

МОЖНО ЛИ СОКРАТИТЬ ДОЛЮ УВЕИТОВ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ?

© Т.И. Кузнецова, Ю.С. Астахов

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Кузнецова Т.И., Астахов Ю.С. Можно ли сократить долю увеитов неясной этиологии? // Офтальмологические ведомости. — 2019. — Т. 12. — № 3. — С. 21–30. <https://doi.org/10.17816/OV16369>

Поступила: 02.09.2018

Одобрена: 21.09.2018

Принята: 17.09.2019

✧ **Введение.** Увеиты — это гетерогенная группа относительно редких и сложно диагностируемых заболеваний. Она составляет 5–15 % от всей офтальмологической патологии. Высокая социальная и экономическая значимость заболевания обусловлена длительным и, в большинстве случаев, хроническим течением и частым развитием осложнений. В то же время эффективность лечения зависит от правильной и своевременной диагностики. **Цель.** Совершенствование диагностики увеитов при системных заболеваниях. **Материалы и методы.** Исследование состояло из двух частей: ретроспективный анализ 205 архивных историй болезни (2008–2012 гг.) и проспективное обследование 210 пациентов с диагнозом «увеит», обратившихся впервые для уточнения этиологии воспалительного процесса (2014–2016 гг.). Второй группе пациентов общепризнанное обследование было дополнено лазерной фотометрией, ангиографией с индоцианином зеленым и уточняющим комплексом лабораторно-инструментальных методов. **Результаты.** В результате полученных данных была предложена новая система комплексного обследования пациентов с диагнозом «увеит», которая позволила установить этиологию или сопутствующее увеиту заболевание в 83 % случаев, в отличие от 38,1 % при использовании общепризнанных методик. **Заключение.** По данным исследования, наиболее распространенными заболеваниями являются HLA-B27 ассоциированный передний увеит и задний увеит, ассоциированный с саркоидозом. Разработанная система клинично-инструментальной диагностики помогла сократить долю увеита неясной этиологии в 3,6 раза и провести более специфическую терапию пациентам.

✧ **Ключевые слова:** увеит; этиология; ангиография с индоцианином зеленым.

IS IT POSSIBLE TO CUT DOWN THE NUMBER OF UNKNOWN ETIOLOGY IN UVEITIS?

© T.I. Kuznetsova, Yu.S. Astakhov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kuznetsova TI, Astakhov YuS. Is it possible to cut down the number of unknown etiology in uveitis? *Ophthalmology Journal*. 2019;12(3):21–30. <https://doi.org/10.17816/OV16369>

Received: 02.09.2018

Revised: 21.09.2018

Accepted: 17.09.2019

✧ **Background.** According to the data in national literature, uveitis comprises 5–15% among all eye diseases. The etiological data on uveitis are still under discussion. Our **aim** was to decrease the percent of undefined uveitis. **Methods.** The first part was to collect the retrospective data on uveitis etiology (2008–2012). The second one consisted of examining all new patients seen in our uveitis center at the Department of Ophthalmology of the Academician I.P. Pavlov First State Medical University (2014–2016) with up to date methods, like laser photometry, dual angiography and other laboratory and instrumental investigational tests. **Results.** The percent of unknown etiology was decreased from 61,9 % to 17 %. **Conclusion.** The complex of modern investigational ophthalmological, laboratory and instrumental methods give the opportunity not only to diminish the proportion of undefined uveitis, but also to treat patients with more specific entities.

✧ **Keywords:** uveitis; etiology; work-up; indocyanine green angiography.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре глазной патологии увеиты занимают 5–15 %, а среди госпитализированных больных 5–7 % [1, 2]. По данным ряда авторов

Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, увеиты составили 7–30 % в общей структуре заболеваний глаз, а заболеваемость 0,3–0,5 случаев на 1000 населения [3]. Инте-

ресно отметить, что количество больных людей с диагнозом «увеит», госпитализированных в стационары города, постепенно уменьшается: в 2008 г. их доля составила 3,2–2,7 % [Т.И. Кузнецова, Международный офтальмологический конгресс «Белые ночи», 2015 г.], а в 2010 г. — уже 2,7–2,0 %. Таким образом, большая часть больных переходит в амбулаторное звено.

По данным зарубежных авторов, в частности V.T. Tran et al. (Швейцария), частота встречаемости увеитов составляет 17,5 случаев на 100 000 населения [4]. А в США варьирует от 15 до 52 на 100 000 населения [5, 6].

Эпидемиологические данные по увеитам значимо отличаются в мире в зависимости от географического, генетического, алиментарного и демографического факторов [7].

Например, в Индии преобладают увеиты инфекционной этиологии, в частности, туберкулезный увеит составляет 10 %. В Саудовской Аравии инфекционная этиология была установлена уже в меньшем проценте случаев (20,3 %), при этом увеит предположительно туберкулезной этиологии был выявлен в 52 %, герпетической этиологии — в 26 %, токсоплазмоз — у 16 % больных [9].

Европейские данные по эпидемиологии увеитов также различаются, однако, в меньшей степени. V.T. Tran et al. опубликовали в 1994 г. результаты ретроспективного анализа историй болезней 558 пациентов (740 глаз), проведенного в клинике по увеитам госпиталя имени Jules Gonin (Лозанна, Швейцария). У 69 % пациентов была установлена причина увеита. Наиболее распространенными заболеваниями были: HLA-B27 ассоциированный острый передний увеит (15,9 %), увеит, ассоциированный с *Herpes Zoster Ophthalmicus* (9,7 %), токсоплазмоз (9,5 %), саркоидоз (5,9 %), парспланит (5,6 %), увеит Фукса (5,4 %), передний увеит, вызванный вирусами группы *Herpes* (4,1 %) и острый некроз сетчатки (2,3 %) [4]. По данным N.P. Jones (Манчестер, Великобритания, 2015 г.), в обследуемой группе из 3000 новых пациентов преобладали: увеит Фукса (11,5 %), саркоидоз (9,7 %), парспланит (7,9 %), идиопатический острый передний увеит (7,0 %) и токсоплазмоз (6,9 %) [10].

В 2011 г. E.M. Nashtaei et al. провели мета-анализ по опубликованным эпидемиологическим данным [11]. В исследование включили шесть статей с Ближнего Востока (всего 2693 случаев) и семь, изданных в Европе (всего 4379 случаев). Авторы выявили общие тенденции в этой

географической области: преобладание увеитов передней локализации, большинство увеитов передней и промежуточной локализации — идиопатические, среди задних самым частым этиологическим фактором стал токсоплазмоз, вторыми по встречаемости — болезнь Бехчета и идиопатический увеит.

По американским данным, в частности C.S. Foster, среди передних увеитов преобладал идиопатический увеит (37,8 %), в отличие от европейских результатов [12]. Ассоциация с антигеном *HLA-B27* не описана, однако связь с серонегативной (РФ-отрицательная) *HLA-B27* положительной артропатией была установлена в 21,6 % случаев, с ювенильным идиопатическим артритом — в 10,8 %, герпетическая этиология (*Herpes Simplex* и *Varicella Zoster*) была установлена у 9,7 % пациентов. Увеит Фукса наблюдался в 5 % случаев. Среди промежуточных увеитов лидировали идиопатический увеит (69,1 %), саркоидоз (7,5 %) и рассеянный склероз (8,0 %). Среди задних увеитов наиболее частым был установлен токсоплазмоз (24,6 %), идиопатический увеит — в 12,3 % случаев, цитомегаловирусный ретинит — в 11,6 %, ассоциация с системной красной волчанкой была выявлена в 7,9 %, как и ретинохориоидит *Birdshot* (по типу «выстрела дробью» или «мелкой дробью»). Более редкими причинами заднего увеита стали саркоидоз (7,5 %) и острый некроз сетчатки (5,5 %). В меньшем проценте случаев были выявлены Эпштейна — Барр-вирусный ретинохориоидит (2,9 %), токсокароз (2,5 %), болезнь Бехчета и сифилис (по 2,0 %), острая задняя мультифокальная плакоидная пигментная эпителиопатия (2,0 %) и серпигиозная хориопатия (1,65 %). Наиболее частыми причинами панuveита явились: саркоидоз (14,1 %), мультифокальный хориоидит с панuveитом (12,1 %), болезнь Бехчета (11,6 %), системная красная волчанка (9,1 %), сифилис и синдром Фогта — Коянаги — Харада (по 5,5 %), ассоциация с *HLA-B27* антигеном (4,5 %), симпатическая офтальмия (4,0 %), туберкулез (2,0 %), грибковый ретинит (2,0 %).

В отечественной литературе опубликованные данные по этиологии увеитов также варьируют. Необходимо учитывать, что описанные далее исследования были проведены не только в разное время, но и с отличающимися диагностическими возможностями. Офтальмологические центры, в которых проходили исследования, были расположены в разнородных географических областях с различным социально-экономическим

уровнем и имели разную специализацию по оказанию офтальмологической помощи. В связи с указанными факторами, приведенные ниже данные трудно сравнивать между собой, а более масштабные исследования могли бы помочь получить единую картину эпидемиологических данных по стране.

В 1984 г. были проведены исследовательские работы в МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца. По данным Н.С. Зайцевой и Л.А. Кацнельсон, среди всех увеитов вирусная этиология составила 8,6 %, как и фокальная инфекция (8,6 %), туберкулез — 20,5 %, токсоплазмоз — 4,3 %, микст-инфекция — 1,5 % [3]. Увеит, ассоциированный с саркоидозом, был выявлен у 1,3–7,6 % больных, связанный с ревматическими заболеваниями — у 9,4 %, болезнь Бехчета и болезнь Фогта — Коянаги — Харада — у 18 % пациентов. Увеиты неустановленной этиологии составили 27,2 % случаев. Согласно анатомической классификации, только среди задних увеитов преобладали инфекционные факторы: туберкулез и токсоплазмоз, а также увеиты неустановленной этиологии, возможно идиопатические, 28,5 %, реже встречались ревматические задние увеиты — 6,4 %.

Исследование, проведенное Е.И. Устиновой (1995 г., всего 114 больных) в отделении туберкулеза глаз НИИ фтизиопульмонологии, показало, что в структуре хронических эндогенных увеитов удельный вес туберкулезной этиологии составил 34 %, герпес-вирусной — 31 %, системные и синдромные заболевания — 8 %, токсоплазмоз — 4 %, фокальная инфекция — 3 %, невыясненной этиологии оставалась у 20 % пациентов [13].

По данным Л.А. Катаргиной и Л.Т. Архиповой (2004), в этиологической структуре передних увеитов основное место занимали идиопатические иридоциклиты и HLA-B27 ассоциированные острые передние увеиты, а также ревматоидные передние увеиты, энтеровирусные увеиты у детей, герпетические иридоциклиты и некоторые другие [1]. В структуре задних увеитов значительный удельный вес составили инфекционные поражения, среди которых ведущими были токсоплазмоз (до 30 % всех задних увеитов), туберкулез, гистоплазмоз и токсокароз. В результате исследования было установлено, что значительно чаще встречались идиопатические хориоретиниты и ретиноваскулиты по сравнению с другими этиологическими факторами, а у иммунокомпromетированных больных (при СПИДе и других состояниях) возрастала роль различных инфекционных поражений.

В 2011 г. было проведено исследование по этиологии увеитов в городе Новосибирске ($n = 226$). В 50 % случаев была установлена инфекционная этиология, в 41 % выявили ассоциацию с системными заболеваниями и в 9 % — с травмой глаза [14]. По локализации: передний увеит составил 61 %, промежуточный — 2 %, задний — 34 %, генерализованный — 3 %. В 2011–2013 гг. было выполнено исследование в г. Тюмени ($n = 616$) [15]. 42 % случаев были ассоциированы с системными заболеваниями, 29,9 % — с инфекциями, 12,7 % — с травмой, этиология не была установлена у 12,7 % пациентов. В большинстве случаев был диагностирован передний увеит (86 % пациентов), у 1,1 % — промежуточный, у 11,1 % — задний и у 1,8 % — панuveит.

В 2015 г. в МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца были обследованы 85 пациентов с хроническим течением генерализованного увеита [16]. В 10,6 % случаев была выявлена фокальная инфекция, как причина увеита, в 4,7 % — туберкулез, в 18,8 % — системные аутоиммунные заболевания (болезнь Бехтерева, болезнь Бехчета, ревматоидный артрит). У 65,9 % пациентов не было установлено определенной причины внутриглазного воспаления. У большинства пациентов наблюдалась инфицированность вирусом простого герпеса (97,2 %), цитомегаловирусом (89,3 %), вирусом Эпштейна — Барр (96,2 %), а также токсоплазмозом (58,9 %), хламидиями (28,5 %), микоплазмами (33,9 %), в том числе микст-инфекцией у 62 % по результатам исследования сыворотки крови. Признаки реактивации инфекции при обострении увеита были установлены у 66,1 % пациентов.

В большинстве перечисленных исследований не хватает данных по саркоидозу глаз и HLA-B27 ассоциированному увеиту, однако, по зарубежным данным, последний является лидирующей причиной увеита. Наблюдается также значительное преобладание инфекционной этиологии по сравнению с неинфекционной. Для уточнения этиологии воспалительного процесса необходимы дальнейшие более крупные исследования, которые будут базироваться на современных методах исследования и классификациях.

Цель исследования — совершенствование диагностики увеитов, направленное на распознавание их неясных форм и выявление особенностей течения. С помощью таких офтальмологических методов, как лазерная фотометрия и ангиография с индоцианином зеленым и флюоресцеином,

будет создана полноценная картина локализации воспалительного процесса и определена степень его активности. При использовании современных лабораторных и инструментальных методов обследования планируется выявить этиологию или сопутствующее увеиту заболевание.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование состояло из двух частей: ретроспективный анализ 205 архивных историй болезни кафедры и клиники офтальмологии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова за 2008–2012 гг. и проспективное обследование 210 пациентов, с диагнозом «увеит», обратившихся впервые амбулаторно на кафедру и клинику офтальмологии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова для уточнения этиологии воспалительного процесса в период с января 2014 г. по декабрь 2016 г. В первой группе средний возраст составил $51 \pm 19,5$ лет, мужской и женский пол были представлены почти равноценно, с небольшим преобладанием первого (53 %). Во вторую группу вошли 81 мужчина (38,6 %) и 129 женщин (61,4 %), средний возраст составил 43 ± 16 лет.

Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, периметрия, тонометрия, биомикроскопия и офтальмоскопия). В первой группе оно было дополнено оптической когерентной томографией и/или флюоресцентной ангиографией, а также В-сканированием. Во второй группе обследование было расширено для всех больных с помощью лазерной фотометрии водянистой влаги (прибор KOWA FM-600, Япония), оптической когерентной томографии (прибор SPECTRALIS® Heidelberg Engineering, Германия) и флюоресцентной ангиографии (прибор HRA2 Heidelberg Engineering, Германия). При необходимости исследование дополнялось ангиографией с индоцианином зеленым (прибор HRA2 Heidelberg Engineering, Германия).

В обследование первой группы пациентов для уточнения этиологии и сопутствующего увеиту диагноза были включены общепринятые методики: клинический анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов и лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, СКФ, глюкоза), С-реактивный белок, ревматоидный фактор, анализ крови на сифилис (реакция Вассермана), на ВИЧ (Форма 50), на гепатит В (HBs) и С (HCV). Некоторые пациенты проходили обследование у соответствующих специалистов

для исключения очагов хронической инфекции со стороны ЛОР-органов, ротовой полости и/или урогенитального тракта, включая дополнительные инструментальные методики по их рекомендациям. Амбулаторно пациенты были консультированы в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии для исключения туберкулезной этиологии заболевания. Так же пациентам назначались анализы крови на количество иммуноглобулинов М и G к *Herpes simplex 1/2*, *Varicella zoster virus*, цитомегаловирусу, к вирусу Эпштейна — Барр, токсоплазме и/или токсокаре.

Клинико-инструментальное обследование пациентов второй группы было дополнено такими лабораторными исследованиями, как анализы крови на наличие антигена *HLA-B27* и количество ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), на антинуклеарный фактор и антистрептолизин-О, на антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), к нуклеосомам, к двуспиральной ДНК, к кардиолипину, на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), и такими инструментальными методами, как магнитно-резонансная томография (МРТ) крестцово-подвздошного сочленения (режим STIR T1) и головного мозга, компьютерная томография (КТ) легких. При положительных результатах обследования или выявлении симптомов системных заболеваний пациенты направлялись к соответствующим специалистам (ревматолог, пульмонолог саркоидозного центра, гастроэнтеролог, онколог, невролог и др.).

В диагностически сложных случаях проводилось исследование водянистой влаги методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления наличия ДНК вирусов группы *Herpes* и цитофлюориметрическим методом для выявления бластных клеток. Влага забиралась в размере 200 мкл после введения инсулиновой иглы в переднюю камеру глаза в асептических условиях. Пациентам обязательно проводилось обследование для выявления «маскарадного синдрома», которое основывалось на полноценном офтальмологическом обследовании с применением ангиографии с двумя красителями (флюоресцеин и индоцианин зеленый) в сочетании с клинико-лабораторными и инструментальными методами обследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании ретроспективного анализа архивных историй болезни оценена эффективность применения общепринятого комплекса офтальмологических, лабораторных и инструменталь-

ных методов обследования. В общей структуре первой группы этиология или сопутствующее заболевание было установлено в 38,1 % случаев. Наиболее распространенными были посттравматический увеит (6,8 %) и увеит на фоне очагов хронической инфекции (одонтогенных или риносинусогенных) — 6,3 % случаев (рис. 1). Наиболее частым инфекционным этиологическим фактором стала герпетическая инфекция (5,9 %). Среди других инфекционных причин были выявлены туберкулез (1,5 %), цитомегаловирус (1,5 %) и единичный случай сочетания ВИЧ и цитомегаловирусной инфекции (0,5 %). Ассоциация увеита с системным и синдромным заболеваниями была установлена в 5,9 % случаев (12 пациентов). Среди них наиболее часто встречалась болезнь Бехтерева (7 пациентов). В единичных случаях была установлена ассоциация с такими заболеваниями как ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, хронический неспецифический полиартрит, болезнь Бехчета и саркоидоз.

Таким образом, общепринятое офтальмологическое и клинко-инструментальное обследование пациентов не позволило выявить этиологию или сопутствующее увеиту заболевание в 61,9 % случаев.

В исследовании второй группы после статистической обработки полученных данных было установлено, что для определения этиологии и ассоциированного увеиту заболевания в первоочередное клинко-инструментальное обследование необходимо включить анализы крови: на наличие антигена *HLA-B27*, количество ангиотензинпревращающего фермента, антинуклеарный фактор, антистрептолизин-О, антинейтрофильные цитоплазматические антитела при васкулите (АНЦА), КТ легких, МРТ крестцово-подвздошного сочленения (режим *STIR T1*) и МРТ головного мозга.

В частности, было выявлено статистически значимое различие по количеству ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в крови между клинически гранулематозным и негранулематозным увеитами ($n = 87$, $p = 0,000073$, рис. 2, табл. 1).

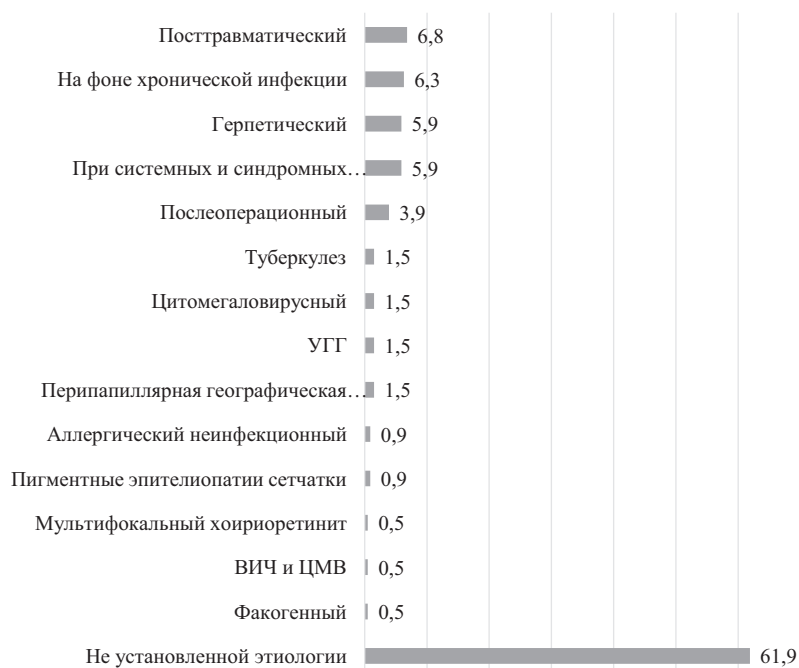


Рис. 1. Распределение увеитов по этиологии и сопутствующему заболеванию в первой группе (% от общего количества, $n = 205$)

Fig. 1. Distribution of all uveitis according to the etiology and specific diagnosis

Таблица 1 / Table 1

Среднее и срединное значение АПФ при негранулематозном (0) и гранулематозном (1) увеитах ($n = 87$)

Mean and median ACE in granulomatous (1) and nongranulomatous (0) uveitis

Тип увеита	Значение АПФ (ACE unit)				
	М (среднее)	Количество	Q25	Me (срединное)	Q75
0	39,5	31	29,6	40,3	48,7
1	61,28	56	41,15	54,75	76,3

Таблица 2 / Table 2

Значения вероятности (*p*) при сравнении увеита, ассоциированного с саркоидозом, с другими этиологическими факторами и сопутствующими заболеваниями по уровню АПФ (*n* = 95)

P value in comparing sarcoidosis with other uveitis entities according to the ACE in blood

Диагноз	Идиопатический	Герпетический	Серонегативный спондилоартрит	Увеит Фукса	Мультифокальный хориоидит
Саркоидоз	0,000005	0,091	0,045	0,003	0,04

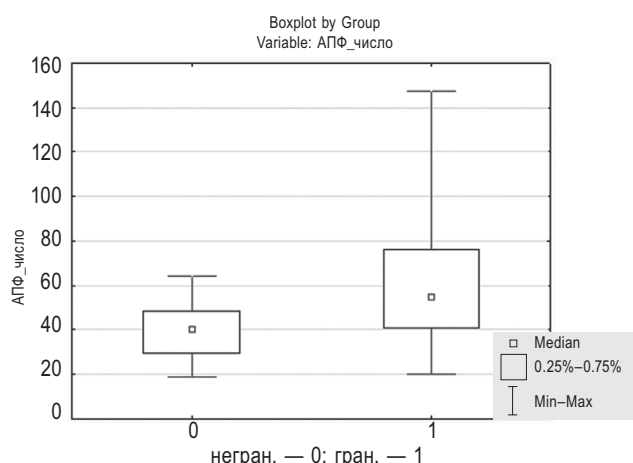


Рис. 2. Различие негранулематозного (0, *n* = 31) и гранулематозного (1, *n* = 56) увеитов по количеству АПФ в крови

Fig. 2. The difference of ACE amount in blood between granulomatous (1) and nongranulomatous (0) uveitis

Рассматривая результаты анализов на АПФ в зависимости от установленной этиологии увеита, было выявлено статистически значимое повышение количества фермента в крови при саркоидозе по сравнению с другими этиологическими факторами или сопутствующими заболеваниями (табл. 2), кроме герпетической этиологии и ретинохориоидита *Birdshot*.

Среди пациентов с диагнозом саркоидозного увеита только у 75 % больных АПФ был выше нормы. У 12,5 % значение было пограничным (от 50 до 70 ACE unit) и у 12,5 % — отрицательным. Среди последних половина пациентов принимала гипотензивные препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Таким образом, уровень АПФ является важным диагностическим фактором для подтверждения гранулематозного типа воспаления и выявления саркоидоза как сопутствующего увеиту заболевания.

Анализ крови на наличие антигена *HLA-B27* является исключительно полезным при одностороннем (или альтернирующем) негранулематозном увеите и в 95,2 % случаев переднего клинически негранулематозного увеита дает воз-

можность поставить диагноз (*n* = 36). Однако, когда отсутствует типичная клиническая картина одностороннего негранулематозного увеита необходимо помнить, что пациент может быть только носителем антигена. Например, антиген был положительным у 13,3 % пациентов с хроническим двусторонним идиопатическим задним увеитом.

По нашим наблюдениям, для уточнения ассоциации увеита с серонегативными спондилитами, кроме анализа крови на антиген *HLA-B27*, обязательно необходимо выполнять МРТ крестцово-подвздошного сочленения (режим *STIR T1*), так как в 4,76 % случаев антиген не выявлялся, а МРТ показывало признаки сакроилеита (*n* = 21).

Необходимо отметить, что при *HLA-B27* ассоциированном увеите и увеите, ассоциированном с серонегативным спондилитом или болезнью Бехтерева, были видны пылевидные преципитаты у 84,2 % больных и у 15,8 % они наблюдались в очень большом количестве, поэтому некоторые собирались в точки $33,6 \pm 11,7$ лет — от 23 до 40.

95 пациентов в исследовании проходили обследование на ревматоидный артрит (ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), консультация ревматолога), но ассоциация увеита была выявлена только в 1,4 % случаев среди всех увеитов. Результат анализа крови на ревматоидный фактор был положительным только у одного из трех пациентов с уже верифицированным диагнозом ревматоидного артрита, а анализ на АЦЦП у всех был отрицательным. Подтверждение ассоциации увеита с ревматоидным артритом основывалось на исключении других сопутствующих заболеваний. Диагноз ревматоидного артрита был установлен во всех трех случаях первоначально ревматологом за несколько лет до дебюта увеита. В связи с указанными обстоятельствами назначение анализов на ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду являются необходимыми, но не первостепенными.

По нашим данным, анализ крови на антистрептолизин-О был положительным среди 24 больных только в 8,3 % случаев. Однако во всех этих слу-

чаях был подтвержден диагноз постстрептококкового увеита, поэтому его следует рекомендовать для исключения или подтверждения постстрептококкового увеита.

У 16 % пациентов (из 50 больных) был выявлен уровень антинуклеарного фактора выше нормы ($>1:160$), в том числе у одного больного титр был значимо повышен — $1:2560$. Но только в одном случае была верифицирована болезнь Бехчета после консультации ревматолога, учитывая клиническое течение заболевания (васкулит, герпетический стоматит). Анализы крови на антитела к двуспиральной ДНК, антитела к нуклеосомам, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) и антитела к кардиолипину не позволили выявить системного заболевания.

Полученные результаты позволили рекомендовать анализ крови на антинуклеарный фактор как скрининговый метод выявления системной патологии, однако его обязательно нужно сочетать с консультацией ревматолога для уточнения диагноза. Так как АНЦА-ассоциированные васкулиты являются угрожающей жизни патологией, то это исследование обязательно стоит назначать пациентам при клинической картине васкулита.

В результате проведения МРТ головного мозга ($n = 107$) у пяти больных были выявлены признаки демиелинизирующего процесса и у одного — поражение головного мозга, ассоциированное с ВИЧ инфекцией. Важно отметить, что у трех из пяти пациентов с увеитом, ассоциированным с рассеянным склерозом, верифицированным неврологом, наблюдались симптомы периферического увеита. Таким образом, МРТ головного мозга следует в обязательном порядке рекомендовать пациентам с периферическим увеитом, а также для выявления рассеянного склероза, особенно у пациентов в возрасте 23 до 40 лет.

У пациентов с увеитом саркоидозной этиологии ($n = 34$) диагноз был подтвержден с помощью рентгенографии грудной клетки в 40,9 % случаях, а у 59,1 % больных внутригрудная лимфаденопатия была выявлена только при КТ легких. Таким образом, для выявления саркоидоза предпочтительнее назначать КТ. По данным УЗИ брюшной полости, которое было назначено пациентам с саркоидозом, у одного из семнадцати больных было выявлено поражение печени.

Спинномозговая пункция в связи с инвазивностью методики была проведена только двум пациентам для подтверждения болезни Фогта — Коянаги — Харада. В обоих случаях с помощью указанной методики диагноз был подтвержден. Важно отметить, что у пациентов в анамнезе была экссудативная отслойка сетчатки. Так как пункция является инвазивным методом, то рекомендовать ее можно только при подозрении на болезнь Фогта — Коянаги — Харада или экссудативной отслойке сетчатки.

На основе полученных результатов была предложена новая система клинико-инструментальной диагностики для пациентов с диагнозом «увеит» (табл. 3). Разработанная методика позволила выявить этиологию или ассоциированное увеиту заболевание во второй группе у 83 % больных, в отличие от 38,1 % в первой группе.

В структуре второй группы больных было выявлено 174 случая неинфекционного увеита (82,86 %), 34 — инфекционного (16,19 %) и 2 — «маскарадного» неопластического синдрома (0,95 %). В большинстве случаев наблюдалось хроническое течение увеита (68,5 %), острое было выявлено в 11 % и рецидивирующее — в 20,5 %. Необходимо отметить, что в обследуемой группе

Таблица 3 / Table 3

Система обследования пациента с предположительным диагнозом «увеит» после исключения инфекционной этиологии
The system of work up in patients with uveitis after the exclusion of infectious etiology

Первоочередные офтальмологические методики	Первоочередные лабораторные и инструментальные методы
1. Стандартное офтальмологическое обследование 2. Лазерная фотометрия водянистой влаги 3. ОКТ 4. ФАГ при вовлечении заднего отрезка 5. Ангиография с ИЗ и ФН при подозрении на туберкулез, сифилис, токсоплазмоз, саркоидоз, болезнь Фогта—Коянаги—Харада, ретинохориоидит <i>Birdshot</i> , симпатическую офтальмию и все хориокапилляриты, в том числе перипапиллярная географическая хориопатия	1. Кровь на наличие антигена <i>HLA-B27</i> , АПФ, АСП-О, АНФ, АНЦА 2. МРТ крестцово-подвздошного сочленения (<i>STIR T1</i>) 3. КТ легких 4. МРТ головного мозга



Рис. 3. Распределение этиологических факторов и сопутствующих увеиту заболеваний среди всех 210 случаев

Fig. 3. Distribution of etiology and specific diagnosis in all uveitis cases (210)

преобладал задний увеит (58,6 %), реже был выявлен передний (33,3 %), панuveит составил 6,2 %, промежуточный — 1,9 %.

Распределение всех пациентов по этиологии и сопутствующему заболеванию представлено на рис. 3. Среди всех увеитов преобладали HLA-B27 ассоциированный передний увеит (24,2 %) и задний увеит, ассоциированный с саркоидозом (16,2 %). Среди инфекционных этиологических факторов лидировали вирусы группы *Herpes* (5,7 %) и *Toxoplasma gondii* (4,8 %). Увеит Фукса был установлен в 4,3 % случаев, болезнь Бехчета в 3,3 %. Среди хориокапилляритов наиболее часто встречался мультифокальный хориоидит — 2,9 %. В 2,3 % случаев была выявлена ассоциация увеита с рассеянным склерозом, в 1,9 % с ювенильным идиопатическим артритом, в 1,4 % с ревматоидным артритом. В 1,4 % случаев был установлен увеит постстрептококковой этиологии. Не удалось установить этиологию воспалительного процесса у 17 % пациентов.

В понятие «Другие» причины увеита (рис. 3) были включены единичные случаи острого некроза сетчатки (2), «маскарадного» неопластического синдрома, парспланита (2), болезни Фогта — Коянаги — Харада (2), эндофтальмита (2), сифилитического (2) и цитомегаловирусного (1) увеита, прогрессирующего наружного некроза сетчатки (1), симпатической офтальмии (1), синдрома множественных быстро исчезающих белых пятен (1), острой задней мультифокальной плакоидной пигментной эпителиопатии (1), митохондриальной миопатии (1), псориазического артрита (1), увеита, вызванного грибом рода *Candida* (1).

В структуре увеитов при системных и синдромных заболеваниях (рис. 4), установленной с помощью новой системы, наиболее распространенными стали саркоидоз (30,7 %), болезнь Бехтерева (16,2 %) и серонегативный спондилоартрит (9,9 %). В более редких случаях увеит был ассоциирован с болезнью Бехчета (6,3 %), рассеянным склерозом (4,5 %) и ювенильным идиопатическим артритом (3,6 %).

В зависимости от выявленного сопутствующего заболевания и этиологии увеита больные получали терапию в различных учреждениях города или, в большинстве случаев, на базе кафедры офтальмологии ПСПбГМУ в тесном взаимодействии с другими специалистами (ревматолог, невролог и др.). Благодаря выявлению сопутствующего заболевания или этиологии пациенты получали более специфическую терапию совместно с необходимыми специалистами. Так, например, при увеите, ассоциированном с аутоиммунным заболеванием ($n = 82$), 75 % больным было проведено системное лечение и только 25 % потребовалась исключительно местная терапия (большинство случаев были ассоциированы с саркоидозом). А среди больных с неинфекционным увеитом, где системное заболевание не было выявлено ($n = 80$), 67 % была проведена местная терапия, 27 % — местная и системная, 6 % остались под наблюдением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученная этиологическая структура увеитов в большинстве своем соответствует мировым литературным данным. Различия обусловлены тем, что пациенты были направлены на консультацию для уточнения диагноза из других медицинских



Рис. 4. Распределение пациентов с увеитом при системных и синдромных заболеваниях ($n = 89$)

Fig. 4. Distribution of uveitis, associated with systemic syndromes and diseases ($n = 89$)

учреждений, где они были первично обследованы. И в связи с указанным обстоятельством большинство случаев заболевания второй группы представлено задним увеитом (а не передним, как по данным мировой литературы). Также в группе представлено много пациентов с увеитом саркоидозной этиологии, что частично обусловлено направлением в наш центр пациентов в том числе из саркоидозного кабинета городской больницы № 2. Необходимо отметить, что в Санкт-Петербурге существуют специализированные учреждения по лечению туберкулеза глаз, а также ВИЧ инфекции, поэтому категория данных больных меньше представлена в исследуемой группе.

На наш взгляд, при обследовании пациента с диагнозом «увеит» в первую очередь, важно получить полноценную клиническую картину увеита, в том числе с выполнением лазерной фотометрии водянистой влаги, а при заднем и пануевите и с ангиографией с двумя красителями (флюоресцеином натрия и индоцианином зеленым). Хотелось бы отметить, что одним из наиболее важных офтальмологических методов обследования стала ангиография с индоцианином зеленым. Во-первых, она наглядно показала локализацию воспалительного процесса: у 51 больного (91 глаз, 77,1 %) было выявлено поражение стромы, у четырех (6 глаз, 5,1 %) — хориокапиллярного слоя и сочетание наблюдалось у 3 пациентов (4 глаза, 3,4 %). Во-вторых, методика позволила выявить признаки гранулематозного воспаления у 27,5 % пациентов. В-третьих, выполнение ангиографии с индоцианином зеленым позволило предположить диагноз у 80–80,2 % пациентов, что в дальнейшем подтвердилось общеклиническим обследованием. Необходимо под-

черкнуть, что такие признаки, как гиперфлюоресценция диска зрительного нерва, хориоидальный васкулит, темные пятна или темные очаги, во всех случаях говорили об активности воспалительного процесса и влияли на тактику ведения пациентов.

После офтальмологического обследования необходимо исчерпывающее общеклиническое обследование с дополнительными инструментальными методиками и консультациями специалистов различного профиля (ревматолога, пульмонолога, онколога и т. д.). Все данные особенности были сформулированы в виде системы клинко-инструментальной диагностики, представленной в табл. 3.

ВЫВОДЫ

По данным исследования, наиболее распространенными заболеваниями являются HLA-B27 ассоциированный передний увеит и задний увеит, ассоциированный с саркоидозом. Среди инфекционных этиологических факторов наиболее часто встречаются *Toxoplasma gondii* и вирусы семейства *Herpes*. Разработанная система клинко-инструментальной диагностики помогла сократить долю увеита неясной этиологии в 3,6 раза и провести более специфическую терапию пациентам. Для получения более полноценной картины эпидемиологических данных требуются многоцентровые исследования с использованием современных методов обследования. Проведенная работа показала, что для обследования больных с диагнозом «увеит» необходим мультидисциплинарный подход и совместная работа многих специалистов, в связи с чем необходимо создание специализированных центров, где будут объединены все указанные возможности для пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. Серия Аутоиммунные болезни. — Тверь: Триада, 2004. — С. 10–11. [Katargina LA, Arkhipova LT. Uveity: patogeneticheskaya immunosuppressivnaya terapiya. Seriya Autoimmunnyye bolezni; 7. Tver': Triada; 2004. P. 10–11. (In Russ.)]
2. Панова И.Е., Дроздова Е.А. Увеиты: руководство для врачей. — М.: Мед. информ. агентство, 2014. — С. 9. [Panova IE, Drozdova EA. Uveity: rukovodstvo dlya vrachev Moscow: Medical information Agency; 2014. P. 9. (In Russ.)]
3. Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты. — М.: Медицина, 1984. — 320 с. [Zaitseva NC, Katsnelson LA. Uveitis. Moscow: Medicine; 1984. 320 p. (In Russ.)]
4. Tran VT, Auer C, Guex-Crosier Y, et al. Epidemiology of uveitis in Switzerland. *Ocul Immunol Inflamm.* 1994;2(3):169–176. <https://doi.org/10.3109/09273949409057073>.
5. Foster CS, Vitale AT. Diagnosis and treatment of uveitis. Vol. 16. W.B. Saunders, Philadelphia, Pa, USA; 2002. P. 21–23.
6. Larson T, Nussenblatt RB, Sen HN. Emerging drugs for uveitis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2011;16(2):309–322. <https://doi.org/10.1517/14728214.2011.537824>.
7. Rao NA. Uveitis in developing countries. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(6):253–254. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.114090>.
8. Win MZ, Win T, Myint S, et al. Epidemiology of uveitis in a tertiary eye center in Myanmar. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(1):S69–S74. <https://doi.org/10.3109/09273948.2015.1133839>.
9. Al-Dhibi H, Al Shamsi HN, Al-Mahmood AM, Al Taweel HM. Patterns of uveitis in a tertiary care referral Institute in Saudi Arabia. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;25(3):1–8. <https://doi.org/10.3109/09273948.2015.1133836>.
10. Jones NP. The Manchester Uveitis Clinic: the first 3000 patients — epidemiology and casemix. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23(2):118–126. <https://doi.org/10.3109/09273948.2013.855799>.
11. Nashtaei EM, Soheilian M, Herbort CP, Yaseri M. Patterns of uveitis in the Middle East and Europe. *J Ophthalmic Vis Res.* 2011;6(4):233–240.
12. Foster C.S., Vitale A. Diagnosis and Treatment of Uveitis. 2002. USA. P 22–23
13. Устинова Е.И. Туберкулез глаз и сходные с ним заболевания. — СПб.: Левша, 2002. — С. 20. [Ustinova EI. Tuberkulez glaz i skhodnye s nim zabolevaniya. Saint Petersburg: Levsha; 2002. P. 20. (In Russ.)]
14. Арбеньева Н.С., Чехова Т.А., Братко Г.В., Черных В.В. Сравнительный анализ заболеваемости пациентов с увеитами // Сб. науч. работ: Актуальные проблемы офтальмологии: VII Всероссий. науч. конф. молодых ученых / Под ред. Б.Э. Малюгина. — М.: Офтальмология, 2012. — С. 28–29. [Arbenyeva NS, Chekhova TA, Bratko GV, Chernykh VV. Comparative analysis of the incidence of patients with uveitis. In: (Collection of scientific articles) Actual problems of ophthalmology: VII Russian scientific conf. of young scientists. Ed. by B.E. Malyugin. Moscow: Ophthalmology; 2012. P. 28–29. (In Russ.)]
15. Коновалова Н.А., Пономарева М.Н., Гнатенко Л.Е., и др. Сравнительный анализ динамики заболеваемости пациентов с увеитами // Медицинская наука и образование Урала. — 2015. — Т. 16. — № 1. — С. 92–94. [Konovalova NA, Ponomareva MN, Gnatenko EL, et al. Comparative analysis of dynamics of morbidity of patients with uveitis. *Medical science and education of the Urals.* 2015;16(1):92–94. (In Russ.)]
16. Танковский В.Э., Слепова О.С., Кричевская Г.И. Значение иммунологических методов исследования в диагностике и лечении тяжелых генерализованных увеитов // Сб. науч. трудов научно-практической конференции с международным участием «VIII Российский общенациональный офтальмологический форум»; Москва, сентябрь 22–24, 2015 / Под ред. В.В. Нероева. — М.: Апрель, 2015. — С. 262–265. [Tankovskii VE, Slepova OS, Krichevskaya GI. The importance of immunological research methods in the diagnosis and treatment of severe generalized uveitis. In: (Collection of scientific articles) VIII Russian national ophthalmological forum; Moscow, September 22–24, 2015. Ed. by V.V. Neroyev. Moscow: April; 2015. P. 262–265. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Татьяна Игоревна Кузнецова — врач-офтальмолог, кафедра офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: brionika@gmail.com.

Юрий Сергеевич Астахов — д-р мед. наук, профессор, кафедра офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Information about the authors

Tatiana I. Kuznetsova — Ophthalmologist, MD, Ophthalmology Department. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: brionika@gmail.com.

Yury S. Astakhov — MD, Doctor of Medical Science, Professor, Ophthalmology Department. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: astakhov73@mail.ru.