

是否有可能减少不明病因性葡萄膜炎的数量？

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

© T.I. Kuznetcova, Yu.S. Astakhov

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

For citation: Kuznetcova 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

✧ **背景：** 葡萄膜炎是相对罕见且难以诊断的异质性疾病。它占有眼科疾病的5%–15%。由于该病的病程长，且在大多数情况下是慢性病程，以及并发症的频繁发生，因此具有高度的社会和经济重要性。同时，治疗的效果取决于及时正确的诊断。

目的：改善系统性疾病中葡萄膜炎的诊断

材料和方法：该研究包括两个部分：对205份（2008年–2012年）存档病例的回顾性分析和对210名被诊断为葡萄膜炎并且是在2014–2016期间首次为查明发病原因而就诊的患者的前瞻性研究。对第二组的患者运用激光闪光光度测定、吲哚青绿造影以及完善的实验室仪器检查方法。

结果：根据研究所得的结果，提出了一种用于“葡萄膜炎”患者进行全面检查的新系统，该系统能确诊83%的葡萄膜炎的病因或伴随疾病，区别于使用常规检查的38.1%。

结论：根据研究，最常见的葡萄膜炎是与HLA-B27相关的前葡萄膜炎和与结节病相关的后葡萄膜炎。开发的临床仪器诊断系统有助于将病因不明的葡萄膜炎比例降低了3.6倍，以便为患者提供更专业及具体的治疗方案。

✧ **关键词：**葡萄膜炎；病因；吲哚青绿血管造影

✧ **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.

引言

葡萄膜炎占有眼科疾病的5%至15%，在住院患者中占比5%至7% [1, 2]。根据莫斯科赫姆霍尔兹眼科疾病研究所 (Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases) 的研究表明，葡萄膜炎占有眼科疾病的7%至30%，其发生率为每1000个人中0.3至0.5例 [3]。有趣的是，在市医院收治入院的葡萄膜炎患者逐渐减少 在2008年，仅3.2%至2.7%的患者因葡萄膜炎入院 [T. I. Kuznetsova, 国际眼科大会“白夜” (International Ophthalmological Congress «White Nights»), 2015]。在2010年，因葡萄膜炎入院的患者占比增加至2.7%–2.0%。由此看来，大多数葡萄膜炎患者去了门诊治疗。

根据国外的研究学者特别是V. T. Tran等人（瑞士）研究发现，葡萄膜炎的患病率为每10万人有17.5例 [4]。而在美国，这一数字为每10万人有15至52例不等 [5, 6]。

由于不同的地理位置、遗传、营养和人口统计因素，在世界范围内的葡萄膜炎的流行病学数据存在着明显差异 [7]。

比如，在印度，以感染性葡萄膜炎为主，特别是结核性葡萄膜炎，占10%。在沙特阿拉伯，已确认感染性病因占少数病例（占20.3%），并且发现52%的葡萄膜炎可能由结核病引起，26%由疱疹所致，而16%由弓形虫病引发 [9]。

欧洲的葡萄膜炎流行病学数据也有所差异,但差异程度相对较小。1994年, V. T. Tran等人发表了一项研究成果,是关于在Jules Gonin医院(瑞士洛桑)葡萄膜炎诊所对558例患者(740只眼)的病历展开的回顾性分析。有69%的患者确诊了葡萄膜炎的病因,最为常见的包括HLA-B27相关性的急性前葡萄膜炎(15.9%),相关性眼部带状疱疹葡萄膜炎(9.7%)、弓形虫病(9.5%)、结节病(5.9%)、周边葡萄膜炎(或睫状体平坦部炎)(5.6%)、Fuchs葡萄膜炎(5.4%)、疱疹病毒引起的前葡萄膜炎(4.1%)和急性视网膜坏死(2.3%) [4]。N. P. Jones(英国曼彻斯特, 2015)研究了3000例新感染病例,研究结果显示如下:Fuchs葡萄膜炎(11.5%)、结节病(9.7%)、周边葡萄膜炎(7.9%)、特发性急性前葡萄膜炎(7.0%)和弓形虫病(6.9%) [10]。

2011年, E. M. Nashtaei等人对已发表的流行病学数据进行了荟萃分析[11]。该研究包括6篇中东文章(共计2693例)和7篇欧洲论文(共计4379例)。研究者展现了这一地理区域的总体趋势:前葡萄膜炎占主导地位,前葡萄膜炎和中间葡萄膜炎病例大多属特异性;对于后葡萄膜炎,弓形虫病是最常见的致病因素,白塞病和特发性葡萄膜炎次之。

根据美国的数据,尤其是C. S. Foster的研究,前葡萄膜炎多为特发性葡萄膜炎(37.8%),这与欧洲的研究结果形成了对比[12]。研究人员未阐述葡萄膜炎和HLA-B27抗原的关系,但发现21.6%与血清阴性(RF阴性)HLA-B27阳性关节病相关,10.8%与青少年特发性关节炎相关,9.7%与疱疹(单纯疱疹和水痘带状疱疹)相关,5%的患者患有Fuchs葡萄膜炎。在中间葡萄膜炎亚型病例中,特发性葡萄膜炎(69.1%)、结节病(7.5%)和多发性硬化(8.0%)最为常见。在后葡萄膜炎病例中,弓形虫病最为常见(24.6%),特发性葡萄膜炎占12.3%,患有巨细胞病毒性视网膜炎占11.5%,7.9%的病例与全身性红斑狼疮及鸟枪弹样(“好枪”)脉络膜视网膜炎病变相关。结节病(7.5%)和急性视网膜坏死(5.5%)是导致后葡萄膜炎较罕见的原因。据报道,少数病例的病因还包括EB病毒相关性脉络膜视网膜炎(2.9%)、弓形虫病(2.5%)、白塞病及梅毒(各2.0%)、急性后极部多发性鳞状色素上皮病变(2.0%)和匍行性脉络膜病变(1.65%)。全葡萄膜炎的最常见病因包括结节病(14.1%)、多灶性脉络膜炎伴全葡萄膜炎(12.1%)、白塞病(11.6%)、系统性红斑狼疮(9.1%)、梅毒和Vogt-Koyanagi-Harada综合征(各5.5%)、与HLA-B27抗原相关的(4.5%)、交感性眼炎(4.0%)、结核病(2.0%)和真菌性视网膜炎(2.0%)。

在俄罗斯文献中,已发表的关于葡萄膜炎病因数据也各不相同。必须考虑的是下述研究中不仅是在不同的时间内进行,而且也在不同的诊断条件下进行。

开展研究工作的眼科中心位于不同地区,其社会经济水平不同,眼科护理专科也各异。鉴于以上因素,下述数据之间难以进行相互比较,但较大规模的研究能够帮助获得该国流行病学数据的统一图片。

1984年, N. S. Zaitseva和L. A. Katznelson在莫斯科赫姆霍尔兹眼科疾病研究所进行的一项研究中发现,在所有葡萄膜炎病例的病因中,病毒性的占8.6%,病灶感染占8.6%,结核病占20.5%,弓形虫病占4.3%,混合感染占1.5% [3]。另外,1.3%至7.6%的患者患有结节病相关性葡萄膜炎,9.4%的葡萄膜炎病例与风湿性疾病相关,18%的患者患有白塞病和Vogt-Koyanagi-Harada病。不明病因的葡萄膜炎占27.2%。根据解剖学分型,仅在后葡萄膜炎中占主导地位的感染因素包括:结核病和弓形虫病,以及不明病因的葡萄膜炎,疑似特异性占28.5%,较为少见的是风湿性后葡萄膜炎占6.4%。

1995年, E. I. Ustinova在Phthisiopulmonology研究所眼结核科开展的一项研究(共计114例)表明,在慢性内源性葡萄膜炎病例中,34%由结核病导致,31%由疱疹病毒导致,8%由全身性疾病和综合征导致,4%由弓形虫病导致,3%由病灶感染导致,20%病因不明 [13]。

2004年,根据L. A. Katargina和L. T. Arkhipova的研究数据表明,前葡萄膜炎的病因最为常见的是特异性虹膜睫状体炎、HLA-B27相关性急性前葡萄膜炎、风湿性前葡萄膜炎、小儿肠道病毒性葡萄膜炎和疱疹性虹膜睫状体炎等等[1]。后葡萄膜炎的病因中感染性病灶占很大比例,其中最为常见的是弓形虫病(占所有后葡萄膜炎病例的30%)、结核病、组织胞浆菌病和弓形虫病。该研究结果表明,特发性脉络膜视网膜炎和视网膜血管炎与其他致病因素相比较为常见,免疫功能底下的患者(艾滋病和其他疾病)出现多种感染病灶的几率增加。

2011年,在新西伯利亚市进行了一项葡萄膜炎的病因研究($n = 226$)。其中50%的病例确定由感染引发,41%与全身性疾病相关,9%与眼部创伤相关[14]。按发病部位:前葡萄膜炎发生率为61%,中间葡萄膜炎为2%,后葡萄膜炎为34%,全葡萄膜炎为3%。在2011年至2013年,在秋明市开展了一项研究($n = 616$) [15]。约42%病例的病因与全身性疾病相关,29.9%与感染相关,12.7%与创伤相关,12.7%病因未确定。大多数患者经诊断患有前葡萄膜炎(86%),1.1%患中间葡萄膜炎,11.1%患后葡萄膜炎,1.8%患全葡萄膜炎。

2015年,莫斯科赫姆霍尔兹眼科疾病研究所通过对85例慢性全葡萄膜炎患者进行研究发现[16],其中10.6%的葡萄膜炎由病灶感染所致,4.7%由结核病所致,18.8%由全身性自身免疫性疾病(Bekhterev

病、白塞病和类风湿性关节炎)所致。有65.9%的患者未明确眼内炎的病因。根据血清测试结果,大多数患者感染了单纯性疱疹病毒(97.2%)、巨细胞病毒(89.3%)、EB病毒(96.2%)、弓形虫病毒(58.9%)、衣原体(28.5%)、支原体(33.9%),还有混合感染(62%)。66.1%的葡萄膜炎患者在病情加重期出现感染再激活的迹象。

上述研究大多缺乏关于眼结节病和HLA-B27相关性葡萄膜炎的数据,而根据其他国家相关资料,后者为葡萄膜炎的主要病因。此外,与非感染因素相比,感染因素明显为主要病因。为了明确葡萄膜炎的病因,应基于现代研究方法及分类开展更大样本的研究。

本研究旨在改善葡萄膜炎的诊断水平,更好地分辨不明病因性葡萄膜炎及表现出的病程特征。通过运用激光闪光光度测定、吲哚青绿血管造影和荧光素血管造影等眼科检测方法,将形成炎症灶的完整影像并确定其活动程度。我们通过采用现代实验室和仪器检查方法,旨在确定病因以及与葡萄膜炎发病相关的疾病。

材料和方法

本研究包括两部分:一项回顾性分析和一项前瞻性研究。前者基于2008年至2012年在巴甫洛夫国立医科大学Academician I. P. 眼科教研室兼眼科门诊就诊患者的205份归档病历;后者则考察了2014年1月至2016年12月在巴甫洛夫国立医科大学Academician I. P. 眼科教研室兼眼科门诊首次就诊为查明葡萄膜炎病因的210例患者。第1组患者的平均年龄为 51 ± 19.5 岁,男女比例几乎相同,男性略多(53%)。第2组包括81例男性(38.6%)和129例女性(61.4%),平均年龄 43 ± 16 岁。

所有患者均接受了常规的眼科检查(视力检测、视野检查、眼压测量、裂隙灯检查以及检眼镜检查)。第1组患者还接受了光学相干断层成像和/或荧光血管造影以及B超扫描检查。第2组患者另外接受了房水激光闪光光度测定(KOWA FM-600,日本)、光学相干断层成像(SPECTRALIS®海德堡工程,德国)和荧光血管造影(HRA2海德堡工程,德国)检查。本研究在必要时增加了吲哚青绿血管造影检查(HRA2海德堡工程,德国)。

为明确病因和伴随葡萄膜炎的诊断,对第1组进行了常规检查:临床血检和红细胞沉降率及白细胞计数检测、生化血检(丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸转氨酶、总胆红素、肌酐、肾小球滤过率和葡萄糖)、C-反应蛋白和类风湿因子检测、梅毒血检(Wasserman反应)、HIV检测(50型)、乙型肝炎检测和丙型肝炎检测。部分患者由相应专科医师进行检查,排除耳鼻喉、口腔和/或泌尿生殖道慢性感染,

同时增加了医师建议的仪器检测。患者在圣彼得堡Phthisiopulmonology研究所门诊部接受了会诊以排除结核性葡萄膜炎。患者同时接受了血检以检测以下病毒抗体IgG和IgM的数量:单纯疱疹1型和2型、水痘-带状疱疹病毒、巨细胞病毒、EB病毒以及弓形虫和/或弓蛔虫病。

第2组患者的除了临床常规仪器检查外,还进行了以下实验室检查包括:HLA-B27抗原血检、血管紧张素转化酶(ACE)水平测定、抗核因子(ANF)和抗链球菌溶血素O、环瓜氨酸抗体(anti-cct)、核小体、双链DNA、心磷脂、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)测定等,另外还进行了额外的仪器检测:骶髂关节及头颅核磁共振成像(MRI, STIR T1模式)和双肺计算机断层(CT)扫描等仪器检查。如果上述检查提示阳性或出现全身性疾病症状,患者将被建议去找相应的专家会诊(比如风湿科、结节病中心肺病科、消化科、肿瘤科以及神经科等等)。

对于复杂病例的诊断,采用聚合酶链反应法对房水进行检测,以确定是否存在疱疹病毒DNA。通过细胞荧光学法检测是否存在原始细胞。在无菌条件下将一次性胰岛素注射器的针插入眼前房并从中抽取 $200 \mu\text{l}$ 房水。患者必须通过血管造影(采用两种染色剂,荧光素和吲哚青绿)并结合临床、实验室及仪器进行全面眼科检查,确定是否患有“伪装综合征”。

结果

本研究对归档病历进行回顾性分析后,对传统眼科、实验室及仪器检查的有效性进行了评估。在第1组患者中,38.1%存在致病原因或并发症。本研究报告的并发症中,最为常见的是创伤后葡萄膜炎(6.8%)和有慢性感染(牙源性和鼻窦源性)病灶的葡萄膜炎,后者占有所有病例的6.3%(见图1)。最为常见的感染病因是疱疹感染(5.9%)。其他感染病因包括结核病(1.5%)、巨细胞病毒(1.5%)和HIV合并巨细胞病毒感染(0.5%)。5.9%(12例)的葡萄膜炎与全身性疾病及综合征相关。最常见的葡萄膜炎相关性疾病为强直性脊柱炎(Bekhterev's disease)(7例)。个别患者的葡萄膜炎与类风湿性关节炎、青少年特发性关节炎、慢性非特异性多关节炎、白塞病及结节病相关。

因此,61.9%的病例通过传统眼科、临床及仪器检查未显示病因或并发症。

对第2组数据统计分析后发现,为确定病因以及葡萄膜炎相关性疾病,首先进行的临床及仪器检查必须包括血检:确定是否存在HLA-B27抗原,并检测ACE、抗核因子、抗链球菌溶血素O和ANCA水平,以及双肺CT、骶髂关节MRI(STIR T1模式)和头颅MRI。



图1. 在第一组中按葡萄膜炎的病因和伴随疾病的分布情况(占总数的百分比n=205)

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

尤其需要注意的是, 临床肉芽肿性葡萄膜炎和非肉芽肿性葡萄膜炎的血清ACE水平在统计学上有显著差异 ($n = 87$, $p = 0.000073$, 图2, 表1)。

考虑到ACE的检测结果取决于葡萄膜炎的病因, 结节病患者血清中的ACE酶含量较其他致病因素或并发疾病的患者(疱疹和鸟枪弹样脉络膜视网膜炎患者除外)在统计学上显著增高(见表2)。

在确诊为结节病性葡萄膜炎的患者中, 仅有75%的患者ACE超过正常水平。在12.5%的患者中, ACE值达到基线水平(50至70ACE单位); 同时, 12.5%的患者结节病性葡萄膜炎检测呈阴性。在结节病葡萄膜炎阴性患者中, 半数接受了ACE抑制剂的降压药。

因此, ACE水平是确定炎性肉芽肿以及检测结节病是否为葡萄膜炎的伴随疾病的一项重要诊断标准。

血检能够确定是否存在HLA-B27抗原, 对单侧(或交替性)非肉芽肿性葡萄膜炎患者极其有用; 95.2%

分组变量箱线图: ACE_计数

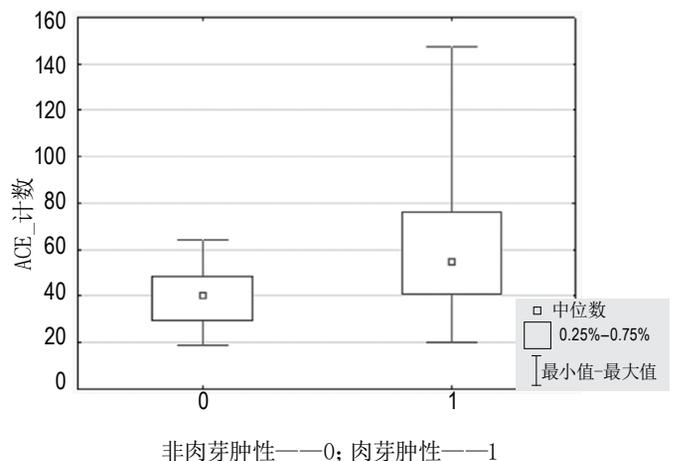


图2. 肉芽肿性葡萄膜炎(1)和非肉芽肿性葡萄膜炎(0)患者血液中ACE水平的差异

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

表1/ Table 1

肉芽肿性葡萄膜炎(1)和非肉芽肿性葡萄膜炎(0)患者的ACE平均值及中位数($n = 87$)
Mean and median ACE in granulomatous (1) and nongranulomatous (0) uveitis

葡萄膜炎类型	ACE值 (ACE计数)				
	M (平均值)	数量	Q25	Me (中位数)	Q75
0	39.5	31	29.6	40.3	48.7
1	61.28	56	41.15	54.75	76.3

表2/Table 2

根据ACE水平对比结节病相关性葡萄膜炎、其他病理性葡萄膜炎以及伴随疾病的概率值 (P) (n = 95)
P value in comparing sarcoidosis with other uveitis entities according to the ACE in blood

诊断	特发性	疱疹性	血清阴性脊柱关节病	Fuchs葡萄膜炎	多灶性脉络膜炎
结节病	0.000005	0.091	0.045	0.003	0.04

的患者通过血检确诊为非肉芽肿性前葡萄膜炎 (n = 36)。如果非肉芽肿性单侧葡萄膜炎患者无任何典型的临床表现, 则考虑其为抗原携带者。例如, 13.3%的双侧慢性特发性后葡萄膜炎患者HLA-B27抗原检测呈阳性。

根据我们的观察, 为阐明葡萄膜炎和血清阴性脊柱炎的关系, 除了对HLA-B27抗原进行血检外, 还必须做骶髂关节MRI (STIR T1模式) 检查, 因为有4.76%的患者未检出该抗原, 而MRI可以显示荐肠关节炎的特征 (n = 21)。

应该注意的是, 在HLA-B27相关性葡萄膜炎及血清阴性脊柱炎或Bekhterev病相关性葡萄膜炎患者中有84.2%均可见尘埃状角膜后沉着物; 有15.8%的病例可见大量尘埃状角膜后沉着物, 所以一些患者年龄集中在33.6 ± 11.7岁 (从23至40岁)。

在本研究中, 对95例患者进行了类风湿性关节炎检查 (如类风湿因子, anti-cct检测和风湿病专家会诊), 但仅有1.4%的葡萄膜炎病例与类风湿性关节炎相关。确诊为类风湿性关节炎的3例患者中, 仅有1例类风湿因子检测阳性, 而这3例患者anti-cct检测均为阴性。排除其他并发症后, 确定葡萄膜炎和类风湿性关节炎相关。在葡萄膜炎发病数年前, 3例患者最初均经风湿科诊断患有类风湿性关节炎。考虑到上述情况, 类风湿因子和anti-cct的检测是有必要的, 但不是最重要的。

本研究表明, 24例患者中仅有8.3%的抗链球菌溶血素O血检为阳性。然而24例患者均被确诊患有链球菌感染后葡萄膜炎。因此, 应建议排除或确诊链球菌感染后葡萄膜炎。

在50例患者中, 16%的患者抗核因子高于正常值 (超过1:160), 其中1例滴定值显著增高 (1:2560)。但仅有一例经风湿科专家会诊后并结合临床表现 (血管炎和疱疹性口炎) 确诊为白塞病。抗双链DNA抗体、抗核小体抗体、ANCA和抗心磷脂抗体的血检提示无全身性疾病。

根据所得的研究结果, 可以建议将抗核因子血检作为全身性病变的筛查方法, 然而必须结合风湿科专家的会诊, 以明确诊断。由于ANCA相关性血管炎可危及生命, 因此对已有临床症状的患者必须做此项检查。

根据脑部MRI结果 (n = 107), 5例患者出现脱髓鞘体征, 1例出现与HIV感染相关的脑损伤。需要注意的是, 5例患者中的3例患有与多发性硬化伴发的葡萄膜炎, 也已由神经科医生验证并发现有周边葡萄膜炎症状。因此, 尤其应对23岁至40岁的周边葡萄膜炎患者进行头颅MRI检查以检测多发性硬化症。

在结节病性葡萄膜炎患者 (n = 34) 中, 40.9%通过胸部X线检查被确诊; 59.1%通过胸部CT发现患有胸腔内淋巴结肿大。因此, 采用CT检查结节病是可取的。对17例结节病患者进行腹部超声检查后, 1例被诊断为肝损伤。

因脊椎穿刺具有创伤性, 所以仅对两例患者行此检查以确定有无小柳原田病 (Vogt-Koyanagi-Harada), 两例均经上述方法确诊。值得注意的是, 这两例患者有渗出性视网膜脱离病史。由于脊椎穿刺是一种有创性检查手段, 仅推荐用于疑似患有小柳原田病 (Vogt-Koyanagi-Harada) 或渗出性视网膜脱离的患者。

根据研究结果, 我们提出了一套针对葡萄膜炎确诊患者的新的临床仪器检查系统 (见表3)。采用该方法后展示了第2组中83%的患者的病因或葡萄膜炎相关性疾病, 区别于第一组的38.1%。

在第2组患者中, 174例患有非感染性葡萄膜炎 (82.86%), 34例患有感染性葡萄膜炎 (16.19%), 2例患有肿瘤“伪装”综合征 (0.95%)。患者大多患有慢性葡萄膜炎 (68.5%), 11%患有急性葡萄膜炎, 复发的占20.5%。在研究组患者中, 后葡萄膜炎较为常见 (58.6%), 前葡萄膜炎 (33.3%) 次之; 6.2%患有全葡萄膜炎, 1.9%患有中间葡萄膜炎。

图3显示了所有患者病因和并发症的分布情况。所有葡萄膜炎类型中最为常见类型为HLA-B27相关性前葡萄膜炎 (24.2%) 和结节病相关性后葡萄膜炎 (16.2%) 是。此外, 最为常见的感染性致病因素为疱疹病毒 (5.7%) 和弓形虫 (4.8%)。4.3%的患者被诊断为Fuchs葡萄膜炎, 3.3%的患者被诊断患有白塞病。在脉络膜毛细血管炎患者中, 多灶性脉络膜炎最为常见 (2.9%)。2.3%的病例中, 葡萄膜炎与多发性硬化相关; 1.9%的病例中与青少年特发性关节炎相关; 1.4%的病例中与类风湿性关节炎相关。在1.4%的病例中, 确定葡萄膜炎由链球菌感染所致。而在17%的患者中, 未明确葡萄膜炎的病因。

表3/Table 3

排除感染性致病因素的葡萄膜炎检查系统

The system of work up in patients with uveitis after the exclusion of infectious etiology

基本的眼科检测方法	基本的实验室及仪器检查方法
1. 常规眼科检查 2. 房水激光闪光光度测定 3. OCT 4. PAG (包括球后区) 5. 对于疑似结核病、梅毒、弓形虫病、结节病、Vogt-Koyanagi-Harada综合征、鸟枪弹样脉络膜视网膜炎、交感性眼炎和包括地图样视乳头周围脉络膜病变在内的所有脉络膜毛细血管炎患者，行吲哚青绿及荧光素血管造影。	1. 血检 (检测血液中是否存在HLA-B27抗原、ACE、ASL-O、ANF、ANCA)。 2. 骶髂关节MRI (STIR T1) 3. 双肺CT扫描 4. 头颅MRI

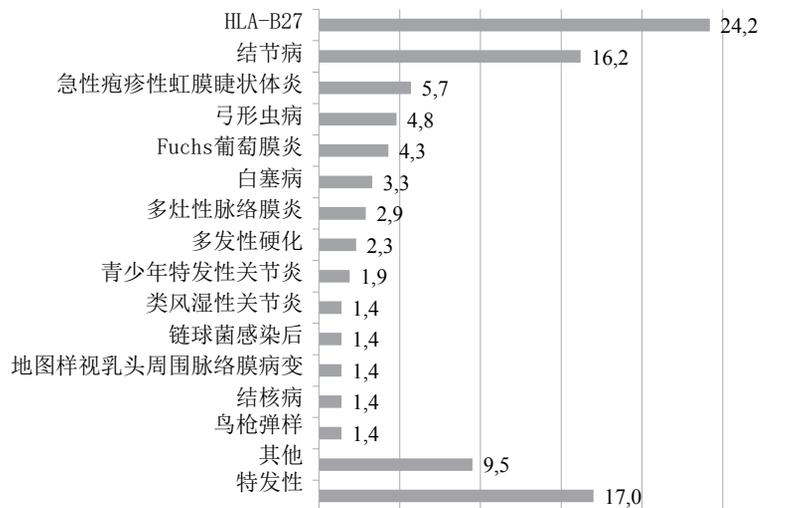


图3. 210例病因及伴随疾病的葡萄膜炎的分布

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



图4. 在全身性疾病和综合征中葡萄膜炎的分布情况 (n = 89)

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

葡萄膜炎的“其他”病因(图3)指个别罹患下述疾病的病例:急性视网膜坏死(2)、肿瘤“伪装”综合征(2)、睫状体平坦部炎(2)、Vogt-Koyanagi-Harada病(2)、眼内炎(2)、梅毒性葡萄膜炎(2)、巨细胞病毒性葡萄膜炎(1)、进行性外层视网膜坏死(1)、交感性眼炎(1)、多发性易消散性白点综合征(1)、急性后部多灶性鳞状色素上皮病变(1)、线粒体肌病(1)、银屑病关节炎(1)和念珠菌真菌所致葡萄膜炎(1)。

通过该新系统确诊的与葡萄膜炎相关的全身性疾病及综合征(图4)中以结节病(30.7%)、Bekhterev病(16.2%)和血清阴性脊柱关节炎(9.9%)最为常见。葡萄膜炎与白塞病(6.3%)、多发性硬化(4.5%)及幼年特发性关节炎(3.6%)相关的病例相对较少。

根据确诊的葡萄膜炎的病因和伴随疾病,患者在圣彼得堡市多家医疗机构得到了治疗,其中大多在巴甫洛夫国立医科大学Academician I.P.眼科接受治疗,本院眼科同其他专科(风湿科和神经科等)开展了密切协作。通过确诊的病因和伴随疾病,患者获得了更加具有针对性的治疗,有必要的情况下同相应的专科进行处理。比如,在自身免疫性疾病相关的葡萄膜炎患者中(n = 82),75%接受了全身系统治疗,仅25%需局部治疗(患者大多与结节病有关)。在未检查出全身性疾病的非感染性葡萄膜炎患者中(n = 80),67%接受了局部治疗,27%接受了局部及全身系统性治疗,6%依然在观察阶段。

讨论

本研究得出的葡萄膜炎病因构成与其他国家文献数据大致相同。不同之处在于患者从最初接受检查的其他医疗机构经转诊后明确诊断。因此,第2组患者大多患有后葡萄膜炎(根据国际文献,非前葡萄膜炎)。第2组还有数例结节病相关性葡萄膜炎患者,其中部分原因在于这些患者为转诊至本眼科中心,其中包括从市二院结节病办公室转诊而来的患者。应该注意的是,在圣彼得堡有专科机构收治眼结核和HIV感染的患者,因此在本研究组中该类患者较少。

我们认为,对经诊断患有葡萄膜炎的患者进行检查时,首先重要的是获取完整的葡萄膜炎的临床表现,包括房水激光闪光光度测定,对于后葡萄膜炎和全葡萄膜炎患者,应采用双重血管造影(荧光素钠和吲哚青绿)。在这里想指出的是,吲哚青绿血管造影已经成为最为重要的眼科检查手段之一。首先,吲哚青绿血管造影能够清楚地显示炎症灶的定位:51例患者(91只眼,77.1%)有基质病变,4例(6只眼,5.1%)有脉络膜毛细血管层病变,3例(4只眼,3.4%)有上述两种病变。第二,该技术提示27.5%的患者有肉芽肿性炎症特征。第三,运用吲哚

青绿血管造影可对80%至80.2%患者的做出诊断,而后经一系列常规临床检查确诊。必须强调的是,包括视神经盘高荧光、脉络膜血管炎、黑点或黑色病灶等特征可用于提示正处于炎症活动期并影响患者的治疗。

眼科检查后,必须结合其他仪器进行全面的常规临床检查,同时需要与多专科(风湿科、肺病科、肿瘤科等)会诊。所有上述特征形成一套临床仪器诊断系统(见表3)。

结论

根据研究表明,最常见的葡萄膜炎类型是HLA-B27相关性前葡萄膜炎和结节病相关性后葡萄膜炎。感染性致病因素中最为常见的是弓形虫和疱疹类病毒。我们提出的临床仪器诊断系统使不明病因性葡萄膜炎占比降低了3.6倍,从而可为患者提供更有针对性的治疗措施。为获取更加全面的流行病学数据,须通过现代检查手段开展多中心研究。本研究表明,为检查已确诊的葡萄膜炎患者时,须采取多学科方法并开展多专科协作,因此,十分有必要建立一个专科中心以提供上述服务。

参考文献

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 vrachey 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.)]

Information about the authors

Tatiana I. Kuznetcova — 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.