. Mur T, Ghraib M, Khurana JS, Roehm PC. Granulomatosis with polyangiitis presenting with bilateral hearing loss and facial paresis. *OTO Open*. 2019 Jan 25;3(1):2473974X18818791. doi: 10.1177/2473974X18818791.eCollection 2019 Jan-Mar.
67. MacDonald AS, Santa Maria PL. Wegener's granulomatosis presenting with bilateral facial nerve palsy and limited to the head and neck. *Journal of Case Reports in Medicine*. 2013;1(2):1-4. doi:10.4303/jcrm/235697
68. Voudouris C, Psarommatis I, Nikas I, et al. Pediatric masked mastoiditis associated with multiple intracranial complications. *Case Rep Otolaryngol*. 2015;2015:897239. doi: 10.1155/2015C.
69. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, et al. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol*. 1990 Jun;14(6):555-64. doi: 10.1097/0000478-199006000-00006.
70. Kukushev G, Kalinova D, Sheytanov I, Rashkov R. Two clinical cases of granulomatosis with polyangiitis with isolated otitis media and mastoiditis. *Reumatologia*. 2017;55(5):256-60. doi: 10.5114/reum.2017.71643. Epub 2017 Oct 28.
71. Knopf A, Chaker A, Stark T, et al. Clinical aspects of granulomatosis with polyangiitis affecting the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Jan;272(1):185-93. doi: 10.1007/s00405-014-2973-y. Epub 2014 Mar 9.
72. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug;73(8):1366-83. doi: 10.1002/art.41773. Epub 2021 Jul 8.
73. Joshi L, Tanna A, McAdoo SP, et al. Long-term outcomes of rituximab therapy in ocular granulomatosis with polyangiitis: Impact on localized and nonlocalized disease. *Ophthalmology*. 2015 Jun;122(6):1262-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.016. Epub 2015 Mar 4.
74. Durel CA, Hot A, Trefond L, et al. Orbital mass in ANCA-associated vasculitides: Data on clinical, biological, radiological and histological presentation, therapeutic management, and outcome from 59 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Sep 1;58(9):1565-73. doi: 10.1093/rheumatology/kez071.
75. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1934-9. doi: 10.1136/ard.2010.130203.
76. Girard C, Charles P, Terrier B, et al. Tracheobronchial stenoses in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): A report on 26 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug;94(32):e1088. doi: 10.1097/MD.0000000000001088.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.11.2022/12.01.2023/15.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках Государственного задания по теме №1021051402790-6.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №1021051402790-6.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Харламова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>

Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>