

На правах рукописи

КУЗНЕЦОВА

Татьяна Игоревна

**ОСОБЕННОСТИ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С УВЕИТАМИ ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

14.01.07 – глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2020

Работа выполнена на кафедре офтальмологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор *Багненко Сергей Федорович*).

Научный руководитель:

Астахов Юрий Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Рябцева Алла Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель офтальмологического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Бржеский Владимир Всеволодович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Защита диссертации состоится «___» _____ 202__ года в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.042.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19) и на сайте www.helmholtzeyeinstitute.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 202__ г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета
доктор медицинских наук

Филатова Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Увеиты – это гетерогенная группа относительно редких, сложно диагностируемых заболеваний. Она составляет 5-15% от всей офтальмологической патологии (Катаргина Л.А., 2004), а по данным зарубежных авторов, от 15-17,5 на 100 000 населения (Tran V.T., 1994; Foster C.S., 2002) до 38-52 на 100000 (Foster C.S., 2002; Larson T., 2011). Высокая социальная и экономическая значимость этой патологии обусловлена длительным и, в большинстве случаев, хроническим течением заболевания, так, по данным Ю.С. Астахова и др. (2016), хроническое течение неинфекционного увеита встречается в 59,5% случаев. Достаточно частое развитие таких осложнений, как катаракта, глаукома, отслойка сетчатки, приводит к стойкому снижению зрения вплоть до слепоты и требует длительного, иногда пожизненного, лечения. В результате от 10 до 35% случаев слепоты и слабовидения среди всех заболеваний глаз наблюдаются именно при увеите (Дроздова Е.А., 2012).

В последние годы отмечается рост частоты встречаемости увеитов при системной патологии (Дроздова Е.А., 2010). При этом появились и новые возможности офтальмологического обследования больных, такие как лазерная фотометрия водянистой влаги и ангиография с индоцианином зеленым, а также совершенствуется верифицирование аутоиммунных заболеваний с помощью более современных методик.

Степень разработанности темы

В российской литературе имеется достаточное количество данных об этиологической структуре увеитов (Зайцева Н.С., Устинова Е.И., Катаргина Л.А., Арбенёва Н.С., Коновалова Н.А., Танковский В.Э. и др.). Однако проведенные исследования предоставляют достаточно разрозненную информацию, так как были осуществлены не только в разное время, но и с отличающимися диагностическими возможностями. Некоторые из них не были основаны на международных рекомендациях верификации диагноза и были проведены без применения комплекса современных методов обследования. В результате, они не раскрывают весь спектр этиологии увеитов, в частности, не хватает информации по саркоидозу глаз и HLA-B27 ассоциированному увеиту. В отечественной практике на данный момент недостаточно распространены такие точные методы офтальмологического обследования больного с диагнозом «увеит», как лазерная фотометрия и ангиография с индоцианином зеленым, а также некоторые

современные методики лабораторно-инструментального обследования, поэтому рекомендации по их применению для выявления общей патологии, ассоциированной с увеитом, отсутствуют.

В зарубежной литературе имеется полноценная информация по эпидемиологии и этиологии увеитов (Tran V.T., Foster C.S., Nashtaei E.M., Jones N.P., Dhibi H.A. и др.), а также по применению лазерной фотометрии и ангиографии с индоцианином зеленым (Herbort C.P., Tugal-Tutkun I., Knecht P.B. и др.). Однако до сих пор не были разработаны международные рекомендации по применению комплекса офтальмологических и лабораторно-инструментальных методов обследования с целью выявления этиологии и сопутствующего увеиту заболевания.

Цель исследования

Совершенствование диагностики и оптимизация тактики лечения увеитов при системных заболеваниях, основанное на распознавании их неясных форм и выявлении особенностей течения.

Задачи исследования

1. Определить распространенность и структуру увеитов при системных и синдромных заболеваниях.
2. Показать возможности и преимущества лазерной фотометрии в диагностике увеитов.
3. Установить роль ангиографии с индоцианином зеленым и комбинированной ангиографии (с ФН и ИЗ) в системе обследования пациентов с диагнозом «увеит».
4. Оценить значимость уточняющих лабораторных и инструментальных методов с точки зрения определения заболевания, ассоциированного с увеитом.
5. На основе полученных данных предложить новую систему клинко-инструментальной диагностики и апробировать ее в клинике.

Научная новизна результатов исследования

1. Впервые на большом отечественном клиническом материале с помощью усовершенствованных методов обследования уточнена структура этиологии увеитов при системных заболеваниях.
2. Доказана корреляция лазерной фотометрии с показателями ангиографий (с ФН и ИЗ), определены срединные значения и их корреляции при увеитах различной этиологии,

позволившие создать единый комплекс обследования пациента с целью выявления этиологии увеита.

3. Определена необходимость сочетания лазерной фотометрии водянистой влаги, комбинированной ангиографии (с ФН и ИЗ) и уточняющих лабораторных и инструментальных методов обследования для верифицирования диагноза.
4. Разработана новая система клинико-инструментальной диагностики, которая позволила рационализировать тактику лечения пациентов.

Теоретическая и практическая значимость

1. Установлена корреляция значительной степени между показателями лазерной фотометрии (ЛФ) и выраженностью воспалительного процесса, как в переднем, так и в заднем отделе глаза, а также определены срединные (медианные) значения ЛФ при увеитах различной этиологии.
2. С помощью ангиографии с индоцианином зеленым (ИЗ) и флюоресцеином натрия (ФН) показаны различия стромального хориоидита и хориокапиллярита.
3. Проведена оценка степени поражения хориоидеи при увеитах различной этиологии по балльной системе.
4. Определены показания к выполнению лазерной фотометрии, ангиографии с индоцианином зеленым и комбинированной ангиографии (с ФН и ИЗ), а также спектр клинико-инструментального обследования для своевременного выявления системной патологии, являющейся причиной увеита.
5. Выявлена взаимосвязь количества ангиотензинпревращающего фермента, антистрептолизина-О, антинуклеарного фактора, наличия антигена HLA-B27 в крови, определенных изменений при МРТ головного мозга, крестцово-подвздошного сочленения и КТ легких с верифицированием ассоциированного с увеитом заболевания.
6. На основании полученных данных предложена и апробирована новая система клинико-инструментальной диагностики, которая позволила представить более подробную структуру увеитов при системных заболеваниях и оптимизировать тактику лечения в практическом здравоохранении.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне обсервационного

поперечного аналитического исследования, проведенного на двух независимых группах: проспективной и ретроспективной, с использованием клинических, инструментальных и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. По полученным данным, в структуре увеитов при системных и синдромных заболеваниях наиболее распространенными являются саркоидоз (38,2%), болезнь Бехтерева (20,2%) и серонегативный спондилоартрит (12,4%).
2. Лазерная фотометрия водянистой влаги помогает объективно оценить степень выраженности воспалительной реакции как в переднем, так и в заднем отделе глаза, а ангиография с индоцианином зеленым позволяет точно определить локализацию воспалительного процесса, что способствует выявлению этиологии и сопутствующего увеиту заболевания.
3. Сочетание лазерной фотометрии и ангиографии с индоцианином зелеными и флюоресцеином с уточняющими лабораторными и инструментальными методами позволило установить ассоциированное с увеитом заболевание или этиологию у 83% больных по сравнению с 38,1% пациентов при использовании общепринятой схемы обследования.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику клиники офтальмологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова и в клиническую работу СПб ГБУЗ «Клинической ревматологической больницы №25».

Степень достоверности и апробация работы

Степень достоверности проведенных исследований определяется достаточностью и репрезентативностью выборки, а также использованием современных методов обследования, лечения и статистической обработки полученных данных.

Основные положения и результаты были доложены и обсуждены на XX, XXI и XXII международном офтальмологическом конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург 2014, 2015, 2016); VIII Российском общенациональном офтальмологическом форуме (Москва, 2015); Научной конференции офтальмологов с международным участием «Невские горизонты» (Санкт-Петербург, 2016); 6 и 7 конгрессах «Ophthalmic Imaging:

From Theory to Current Practice» (Париж, 2015, 2016); 2 и 4 International East-West Meeting (Париж, 2015, 2016) и 14 Congress of the International Ocular Inflammation Society (Лозанна, 2017).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 работы в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных ВАК МОиН РФ для публикации результатов диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук (4 из них входят в базу данных научного цитирования Scopus).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Разработан дизайн исследования и карты обследования пациентов, выполнена статистическая обработка полученного материала. Офтальмологическое обследование пациентов, а также такие дополнительные инструментальные методы обследования, как лазерная фотометрия, были выполнены автором самостоятельно. Анализ, интерпретация и изложение полученных данных, формирование выводов и практических рекомендаций в большинстве своем выполнены автором лично.

Доля участия автора: в сборе информации – 100%, в математико-статистической обработке – 65%, в обобщении и анализе полученных данных – 95%, в формулировании выводов и практических рекомендаций – 90%. В целом вклад автора превышает 95%.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных материалов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 25 рисунками. Список литературы содержит 130 источников (38 отечественных и 92 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа проведена в период с 2011 по 2016 год на базе кафедры офтальмологии с клиникой в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (зав. каф., д.м.н., профессор Астахов С.Ю.) под руководством д.м.н., профессора Ю.С. Астахова.

Данные обследований 571 человека были разделены на три группы: ретроспективный анализ 205 архивных историй болезни госпитализированных больных с диагнозом «увеит» (**группа I**) за 2008-2012 года, проспективное обследование 210 пациентов с диагнозом «увеит» (**группа II**), обратившихся впервые амбулаторно для уточнения этиологии воспалительного процесса в период с января 2014 года по декабрь 2016 года, и 156 человек (253 глаза) **группы** нормы (**III**). В последнюю группу были включены здоровые добровольцы и пациенты с начальной катарактой, не имеющие общей сопутствующей патологии, влияющей на уровень опалесценции водянистой влаги.

Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование (авторефрактометрия, визометрия, периметрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия). В **I группе** сотрудниками клиники были так же выполнены оптическая когерентная томография и/или флюоресцентная ангиография и В-сканирование. Во **II группе** обследование было дополнено при первичном осмотре и в динамике (более 3 500 исследований) лазерной фотометрией водянистой влаги (прибор KOWA FM-600, Япония), выполненное автором самостоятельно, оптической когерентной томографией (ОКТ, SPECTRALIS® Heidelberg Engineering, Германия, совместно с врачом-офтальмологом С.Г.Белеховой) и при поражении заднего отрезка глаза – флюоресцентной ангиографией (HRA2 Heidelberg Engineering, Германия, совместно с асс. кафедры, к.м.н. П.А.Нечипоренко) и в большинстве случаев – ангиографией с индоцианином зеленым (HRA2 Heidelberg Engineering, Германия, совместно с асс. кафедры, к.м.н. П.А. Нечипоренко). Всем пациентам **III группы** автором самостоятельно выполнена лазерная фотометрия водянистой влаги для уточнения нормальных значений на приборе KOWA FM-600.

С целью уточнения этиологии и сопутствующего увеиту заболевания в обследование **I группы** были включены общепринятые методики, выполненные в лабораториях города: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, СКФ, глюкоза), анализы крови на сифилис, ВИЧ (Форма 50), гепатиты В и С, оценивали С-реактивный белок и ревматоидный фактор. По показаниям пациенты проходили обследование у соответствующих специалистов для исключения очагов хронической инфекции со стороны ЛОР-органов, ротовой полости и/или урогенитального тракта. Амбулаторно пациенты были консультированы в СПбНИИФ для исключения туберкулезной этиологии заболевания. Также пациентам по показаниям назначали анализы крови на иммуноглобулины М и G к Herpes simplex 1/2,

Varicella zoster virus, цитомегаловирусу, к вирусу Эпштейна-Барр, токсоплазме и/или токсокаре. Обследование **II группы** было дополнено такими анализами как кровь на наличие антигена HLA-B27, на количество ангиотензинпревращающего фермента и антистрептолизина-О, на антинуклеарный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антитела к нуклеосомам, к двуспиральной ДНК, к кардиолипину и на антинейтрофильные цитоплазматические антитела. А также такими инструментальными методами, как МРТ крестцово-подвздошного сочленения (режим STIR T1), КТ легких и МРТ головного мозга.

Статистическая обработка полученных данных выполнена автором самостоятельно. Для описания разных значений категориальных данных считали абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных была проведена с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия ХИ-квадрат или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений). Для количественных данных выполняли проверку нормальности данных с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные были описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего, а также при помощи медианы, 25 и 75 квантилей. Для сравнения влияния методов обследования (в группах и подгруппах) по нормально распределенным данным были использованы критерии ANOVA. Для данных, распределение которых отличалось от нормального, использовали критерий Манна-Уитни или критерий Краскела-Уоллиса. Для определения взаимосвязи количественных данных вычисляли коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Лазерная фотометрия водянистой влаги

В группе III у лиц до 30 лет корреляции показателя лазерной фотометрии (ЛФ) с возрастом установлено не было, а после 30 – значения существенно зависели от него ($p=0,0017$). В подгруппе до 30 лет средний показатель ЛФ составил $4,1 \pm 1,1$ ф/мс. Пациенты старше 30 лет (95 человек, 135 глаз) были распределены на 3 подгруппы: 30-50 лет, 51-70 лет и старше 70 лет, и далее были определены средние значения соответственно: $5,0 \pm 1,69$ ф/мс, $6,1 \pm 1,97$ ф/мс, $6,8 \pm 1,5$ ф/мс.

При обследовании пациентов II группы с целью уточнения значения исследования при воспалительном процессе в переднем и заднем отрезках глаза были выделены соответствующие подгруппы: 24 пациента с острым иридоциклитом, ассоциированным

с HLA-B27 (без вовлечения заднего отрезка, 24 глаза), и 51 пациент с острым задним увеитом неинфекционной этиологии (100 глаз). Необходимо отметить, что результаты ангиографий с ИЗ и ФН были трансформированы в числовые показатели с помощью системы балльной оценки, предложенной группой авторов (Angiography Scoring for Uveitis Working Group, 2007). Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Корреляционная зависимость показателя лазерной фотометрии с признаками воспалительного процесса при остром иридоциклите, ассоциированном с HLA-B27, и при остром заднем увеите

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена ($p < 0,05$)
Симптом Тиндаля	0,679
Опалесценция по SUN Working Group	0,728
Опалесценция по Л.А. Кацнельсону и В.Э. Танковскому	0,785
Количество клеток в ПК по SUN Working Group	0,779
Количество клеток в стекловидном теле	0,463
Наличие отека ДЗН/МЗ по данным ФАГ	0,401/0,659
Наличие макулярного отека по ОКТ	0,544
Количественный показатель ФАГ	0,538
Количественный показатель ангиографии с ИЗ	0,423

Важно отметить, что были выявлены различия между срединными значениями ЛФ среди увеитов разной этиологии (таблица 2). И при определенных сопутствующих увеиту заболеваниях они были статистически значимы, например между увеитом Фукса и постстрептококковым увеитом или увеитом, ассоциированным с ЮИА или антигеном HLA-B27 при развитии отека ДЗН или макулярной зоны ($p < 0,001$).

Полученные данные показали, что лазерная фотометрия точно отражает степень выраженности воспалительного процесса, как в переднем, так и в заднем отрезке глаза. Исследование позволило выявить осложнения иридоциклита, ассоциированного с HLA-B27, до выполнения ангиографий, что способствовало назначению более адекватной терапии. Срединные значения (медиана) методики способствовали дифференциальной диагностике среди множества сопутствующих увеиту заболеваний.

Таблица 2. Срединное значение лазерной фотометрии водянистой влаги при увеитах, ассоциированных с различными заболеваниями (n=169)

Диагноз	Количество пациентов (глаз)	Медиана для лазерной фотометрии (Me (Q25:Q75))
Перипапиллярная географическая хориопатия	2 (4)	4,85 (2,05:7,6)
Мультифокальный хориоидит	7 (12)	6,35 (4,25:8,05)
Увеит Фукса	8 (8)	6,75 (5,3:8,8)
Birdshot ретинохориоидит	3 (6)	8,75 (7,9:9,4)
HLA-B27 без осложнений	11 (11)	12,7 (10,2;34,3)
Саркоидоз	30 (59)	12,8 (7,1:24,4)
Болезнь Бехчета	8 (15)	14,1 (5,7:28,2)
Рассеянный склероз	4(8)	15,7 (4,0:42,5)
HLA-B27 с отеком ДЗН/МЗ	27 (27)	27,8 (18,7:101,8)
Ревматоидный артрит	4 (7)	35,8 (12,6:83,7)
Ювенильный идиопатический артрит	3(6)	64,75 (17,2:129,3)
Постстрептококковый увеит	3 (6)	84,4 (17,3:197,8)

Ангиография с индоцианином зеленым

Во II группе ангиографию с индоцианином зеленым (ИЗ) проводили у некоторых пациентов с передним и промежуточным увеитами и у большинства – с задним и панuveитом. Структура поражения ДЗН, стромы хориоидеи и хориокапиллярного слоя при задних и панuveитах различной этиологии (наиболее распространенных) представлена в таблице 3.

Ранняя стромальная гиперфлюоресценция сосудов, хориоидальный васкулит и гипофлюоресцентные (темные) пятна являются признаками поражения стромы хориоидеи. Очаги отсутствия перфузии в хориокапиллярном слое (темные очаги) представляют собой области повреждения только хориокапиллярного слоя. При обработке данных была получена следующая картина локализации воспалительного процесса в хориоидее: у 51 больного (91 глаз, 77,1%) – поражение стромы, у четырех (6 глаз, 5,1%) – хориокапиллярного слоя и их сочетание наблюдали у 3 пациентов

(4 глаза, 3,4%). Таким образом, методика определила локализацию воспалительного процесса у 85,6% пациентов.

Таблица 3. Изменения на ангиограммах с ИЗ при увеитах, ассоциированных с различными заболеваниями (n=71)

Изменения, выявленные при ангиографии с ИЗ	Саркоидоз (40 глаз)	Болезнь Бехчета (11 глаз)	Ретинохориоидит «Birdshot» (6 глаз)	Постстрептококковый увеит (4 глаза)	Мультифокальный хориоидит (10 глаз)
Гиперфлюоресценция ДЗН	12	6	1	2	0
Ранняя стромальная гиперфлюоресценция сосудов	6	1	1	0	0
Хориоидальный васкулит	27 (70%)	9	6	4	0
Гипофлюоресцентные (темные) пятна	13 (27,5%)	1	6	0	0
Очаги отсутствия хориокапиллярной перфузии (темные очаги)	0	0	0	1	5

Выявление стромального васкулита, темных пятен и очагов отсутствия хориокапиллярной перфузии помогло предположить сопутствующее увеиту заболевание у 80-80,2% больных. Указанные признаки во всех случаях говорили об активном воспалительном процессе, что влияло на тактику ведения пациента. Ангиография с ИЗ позволила установить или подтвердить тип воспалительной реакции у 17,9% пациентов, так как темные пятна, не соответствующие очагам атрофии, являются признаком гранулематозного воспаления.

Таким образом, с помощью ангиографии с ИЗ была определена локализация, тип и активность воспалительного процесса, а также было сформулировано предположение о сопутствующем увеиту заболевании.

Комбинированная ангиография и система её оценки

Ангиография с флюоресцеином натрия (ФН) и индоцианином зеленым (ИЗ) или комбинированная ангиография дает возможность одновременно оценить одну область

поражения с помощью двух красителей. Благодаря этому, у 13 человек (16 глаз), 13,6% случаев, было выявлено скрытое поражение хориоидеи (то есть не выявляемое ни при флюоресцентной ангиографии, ни при офтальмоскопии). Это не только помогло поставить диагноз, но и определило тактику лечения пациентов.

Система оценки ангиографических признаков была предложена в 2007 году группой авторов Angiography Scoring for Uveitis Working Group. При ее использовании патологические изменения на снимках трансформируются в численный показатель, соответствующий выраженности воспалительного процесса. В частности, наиболее значительный хориоидальный васкулит (3 и 4 балла) наблюдали при увеите саркоидозной этиологии у 8 пациентов (20% от всех увеитов саркоидозной этиологии), в 2 случаях при ретинохориоидите Birdshot или по типу «мелкой дроби» (33%), в четырех - при болезни Бехчета (33%). Наибольшее количество темных пятен встречалось также при ретинохориоидите Birdshot (7 и 8 баллов) и болезни Фогта-Коянаги-Харада (6 баллов). Значительно меньше их было выявлено при саркоидозе (большинство – 4 и менее баллов). Таким образом, при саркоидозе в хориоидее протекает менее выраженная воспалительная реакция, чем при ретинохориоидите Birdshot и болезни Фогта-Коянаги-Харада.

В результате применения балльной системы получается количественный и более объективный результат ангиографий и предоставляется возможность математической и статистической обработки данных.

Оценка значимости общепринятого комплекса лабораторных и инструментальных методов обследования

На основании ретроспективного анализа архивных историй болезни оценили эффективность применения общепринятого комплекса офтальмологических, лабораторных и инструментальных методов обследования. В общей структуре I группы этиологию или сопутствующее заболевание установили в 38,1% случаев. Наиболее распространенными были посттравматический увеит (6,8%) и увеит на фоне очагов хронической инфекции (одонтогенных или риносинусогенных) – 6,3% случаев (рисунок 1). Самым частым инфекционным этиологическим фактором стала герпетическая инфекция (5,9%). Ассоциацию увеита с системным и синдромным заболеваниями выявили в 5,9% случаев (12 пациентов). Среди них наиболее часто встречали болезнь Бехтерева (7 больных). В единичных случаях наблюдали ассоциацию с

такими заболеваниями как ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, хронический неспецифический полиартрит, болезнь Бехчета и саркоидоз.



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

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

Клиническая значимость уточняющих лабораторных и инструментальных методов обследования

Анализ крови на количество ангиотензинпревращающего фермента

В данную статистическую обработку вошло 87 больных, которые были разделены на две подгруппы. Первую составили пациенты (31) с симптомами негранулематозного воспаления: пылевидные преципитаты, гипопион, отсутствие темных пятен при ангиографии с индоцианином зеленым, отсутствие монетовидных очагов хориоретинальной атрофии. Во вторую группу были включены больные с симптомами гранулематозного воспаления (56 человек): преципитаты крупнее пыли, узелки Кеппе и Бусакка, темные пятна, выявленные при ангиографии с ИЗ, соответствующие гранулемам хориоидеи. Среднее значение АПФ для первой подгруппы составило

39,5±2,06, а для второй – 61,28±3,61 (таблица 4), они статистически значимо различались ($p=0,000073$).

Таблица 4. Среднее и срединное значение АПФ при негранулематозном и гранулематозном увеитах (n=87)

Тип Увеита	Значение АПФ (ACE unit)				
	М	Кол-во	Q25	Me	Q75
Негранулематозный	39,5	31	29,6	40,3	48,7
Гранулематозный	61,28	56	41,15	54,75	76,3

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, такими как идиопатический увеит, серонегативный спондилоартрит, увеит Фукса и др. ($p<0,05$), 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 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 и MPT крестцово-подвздошного сочленения

При сравнении по наличию антигена HLA-B27 двух подгрупп: увеиты, ассоциированные с серонегативным спондилоартритом или болезнью Бехтерева, и идиопатический увеит, вероятность ошибки в постановке диагноза составила $p<0,0001$ (таблица 5).

При HLA-B27 ассоциированном иридоциклите и увеите, ассоциированном с серонегативным спондилоартритом или болезнью Бехтерева, были видны пылевидные

преципитаты у 84,2% пациентов и у 15,8% они наблюдались в очень большом количестве, поэтому некоторые собирались в точки.

Таблица 5. Сравнение пациентов с различной этиологией увеита по наличию антигена HLA-B27 (n=36)

Диагноз	Антиген HLA-B27 не выявлен	Антиген HLA-B27 выявлен
Идиопатический увеит	13	2
Увеит, ассоциированный с серонегативным спондилоартритом или болезнью Бехтерева	1	20

Таким образом, выявление антигена HLA-B27 в крови в сочетании с характерными симптомами острого негранулематозного иридоциклита дает возможность с точностью верифицировать диагноз. Однако у 4,76% пациентов антиген HLA-B27 был отрицательным, в то время как по МРТ крестцово-подвздошного сочленения (режим STIR T1) были выявлены признаки сакроилеита. В связи с указанными особенностями, следует обязательно рекомендовать сочетать анализ крови на наличие антигена HLA-B27 с назначением МРТ крестцово-подвздошного сочленения (режим STIR T1).

Другие уточняющие лабораторные методы обследования

Анализ крови на **антистрептолизин-О** (n=24) был положительным только у больных с постстрептококковым увеитом (всего 2 пациента).

95 пациентов проходили обследование на ревматоидный артрит. Для уточнения диагноза 32 больным был назначен анализ крови на **антитела к циклическому цитруллинированному пептиду** и 63 пациентам – на **ревматоидный фактор**. Результат первого исследования был отрицательным во всех случаях. Результат второго был положительным только в одном случае уже верифицированного ревматоидного артрита. С целью подтверждения ассоциации ревматоидного артрита с увеитом исключали другие сопутствующие заболевания. 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.

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, герпетиформный стоматит). Анализы крови на **антитела к двуспиральной ДНК, антитела к нуклеосомам, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) и антитела к кардиолипину** не позволили выявить системного заболевания. Однако, учитывая плохой прогноз для жизни АНЦА ассоциированных васкулитов, данный анализ следует назначать пациентам с васкулитами в обязательном порядке.

Другие уточняющие инструментальные методы исследования

В результате проведения **МРТ головного мозга** (107 пациентов) у пяти больных выявили признаки демиелинизирующего процесса и у одного – поражение головного мозга, связанное с ВИЧ инфекцией. Интересно, что в одном случае новые очаги демиелинизации появились через 3 года после дебюта увеита, и тогда стало возможным подтвердить причину заболевания. Важно отметить, что у трех из 5 пациентов с увеитом, ассоциированным с рассеянным склерозом, верифицированным неврологом, мы наблюдали симптомы промежуточного увеита.

У пациентов с увеитом саркоидозной этиологии диагноз подтверждали с помощью **рентгенографии грудной клетки** в 40,9% случаях, а у 59,1% больных внутригрудную лимфаденопатию выявляли только при **компьютерной томографии (КТ) легких**. Таким образом, для выявления саркоидоза предпочтительнее назначать КТ легких. По данным УЗИ брюшной полости, которое было назначено пациентам с саркоидозом, только у одного из семнадцати больных было выявлено поражение печени.

Рациональный комплекс методов клинко-инструментальной диагностики и оценка его эффективности

В процессе обследования пациентов II группы с помощью уточняющих офтальмологических, лабораторных и инструментальных методов мы сформулировали рациональный комплекс клинко-инструментальной диагностики, представленный в таблице 6.

Таблица 6. Система обследования пациента с предположительным диагнозом «увеит»

Офтальмологические методики	Лабораторные и инструментальные методы
а. Стандартное офтальмологическое обследование б. Лазерная фотометрия водянистой влаги в. ОКТ г. ФАГ при вовлечении заднего отрезка глаза д. Ангиография с ИЗ и ФН при подозрении на туберкулез, сифилис, токсоплазмоз, саркоидоз, болезнь ФКХ, ретинохориоидит Birdshot, симпатическую офтальмию и все хориокапилляриты, в том числе ПГХ	а. Кровь на наличие антигена HLA-B27, АПФ, АНЦА, антистрептолизин-О, антинуклеарный фактор б. МРТ крестцово-подвздошного сочленения (STIR T1) в. КТ легких г. МРТ головного мозга

С помощью новой системы (таблица 6) в группе II было выявлено 174 случая неинфекционного увеита (82,86%), 34 – инфекционного (16,19%) и 2 – «маскарадного» неопластического синдрома (0,95%). Среди всех увеитов (рисунок 2) преобладала ассоциация с антигеном HLA-B27 (24,2%) и саркоидозом (16,2%). Рассматривая инфекционные этиологические факторы, лидировали вирусы группы Herpes (5,7%) и *Toxoplasma gondii* (4,8%). Наиболее частым хориокапилляритом был мультифокальный хориоидит – 2,9%. Не удалось установить этиологию воспалительного процесса у 17% пациентов.

В понятие «другие» причины увеита (рисунок 2) включили 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), псориатического артрита (1), увеита, вызванного грибом рода *Candida* (1).

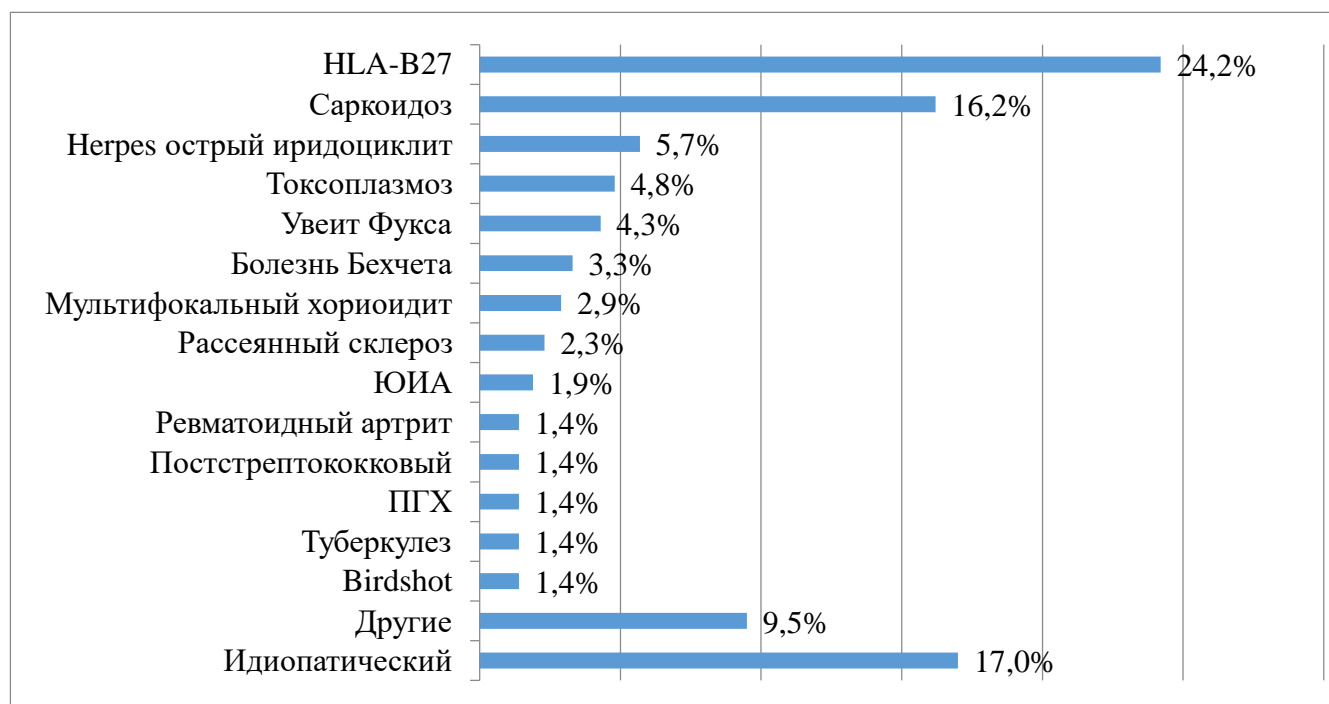


Рисунок 2. Распределение этиологических факторов и сопутствующих увеиту заболеваний среди всех пациентов II группы (n=210).

Структура увеитов при системных и синдромных заболеваниях, установленная с помощью новой системы (таблица 6), представлена на рисунке 3. Наиболее распространенными заболеваниями стали саркоидоз, болезнь Бехтерева и серонегативный спондилоартрит.



Рисунок 3. Распределение пациентов с увеитом при системных и синдромных заболеваниях (n=89).

Таким образом, предложенный комплекс клинико-инструментальной диагностики (таблица 6) позволил установить этиологию увеита или сопутствующее увеиту заболевание в 83% случаев, в отличие от 38,1% при использовании общепринятых методик, и сократить долю увеита неясной этиологии в 3,6 раза.

Тактика назначения лечения в зависимости от установленного диагноза

В зависимости от установленного сопутствующего заболевания и этиологии увеита больные получали терапию в различных учреждениях города или, в большинстве случаев, совместно с другими специалистами на базе кафедры офтальмологии (проведена автором самостоятельно). Благодаря выявлению сопутствующего заболевания или этиологии пациенты получали более специфическую терапию, в том числе биологические препараты. При увеите, ассоциированном с системным заболеванием ($n=82$), 25% была необходима только местная терапия, а 75% добавили системное лечение. Среди больных с неинфекционным увеитом, где системное заболевание не было выявлено ($n=80$), 67% проводили местную терапию, 27% – местную и системную и 6% оставили под наблюдением.

Учитывая разнообразные методики терапии среди увеитов разной этиологии, а также различные сроки наблюдения за пациентами, мы на данном этапе не ставили цель оценить эффективность проводимого лечения. Мы можем заключить, что ведение пациента должно быть осуществлено в тесном контакте с другими необходимыми специалистами. И офтальмолог обязан инициировать системную терапию или ее усиление при неэффективности местного лечения, тяжело протекающем увеите, развитии осложнений или часто рецидивирующем процессе.

ВЫВОДЫ

1. В структуре увеитов при системных и синдромных заболеваниях наиболее распространенными являются саркоидоз (38,2%), болезнь Бехтерева (20,2%) и серонегативный спондилоартрит (12,4%).
2. Лазерная фотометрия точно отражает степень выраженности воспалительного процесса, как в переднем ($R_s=0,679-0,785$), так и в заднем ($R_s=0,401-0,659$) отрезке глаза, а также выявляет осложнения, развившиеся при HLA-B27 ассоциированном увеите, до ангиографии и помогает установить сопутствующее увеиту заболевание по срединным (медианным) значениям.

3. Ангиография с индоцианином зеленым определила локализацию воспалительного процесса у 85,6% больных, позволила предположить сопутствующее увеиту заболевание у 80-80,2% и подтвердить тип воспалительной реакции у 17,9% пациентов. Сочетание красителей выявило скрытое поражение хориоидеи в 13,6% случаев.
4. Ангиотензинпревращающий фермент является важным диагностическим фактором для подтверждения гранулематозного типа воспаления и выявления саркоидоза. Анализ крови на наличие антигена HLA-B27 необходимо сочетать с назначением МРТ крестцово-подвздошного сочленения (режим STIR T1). Антистрептолизин-О, антинуклеарный фактор, МРТ головного мозга и КТ легких значительно помогают выявить системную патологию, ассоциированную с увеитом.
5. Новая система клинико-инструментальной диагностики позволила в 3,6 раза чаще установить сопутствующее увеиту заболевание или этиологию. Использование указанной схемы в клинике помогли начать более адекватную и специфическую терапию в тесном взаимодействии с необходимыми специалистами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения этиологии и ассоциированного с увеитом заболевания в клинико-инструментальное обследование необходимо включить анализы крови на наличие антигена HLA-B27, на количество ангиотензинпревращающего фермента, на антинуклеарный фактор, антистрептолизин-О, АНЦА (при васкулите), КТ легких, МРТ крестцово-подвздошного сочленения (режим STIR T1) и МРТ головного мозга.
2. Всем пациентам с увеитом при подозрении на туберкулез, сифилис, токсоплазмоз, саркоидоз, болезнь Фогта-Коянаги-Харада, ретинохориоидит Birdshot, симпатическую офтальмию или хориокапиллярит, в том числе ПГХ, следует выполнять ангиографию с ИЗ и ФН.
3. Всем пациентам с диагнозом «увеит» при первичном обращении и в динамике рекомендуется выполнять лазерную фотометрию водянистой влаги.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Астахов, Ю.С. Перспективы диагностики и эффективность лечения болезни Фогта-Коянаги-Харада / Ю.С. Астахов, **Т.И. Кузнецова**, К.В. Хрипун, Я.С. Коненкова, Е.В. Белозерова // **Офтальмологические ведомости**. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 80-88.
2. Астахов, Ю.С. Значение лазерной фотометрии в клинической практике / Ю.С. Астахов, **Т.И. Кузнецова** // **Офтальмологические ведомости**. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 36-44.
3. Чистякова, Н.В. Случай изолированного внутриглазного рецидива острого лимфобластного лейкоза / Н.В. Чистякова, Ф.Е. Шадричев, **Т.И. Кузнецова** // **Офтальмологические ведомости**. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 74-84.
4. **Кузнецова, Т.И.** Можно ли сократить долю увеитов неясной этиологии? / Т.И. Кузнецова, Ю.С. Астахов // **Офтальмологические ведомости**. – 2019. – Т. 12, № 3. – С. 21-30.
5. Bouchenaki, N. Positive interferon-gamma release assay (IGRA) test in a case of non-tuberculous mycobacterium associated uveitis [Electronic resource]/ N. Bouchenaki, **T.I. Kuznetcova**, A. Sauty, C.P. Herbort // Abstracts from the 2012 European Association for Vision and Eye Research Conference. – **Acta Ophthalmologica**. – 2012 – Vol. 90, Iss. s249. – P. 0-0. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.2643.x.
6. **Kuznetcova, T.I.** A case of overlapping choriocapillaritis syndromes: multimodal imaging appraisal / **T.I. Kuznetcova**, B. Jeannin, C.P. Herbort // **J. Ophthalmic. Vis. Res.** – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. 67-75.
7. **Kuznetcova, T.I.** OCT Findings In Birdshot Chorioretinitis: Retinitis Is The Cause Of Disease Morbidity/ **T.I. Kuznetcova**, M. Papadia, C.P. Herbort, B. Jeannin // **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** – 2012. – Vol. 53, № 14. – P. 1200.
8. **Kuznetcova, T.I.** Uveitis with occult choroiditis due to Mycobacterium kansasii misdiagnosed as presumed ocular tuberculosis: limitations of IGRA-tests (Case report and mini-review on ocular non-tuberculous mycobacteria and IGRA cross-reactivity) / **T.I. Kuznetcova**, A. Sauty, C.P. Herbort // **Int. Ophthalmol.** – 2012. – Vol. 32, №5. – P. 499-506.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АНЦА	– антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент

АСТ	– аспаратаминотрансфераза
АЦЦП	– антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЗН	– диск зрительного нерва
ИЗ	– индоцианин зеленый
ИФА	– иммуноферментный анализ
КТ	– компьютерная томография
ЛФ	– лазерная фотометрия
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОКТ	– оптическая когерентная томография
ПГХ	– перипапиллярная географическая хориопатия
ПК	– передняя камера
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СПбНИИФ	– Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФАГ	– флюоресцентная ангиография (глазного дна)
ФКХ	– болезнь Фогта-Коянаги-Харада
ФН	– флюоресцеин натрия
ЮИА	– ювенильный идиопатический артрит
HLA-B27	– Human leukocyte antigen B27, человеческий лейкоцитарный антиген B27