

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КУЗНЕЦОВА

Татьяна Игоревна

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

14.01.07 – глазные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

Астахов Юрий Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2019

3.2.1 Оценка значимости общепринятого комплекса лабораторных и инструментальных методов обследования	82
3.2.2 Клиническая значимость уточняющих лабораторных и инструментальных методов обследования	84
3.2.2.1 Анализ крови на количество ангиотензинпревращающего фермента.....	84
3.2.2.2 Анализ крови на наличие антигена HLA-B27 и магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошного сочленения	88
3.2.2.3 Анализы крови на иммуноглобулины М и G методом иммуноферментного анализа количественно.....	90
3.2.2.4 Другие уточняющие лабораторные методы обследования	93
3.2.2.5 Другие уточняющие инструментальные методы исследования	96
3.2.2.6 Рациональный комплекс методов клинико-инструментальной диагностики и оценка его эффективности.....	97
3.3 Тактика назначения лечения в зависимости от установленного диагноза.....	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Увеиты – это гетерогенная группа относительно редких, сложно диагностируемых заболеваний. Она составляет 5-15% от всей офтальмологической патологии [15], а по данным зарубежных авторов, от 15-17,5 на 100 000 населения [71, 121] до 38 на 100 000 [71]. Высокая социальная и экономическая значимость этой патологии обусловлена длительным и, в большинстве случаев, хроническим течением заболевания, так, по данным Ю.С. Астахова и др., хроническое течение неинфекционного увеита встречается в 59,5% случаев [3]. 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 [10]. Осложнения болезни развиваются у 44,9% пациентов с увеитом при различных ревматологических заболеваниях [12]. Необходимо обратить внимание на то, что наиболее часто увеит развивается у лиц трудоспособного возраста 25-44 лет [15], что приводит к значительному экономическому ущербу.

В литературе последних лет появились более современные возможности верифицирования патологий, ассоциированных с увеитом, и отмечается рост частоты встречаемости увеитов при системных заболеваниях [11]. При этом появились и новые возможности обследования пациентов с увеитом, такие как лазерная фотометрия и ангиография с индоцианином зеленым.

Степень разработанности темы

В российской литературе имеется достаточное количество данных об этиологической структуре увеитов [2, 14, 16, 19, 25, 32]. Однако проведенные

исследования предоставляют достаточно разрозненную информацию, так как были осуществлены не только в разное время, но и с отличающимися диагностическими возможностями. Большинство 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 то время как последний является лидирующей причиной заболевания. 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 [65, 71, 91, 121], а также по применению лазерной фотометрии и ангиографии с индоцианином зеленым [39, 49, 79-81, 96, 123]. 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 клинико-инструментальной диагностики и апробировать ее в клинике.

Научная новизна 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 и выраженностью воспалительного процесса, как в переднем, так и в заднем отделе глаза, а также определены срединные (медианные) значения лазерной фотометрии при увеитах различной этиологии.
2. С помощью ангиографии с индоцианином зеленым и флюоресцеином натрия 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 установить более подробную структуру увеитов при системных заболеваниях и оптимизировать тактику лечения в практическом здравоохранении.

Методология и методы 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 диссертации, 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 зеленым 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 кафедры и клиники офтальмологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова и в клиническую работу СПб ГБУЗ «Клинической ревматологической больнице № 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 конгресс «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 предварительная 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).

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиологические данные

В структуре офтальмологической патологии увеиты занимают 5-15%, а среди госпитализированных больных 5-7% [15, 25]. По нашим данным, количество больных, госпитализированных в стационары города с диагнозом «увеит», уменьшилось за последние годы. В 2008 году доля таких пациентов составила 3,2-2,7%, а к 2010 году – уже 2,7-2,0% [19]. Таким образом, большая часть больных переходит в амбулаторное звено. По данным зарубежных авторов, в частности V.T. Tran, частота встречаемости увеитов составляет 17,5 случаев на 100 000 населения [121]. В 1970-1980-х годах были проведены исследования рядом авторов Московского научно-исследовательского института глазных болезней им. Гельмгольца, по данным которых, увеиты составили 7-30% в общей структуре заболеваний глаз, а заболеваемость 0,3-0,5 на 1 000 населения [13].

Эпидемиологические данные по увеитам значимо варьируют в мире в зависимости от географического, генетического, алиментарного и демографического факторов [114].

Например, в Индии преобладают увеиты инфекционной этиологии, в частности, увеит туберкулезной этиологии составляет 10%. В близко расположенной к Индии Мьянме также преобладают увеиты инфекционной этиологии (54,7%), среди которых туберкулез является лидирующим этиологическим фактором [127].

В Саудовской Аравии инфекционная этиология была установлена уже в меньшем проценте случаев (20,3%), при этом увеит предположительно туберкулезной этиологии был выявлен более чем в половине случаев (52%), герпетической этиологии – в 26%, токсоплазмоз – у 16% больных. Если

рассмотреть этиологию увеитов в Саудовской Аравии придерживаясь анатомической классификации, то среди передних и промежуточных увеитов лидирующую позицию занял идиопатический увеит (то есть неясной этиологии), среди задних увеитов наиболее часто встречался токсоплазмоз, а большинство случаев панuveита было обусловлено болезнью Фогта-Коянаги-Харада (41,5%) и болезнью Бехчета (25,1%) [65].

Европейские данные по этиологии увеитов также различаются (таблица 1), однако, в меньшей степени.

Таблица 1 – Этиология увеитов в разных странах

Этиология	Швейцария (V.T. Tran)	Великобритания (N.P. Jones)	США (C.S. Foster)	Саудовская Аравия (H.A. Dhibi)
HLA-B27	15,9%	–	21,6% ¹	–
Herpes (суммарно)	13,8%	–	9,7% ¹	19% ¹
Токсоплазмоз	9,5%	6,9%	26,4% ²	46,3% ²
Саркоидоз	5,9%	9,7%	7,5% ²	–
Парспланит	5,6%	7,9%	69,1%	10,1%
Увеит Фукса	5,4%	11,5%	5%	–
ОНС	2,3%	–	5,5% ²	–
Туберкулез	–	–	–	10,6%
Болезнь Бехчета	1,1%	–	2% ²	14,6%
Болезнь ФКХ	0,7%	–	–	22%
Идиопатический	30,8%	–	37,8% ¹	12,5% ¹
ЮИА	–	–	10,8%	–
Примечание – ¹ – среди передних увеитов; ² – среди задних увеитов.				

V.T. Tran с соавторами опубликовали в 1994 году 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 иридоциклит (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%) [121]. По данным N.P. Jones (Манчестер, Великобритания, 2015 г.), в обследуемой группе 3 000 новых пациентов преобладали увеит Фукса (11,5%), саркоидоз (9,7%), парспланит (7,9%), идиопатический острый передний увеит (7,0%) и токсоплазмоз (6,9%) [91].

В 2011 году E.M. Nashtaei с соавторами провели мета-анализ по опубликованным эпидемиологическим данным [106]. В исследование включили шесть статей с Ближнего Востока (всего 2 693 случаев), и семь, изданных в Европе (всего 4 379 случаев). Авторы выявили общие тенденции в этой географической области: преобладали увеиты передней локализации, большинство увеитов передней и промежуточной локализации были идиопатическими, среди задних наиболее 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 отличии от европейских результатов [71]. Ассоциация с антигеном HLA-B27 не описана, однако связь с серонегативной 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 выявлена у 9,7% пациентов. Увеит Фукса наблюдался в 5% случаев, в то же время распространенность в Европе составила около 8%. Среди промежуточных увеитов лидировали идиопатический увеит (69,1%), саркоидоз (7,5%) и рассеянный склероз (8,0%). По этиологическим данным, касающимся только задних увеитов, среди всех факторов наиболее частым был установлен токсоплазмоз (24,6%), идиопатический увеит встречался в 12,3% случаев, цитомегаловирусный ретинит

– в 11,6%, ассоциация с системной красной волчанкой была установлена в 7,9%, как и ретинохориоидит Birdshot. 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 году 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% [13]. 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%, этиология оставалась невыясненной у 20% пациентов [34].

По данным Л.А. Катаргиной и Л.Т. Архиповой (2004), в этиологической структуре передних увеитов основное место занимали идиопатические иридоциклиты и острые иридоциклиты, ассоциированные с антигеном HLA-B27, а также ревматоидные передние увеиты, энтеровирусные увеиты у детей, герпетические иридоциклиты и некоторые другие [15]. 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 иммунокомпрометированных больных (при СПИДе и других состояниях) возрастала роль различных инфекционных поражений.

В 2011 году 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 [2]. По локализации: передний увеит составил 61%, промежуточный – 2%, задний – 34%, генерализованный – 3%. В 2011-2013 годах было выполнено исследование в г. Тюмени (n=616) [18]. 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% – панувеит.

В 2015 году в МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца были обследованы 85 пациентов с хроническим течением генерализованного увеита [30]. В 10,6% случаев причиной увеита была выявлена фокальная инфекция, 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. И 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 т. ч. 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 обследования и общепризнанных классификациях.

1.2 Классификации увеитов

С целью систематического подхода к этиологии увеитов необходимо уточнить, что в зарубежных литературных источниках используется, в основном, классификация, предложенная в 2008 году международной группой по изучению увеитов (International Uveitis Study Group (IUSG)) [64]. В ней увеиты подразделяют на три основные группы: инфекционные, неинфекционные

(известная системная патология и неизвестная системная патология) и «маскарадные» (неопластические и ненеопластические) синдромы.

К инфекционным увеитам относятся вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные. В понятие неинфекционные увеиты входят патологии, ассоциированные со спондилитами (анкилозирующими, серонегативными, реактивными, псориатическими и энтеропатическими), с антигеном HLA-B27, ревматоидным артритом, ювенильным идиопатическим артритом, саркоидозом, рассеянным склерозом, болезнью Бехчета, синдромом Шегрена, системной красной волчанкой, узелковым полиартериитом, дерматомиозитом, склеродермией, с приемом медикаментозных препаратов (например, рифабутин, бифосфонаты, в том числе вакцин), с болезнью Фогта-Коянаги-Харада, гранулематозом Вегенера, тубулоинтерстициальным нефритом, а также симпатическая офтальмия, индуцированный ИОЛ увеит, ретинохориоидита по типу Birdshot¹, парспланит, постстрептококковый увеит, синдром множественных быстро исчезающих белых точек, острое идиопатическое увеличение слепого пятна, мультифокальный хориоидит, серпигинозный хориоидит, острая зональная скрытая наружная ретинопатия, острая задняя мультифокальная плакоидная пигментная эпителиопатия, факогенный увеит, глаукомоциклитический криз, синдром увеит-глаукома-гифема, увеит Фукса, идиопатический увеит. К ненеопластическому «маскарадному» синдрому относятся пигментный ретинит, глазной ишемический синдром, хроническая регматогенная отслойка сетчатки, синдром пигментной дисперсии. В понятие неопластического «маскарадного» синдрома входят лейкемия, лимфома, меланома хориоидеи, ретинобластома, ювенильная ксантогранулема, метастатические опухоли.

В отечественной литературе используются классификации, которые базируются на данных S. Duke-Elder [67]. В 1984 году Н.С. Зайцева, обобщая многолетний опыт работы коллектива исследователей МНИИ ГБ им. Гельмгольца, предложила клинко-патогенетическую классификацию увеитов

¹ Увеит Birdshot в литературе переводится как увеит «выстрел дробью», однако само слово означает мелкую дробь для охоты на птиц.

[15, 35]. Позднее Л.А.Кацнельсон и В.Э.Танковский ее модифицировали [17]. Согласно этой классификации, к увеитам при системных и синдромных заболеваниях относят увеиты при ревматизме, ревматоидном артрите, болезни Бехтерева, реактивном артрите (или синдроме Рейтера), болезни Бехчета, синдроме Шегрена, рассеянном склерозе, псориазе, гломерулонефрите, язвенном колите, саркоидозе, синдроме Фогта-Коянаги-Харада и при других поражениях. А в 2004 году новую модернизацию предложила Е.И. Устинова [35].

В её классификации был выделен раздел увеитов неустановленной этиологии, в который вошли перипапиллярная географическая хориопатия, острая многофокусная пигментная плакоидная эпителиопатия и Birdshot ретинохориоидит. Важно, что Е.И. Устинова дополнила классификацию разделом известных ранее клинико-патогенетических форм увеита: гранулематозные (очаговые) и негранулематозные (токсико-аллергические).

Одной из главных задач при обследовании пациента с увеитом является определение активности и степени тяжести воспалительного процесса, что основано на определении опалесценции влаги передней камеры (серозную реакцию или количество белка в водянистой влаге или симптом Тиндаля), количества клеток во влаге передней камеры, количества клеток в стекловидном теле, а также уровня его помутнения [11, 130].

Для решения указанных задач большинство офтальмологов в ежедневной практике использует биомикроскопию. Для градации количества белка в водянистой влаге (определения опалесценции) наиболее широко применяется классификация М.Д. Ноган, предложенная в 1959 году [11]. В 2005 году она была адаптирована для проведения клинических исследований рабочей группой по стандартизации номенклатуры по увеитам (Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group) [90] (таблица 2). Измерение проводится с помощью узкой щели без изменения ее длины, при максимальном освещении и увеличении $\times 16$. Более простая классификация была предложена Л.А. Кацнельсоном и В.Э. Танковским (таблица 3), которая отражает три степени опалесценции [17].

Таблица 2 – Определение количества белка (опалесценции) в водянистой влаге (Hogan M.J. с соавт., 1959; SUN Working Group, 2005)

Степень	Описание
0	Отсутствует
1+	Слабая
2+	Умеренная (радужка и хрусталик видны четко)
3+	Выраженная (радужка и хрусталик за туманом)
4+	Значительная или интенсивная (фибрин или пластический экссудат)

Таблица 3 – Определение количества белка (опалесценции) в водянистой влаге по Л.А. Кацнельсон и В.Э. Танковский (2003)

Степень	Описание
0 (нет)	Влага прозрачная
1 (слабая)	Белок в передней камере, но структура радужки и хрусталика видна четко
2 (выраженная)	Значительное количество белка в передней камере, радужка и хрусталик за флером, но их структура различается
3 (максимальная)	Большое количество белка, фибрин, структура радужки и хрусталика не определяется

Не менее значимым при обследовании пациента остается оценка симптома Тиндаля (таблица 4), так как измерение с помощью небольшой щели 1×3 мм позволяет выявить минимальные изменения прозрачности водянистой влаги [28]. Впервые феномен был описан лордом John Tindall в 1869 году и заключается в рассеянии света частицами дисперсной фазы, что и является опалесценцией [76]. Однако необходимо помнить, что методика сочетает определение количества клеток и опалесценции.

Таблица 4 – Определение симптома Тиндаля (в темном помещении при ширине щели 1 мм, высоте 3 мм, угол падения 45°)

Степень	Количество клеток	Описание
0	Менее 5 клеток	Влага прозрачная
Слабая (1-я) степень (+)	5-10 клеток	Камерная влага почти прозрачна, радужка видна под легким флером, структуры её различимы
Умеренная (2-я) степень (++)	10-20 клеток	Структуры радужки дифференцируются труднее
Выраженная (3-я) степень (+++)	20-50 клеток	Структуры радужки размыты
Тяжелая (4-я) степень (++++)	Более 50 клеток	Камерная влага кажется белой и визуализируется вуаль фибрина, радужка не просматривается.

Градация количества клеток в водянистой влаге осуществляется при помощи классификации рабочей группы по стандартизации номенклатуры по увеитам (SUN Working Group) [90], где выделяют 4 степени соответственно количеству видимых клеток (таблица 5).

Таблица 5 – Градация количества клеток во влаге передней камеры (SUN Working Group, 2005)

Степень	Клетки в поле зрения (1×1мм)
0	<1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

Для уточнения выраженности воспалительного процесса в заднем отрезке глаза принято определять количество клеток и степень помутнения стекловидного тела. Методика определения количества клеток в стекловидном теле, описанная Kimura с соавторами, заключается в их подсчете при ретроиллюминации с использованием линзы Hruby [108]. R.V. Nussenblatt с соавторами на основе описанной методики сформулировали 6 градаций количества клеток в стекловидном теле, представленные в таблице 6.

Таблица 6 – Градация количества клеток в стекловидном теле (R.V. Nussenblatt с соавторами)

Количество клеток	Описание	Степень
0-1	Чистое	0+
2-20	Единичные помутнения	Следы
21-50	Рассеянные помутнения	1+
51-100	Умеренные помутнения	2+
101-250	Множество помутнений	3+
>251	Массивные помутнения	4+

Однако R.V. Nussenblatt считает, что для более точного определения выраженности воспалительного процесса в заднем отрезке глаза следует определять степень помутнения стекловидного тела. В этом аспекте он сформулировал методику, основанную на возможности различать детали глазного дна при непрямой офтальмоскопии с линзой 20 D (таблица 7) [108]. В 2010 году рабочей группой по стандартизации номенклатуры по увеитам (Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group) была предложена еще одна схема оценки степени помутнения стекловидного тела, основанная также на возможности оценить и различить детали глазного дна при офтальмоскопии [61]. Последнюю методику принято использовать при клинических исследованиях.

Таблица 7 – Градация степени помутнения стекловидного тела (R.B. Nussenblatt с соавторами)

Степень	Клинические данные
0	Нет
Следы	Единичные помутнения. Детали заднего полюса видны отчетливо
1+	Детали заднего полюса видны в легком тумане
2+	Детали заднего полюса видны в густом тумане
3+	Детали заднего полюса едва различимы
4+	Детали заднего полюса не видны

Существование множества классификаций для определения уровня воспалительной реакции, как в зарубежной, так и в отечественной литературе, мешает офтальмологу дать точную оценку активности воспаления, а главное сравнивать результаты с данными других врачей. Международной группой по стандартизации номенклатуры увеитов (SUN Working group, 2005) некоторые из них были признаны основными [76, 90], но, по данным К. Konstantopoulou с соавторами, даже определение опалесценции с использованием этих методов не совпадают в 35,5% случаев у двух офтальмологов [96].

1.3 Обследование пациентов с диагнозом «увеит»

1.3.1 Офтальмологическое обследование

В офтальмологическое обследование пациента с диагнозом увеит входят стандартные методики: визометрия, периметрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия. А также широко применяются ультразвуковое исследование

(В-сканирование и/или ультразвуковая биомикроскопия переднего отдела глаза), оптическая когерентная томография, флюоресцентная ангиография, аутофлюоресценция глазного дна, гониоскопия, гейдельбергская ретинальная томография диска зрительного нерва.

За последнее время появились новые методики обследования, такие как лазерная фотометрия водянистой влаги и ангиография с индоцианином зеленым. На данный момент единственным объективным и количественным методом определения активности и степени тяжести воспалительного процесса является лазерная фотометрия или тиндалеметрия [74, 86, 103, 123].

1.3.1.1 Лазерная фотометрия водянистой влаги

В Европе данная методика была внедрена в офтальмологическую практику в 1988 году [99]. Во многих исследованиях была доказана высокая воспроизводимость результатов измерений количества белка и клеток с помощью лазерного фотометра, в том числе и при выполнении лазерной фотометрии разными специалистами [104, 109, 125].

В отечественной литературе представлены работы с применением лазерной фотометрии при оперативном лечении глаукомы [7, 31, 33], в исследованиях по имплантации интраокулярных линз и иридохрусталиковых диафрагм, разработанных по оригинальной методике [5, 27], в области лечения кератоконуса [20, 29], в исследованиях медицинских клеев для лечения прогрессирующей миопии и отслойки сетчатки [26], при хирургическом лечении катаракты у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией [24]. Однако информация по применению данной методики при увеитах в отечественной литературе ограничена единичными работами. По данным И.А. Фролычева и Н.А. Поздеевой (2013), у пациентов с послеоперационным эндофтальмитом через 1 месяц после двухэтапной витрэктомии концентрация белка в водянистой влаге

составила 57-132 ф/мс, через 3 месяца – 34-91 ф/мс [36]. По нашим данным, показатель лазерной фотометрии при рецидиве болезни Фогта-Коянаги-Харада составил 98,9 ф/мс и 148,6 ф/мс на правом и левом глазу соответственно [4].

В зарубежной литературе методика широко используется как при переднем, так и при заднем и пануевитах. Например, при HLA-B27 ассоциированном увеите О. Vernasconi с соавторами (2010) в процессе лечения пациентов подтвердили взаимосвязь между количеством клеток в водянистой влаге и показателем лазерной фотометрии, выявив корреляцию высокой степени между снижением показателей лазерной фотометрии и снижением количества клеток в водянистой влаге, определенного при биомикроскопии на фоне проводимого лечения [49]. Они также показали, что лазерная фотометрия более информативна по сравнению с биомикроскопией для наблюдения за уровнем воспаления. Также при HLA-B27 ассоциированном увеите К. Balaskas с соавторами установили корреляцию высокой степени показателей лазерной фотометрии с толщиной сетчатки, что подтвердило распространение воспалительного процесса на задний отрезок глаза [45]. Е. de Ancos с помощью лазерной фотометрии разработал механизм контроля оптимального лечения пациентов с обострением HLA-B27 ассоциированного увеита [62]: снижение показателя лазерной фотометрии при адекватном лечении должно происходить на 2-ой день на 50% и на 8 день на 90%.

На примере обострения увеита при болезни Бехчета I. Tugal-Tutkun с соавторами установили, что показатель лазерной фотометрии коррелирует с количеством клеток в водянистой влаге, определённым при биомикроскопии, уровнем помутнения стекловидного тела и показателем поражения заднего отрезка по данным офтальмоскопии [125]. В случае хронического увеита корреляция была установлена только с уровнем поражения, определённым по флюоресцентной ангиографии. Также было установлено, что риск обострения увеита был значительно выше при значении лазерной фотометрии более 6 ф/мс.

G.N. Holland обследовал 114 пациентов с хроническим передним увеитом при ювенильном идиопатическом артрите и показал, что высокие цифры опалесценции ассоциированы с риском снижения остроты зрения, а также

развитием новых осложнений [87]. С. Tarpeiner с соавторами, подтвердив данные G.N. Holland, указали, что показатель лазерной фотометрии более 20 ф/мс ассоциирован с более низкой остротой зрения и более частым развитием таких осложнений, как катаракта, лентовидная дегенерация, эпиретинальная мембрана, отек диска зрительного нерва и глаукома или офтальмогипертензия [120].

В зарубежных публикациях можно найти средние показатели лазерной фотометрии при различной этиологии увеита [51, 62, 73, 74]. В частности, при обострении HLA-B27 ассоциированного увеита, по данным E. de Ancos, уровень опалесценции составил $160,7 \pm 22$ ф/мс [62], по данным B. Viziorek, $145,4$ ф/мс [51], при увеите Фукса, по данным N. Bouchenaki с соавторами, $9,85 \pm 6,28$ ф/мс [53], и достигает $12,1 \pm 3,6$ ф/мс, по данным M. Kuchle с соавторами [98], при болезни Фогта-Коянаги-Харада при первичной атаке $8,1$ (SD 4,1) ф/мс, а при рецидиве заболевания $43,6$ (SD 20,7) ф/мс [68], при болезни Бехчета $331,8 \pm 47,7$ ф/мс [74].

C.A. Gonzales с соавторами установили корреляцию показателя лазерной фотометрии и наличием задних синехий, развитием макулярного отека и катаракты или экстракции катаракты в анамнезе у пациентов с различной этиологией увеитов. Однако взаимосвязи с развитием отека диска зрительного нерва выявлено не было [72].

В случае симпатической офтальмии лазерная фотометрия также оказалась эффективным методом оценки проводимой терапии, особенно при снижении дозы иммуносупрессивных препаратов [107].

Лазерная фотометрия зарекомендовала себя точным и объективным методом определения состояния барьера кровь-водянистая влага, что позволило установить многие научные факты. Особенно незаменимой методика является при диагностике и лечении воспалительной патологии сосудистого тракта. Лазерная фотометрия дает возможность выявить воспалительный процесс на субклиническом уровне, помогая своевременно установить диагноз. Наблюдение пациентов в динамике при помощи данной методики дает возможность провести грамотное, адекватное лечение, наблюдать за его эффективностью с помощью неинвазивного метода, а также прогнозировать развитие осложнений и обострений увеита.

1.3.1.2 Ангиография с индоцианином зеленым

За последнее время у офтальмолога появился еще один дополнительный метод обследования пациента с диагнозом увеит – ангиография с индоцианином зеленым (ИЗ). Краситель индоцианин зеленый, используемый при ангиографии, был разработан научными лабораториями Kodak ещё в 1955 г. [39]. С 1969 году К. Kogure с соавторами стали использовать краситель для исследования кровотока головного мозга собак [94]. А в 1970 году впервые применили индоцианин зеленый для ангиографии глазного дна у обезьян [95]. В 70-е года XX века R.W. Flower и В.Ф. Hochheimer опубликовали ряд фундаментальных работ по ангиографии с индоцианином зеленым [110]. В частности, R.W. Flower установил, что заполнение красителем слоя хориокапилляров сосудистой оболочки макак-резус происходит от макулярной зоны и распространяется радиально к периферии за одну пульсовую волну [70]. Однако исследования были ограничены техническими возможностями приборов, используемых на тот момент для визуализации глазного дна. В связи с чем, только в 90-х годах XX века благодаря развитию видеоангиографии и появлению сканирующей лазерной офтальмоскопии ангиография с индоцианином зеленым вошла в ежедневную практику офтальмолога [77].

Безопасность применения индоцианина зеленого доказана многими исследованиями. По данным I.J. Fox и E.H. Wood, среди 1 000 пациентов, которым вводился индоцианин зеленый для исследований функций сердечно-сосудистой системы, не было выявлено ни одного неблагоприятного побочного эффекта. В более крупном исследовании T.R. Garski индоцианин зеленый был введен более 240 000 пациентов с кардиологической патологией, побочные действия развились у четырех человек: у одного в виде аллергической сыпи и у трех в виде анафилактической реакции, один случай с летальным исходом [110]. М. Норе-Ross с соавторами выполнили 1 923 ангиографии с индоцианином зеленым у 1 226 пациентов с различной офтальмологической патологией. Авторы

выявили незначительные побочные эффекты (тошнота, рвота, чихание) у трех человек (0,15%), аллергическую сыпь (крапивницу) у четырех пациентов (0,2%) и у одного пациента (0,05%) развилось тяжелое побочное действие в виде снижения артериального давления без признаков анафилактической реакции [88]. Ряд побочных эффектов в основном связаны с присутствием йодида натрия, используемого для стабилизации красителя. В связи с этим препарат не стоит применять у пациентов с известной аллергией на йод или индоцианин зеленый. Другими противопоказаниями для применения красителя являются гипертиреоз и гипербилирубинемия у новорожденных и недоношенных детей [6]. Индоцианин зеленый применялся у 242 беременных и негативного воздействия на протекание беременности или на развитие плода обнаружено не было. Однако исследований по влиянию на репродуктивную функцию, а также тератогенного и канцерогенного воздействия не проводилось.

Ангиография с индоцианином зеленым может быть использована в различных областях офтальмологии. В современной отечественной литературе представлена информация по применению ангиографии с индоцианином зеленым при центральной серозной хориоретинопатии [9, 37], гемангиоме хориоидеи [23], а также при обследовании пациентов с лазерным ожогом сетчатки [22].

Представлены исследования и возрастной макулярной дегенерации. В частности, по данным Е.В. Гореловой с соавторами, ангиография с индоцианином зеленым помогает уточнить вид ВМД и оптимизировать тактику лечения [8]. Исследователи выявили характерные черты ретинальной ангиоматозной пролиферации (РАП) при ангиографии с индоцианином зеленым. РАП характеризуется наличием гиперфлюоресценции в виде локальной точки с четкими границами в раннюю фазу – «горячая точка», нарастанием гиперфлюоресценции в позднюю фазу и некоторой сглаженностью контуров. В двух случаях был определен расширенный ретинальный сосуд, «ныряющий» в сторону «горячей точки».

1.3.1.2.1 Характерные патологические проявления хориокапиллярита, стромального хориоидита и других увеитов при ангиографии с индоцианином зеленым

На основании данных ангиографии с индоцианином зеленым N. Bouchenaki с соавторами выделили два основных направления повреждения хориоидеи: преимущественное воспаление в хориокапиллярном слое (хориокапилляриты) и преобладающее поражение стромы хориоидеи (стромальные хориоидиты) [52]. Воспалительный процесс в хориокапиллярном слое приводит к гипоперфузии или полному отсутствию кровообращения вследствие закупорки просвета хориокапилляров. В этом случае на фоне нормальной флюоресценции глазного дна становятся видны гипофлюоресцентные очаги неправильной, географической формы различных размеров, они нерегулярно расположены по глазному дну и могут иметь тенденцию к слиянию. Поражение стромы хориоидеи представляет собой образование воспалительных очагов, в большинстве случаев гранулем, и повреждение сосудистой стенки, приводящее к пропотеванию красителя. Воспалительные очаги появляются на ангиограммах в промежуточную и позднюю фазы в виде гипофлюоресцентных круглых пятен (темные пятна) на фоне нормальной флюоресценции, которые равномерно распределены по глазному дну без тенденции к слиянию, в некоторых случаях также и в виде гиперфлюоресцентных точек. Поражение сосудов стромы можно увидеть на ангиограммах в виде нечеткости их контура, а при выраженном воспалении стенки сосудов едва различимы вплоть до полного отсутствия сосудистого рисунка из-за диффузной гиперфлюоресценции.

Поражение хориокапиллярного слоя может быть первичным (первичные хориокапилляриты) или вторичным при выраженном поражении окружающих структур (сетчатки, стромы хориоидеи).

К первичным хориокапилляритам относят синдром множественных быстро исчезающих белых пятен, острую заднюю мультифокальную плакоидную

пигментную эпителиопатию или острый мультифокальный ишемический хориоидит, мультифокальный хориоидит (в том числе точечную внутреннюю хориопатию), серпигиозный хориоидит или перипапиллярную географическую хориопатию и такие редкие нозологии, как острая макулярная нейроретинопатия и острая очаговая скрытая наружная ретинопатия.

Отличительными признаками хориокапиллярита, как уже было описано выше, в острую фазу заболевания являются гипофлюоресцентные очаги неправильной, иногда географической формы, различных размеров, они нерегулярно расположены по главному дну и могут иметь тенденцию к слиянию. Участки поражения могут быть видны в любую фазу ангиографии, однако лучше различимы в позднюю. В стадии выздоровления гипофлюоресцентные очаги при ангиографии с индоцианином зеленым у некоторых нозологий частично или полностью регрессируют, при других не прогрессируют. Очаги отсутствия перфузии в хориокапиллярах могут перейти в хориоретинальную атрофию и остаться гипофлюоресцентными на ангиограммах, в этом случае при флюоресцентной ангиографии можно будет наблюдать гиперфлюоресценцию в данной зоне вследствие отсутствия пигментного эпителия. Хотелось бы отметить, что новые очаги поражения хорошо видны именно при ангиографии с индоцианином зеленым и отражают изменения поля зрения, а при наблюдении в динамике именно ангиография с индоцианином зеленым первая указывает на уменьшение очагов поражения [59, 100]. По данным L. Cimini, при первичных хориокапилляритах результаты ангиографии с индоцианином зеленым более точно отражали изменения в полях зрения, чем флюоресцентная ангиография [59].

Вторичное поражение слоя хориокапилляров можно наблюдать при значительном воспалении окружающих тканей хориоидеи. Например, при выраженном ретините токсоплазмозной, туберкулезной или сифилитической этиологии [93]. На ангиограммах выявляли (1) при токсоплазмозном и туберкулезном увеите гипофлюоресцентные области отсутствия перфузии в хориокапиллярном слое, распространяющиеся от очага за его пределы, определяемые при офтальмоскопии и флюоресцентной ангиографии, (2) при

серпигинозно-подобном туберкулезном увеите множественные маленькие, подобные конфетти, гипофлюоресцентные области и (3) при увеите сифилитической этиологии гипофлюоресцентные области отсутствия перфузии, занимающие большую часть заднего полюса или средней периферии. Для токсоплазмозного ретинохориоидита также характерно выявление черных точек, расположенных вокруг очага [44].

Поражение стромы хориоидеи также подразделяют на первичное и вторичное. О первичном стромальном хориоидите можно говорить, когда воспалительный процесс начинается в строме до повреждения остальных структур. К таким заболеваниям относят болезнь Фогта-Коянаги-Харада, ретинохориоидит Birdshot и симпатическую офтальмию. К вторичным стромальным хориоидитам относят поражение сосудистой оболочки при саркоидозе, туберкулезе, сифилисе и других инфекционных заболеваниях.

В острую фазу болезни Фогта-Коянаги-Харада на ангиограммах с индоцианином зеленым выявляли следующие характерные признаки: ранняя стромальная гиперфлюоресценция хориоидальных сосудов, хориоидальный васкулит в промежуточную и позднюю фазу (стушеванность сосудистого рисунка), гиперфлюоресценция диска зрительного нерва и гипофлюоресцентные пятна (темные пятна) [54]. По данным S. Attia с соавторами, характерно и замедленное заполнение сосудов хориоидеи [42].

O. Vernasconi выявил у пациентов с симпатической офтальмией множественные темные пятна в промежуточную фазу, некоторые из которых в позднюю фазу становились изофлюоресцентными, а остальные оставались гипофлюоресцентными [47]. В другом исследовании A.M. Casella наблюдал неравномерное заполнение красителем хориоидеи в раннюю фазу и мелкие гипофлюоресцентные пятна, которые сохранялись в первоначальном виде до поздней фазы [56].

По данным C.P. Netbort, при саркоидозе воспалительный процесс первично поражает в большей степени сетчатку, вызывая макулярный отек, диффузную гиперфлюоресценцию в заднем полюсе по ФАГ и папиллит. В процессе лечения

и снижения дозы кортикостероидов, обострение заболевания протекает уже в хориоиде, что возможно выявить с помощью ангиографии с индоцианином зеленым [84]. Для саркоидозного увеита характерны четыре признака: 1) гипофлюоресцентные небольшие округлые отдельно расположенные области поражения стромы по типу «темных пятен»; 2) ступенчатость контура крупных сосудов хориоидеи; 3) поздняя диффузная хориоидальная гиперфлюоресценция; 4) гиперфлюоресцентные точки [128]. Т. Matsuo отмечает также сегментарное прокрашивание стенки хориоидального сосуда [105].

По данным М. Rapadia и С. Fardeau, для ретинохориоидита Birdshot на ангиограммах с индоцианином зеленым характерны признаки стромального хориоидита: гипофлюоресцентные темные пятна, ступенчатость контура сосудов хориоидеи и области диффузной поздней гиперфлюоресценции [112]. Выполнение ангиографии с ИЗ и выявление ранних признаков для ретинохориоидита позволили у трех из 19 пациентов поставить диагноз до появления признаков поражения сетчатки [112]. L.J. Howe отмечает гипоперфузию в сосудах, окружающих темные пятна, а также то, что некоторые темные пятна в острую фазу заболевания скрывают флюоресценцию крупных сосудов, предполагая, что в этой области находится хориоидальный воспалительный инфильтрат [89].

Для туберкулезного поражения сосудистой оболочки также характерны признаки стромального хориоидита: 1) нерегулярно расположенные небольшие округлые без тенденции к слиянию области поражения стромы по типу «темных пятен»; 2) ступенчатость контура крупных сосудов хориоидеи в промежуточную фазу; 3) поздняя диффузная хориоидальная гиперфлюоресценция; 4) множественные гиперфлюоресцентные точки [129].

При системной красной волчанке ангиография с индоцианином зеленым помогает выявить патологию хориоидеи, не выявляемую при флюоресцентной ангиографии [119]. Возможно увидеть локальные транзиторные очаги гипофлюоресценции в раннюю фазу и гиперфлюоресцентные точки в промежуточную и позднюю фазы. Интересно, что последние могут быть

обусловлены депозитами иммунных комплексов в глубоких слоях стромы хориоидеи или мембране Бруха.

Ангиография с ИЗ выявляет поражение хориоидеи и при заднем склерите. В этом случае на ангиограммах можно увидеть зональную диффузную гиперфлюоресценцию в среднюю и позднюю фазы, а также гиперфлюоресцентные точки в указанных областях, расширение вортикозных вен, возможно и появление нерегулярно расположенных гипофлюоресцентных (темных) пятен, которые становятся изофлюоресцентными в позднюю фазу [43].

В зарубежной литературе представлен целый ряд работ по ангиографическим данным при увеите Бехчета. Например, L.S. Atmaca с соавторами обследовали 62 пациента (112 глаз) с болезнью Бехчета в Турции, эндемичной зоне по данному заболеванию [41]. Авторы выявили у 49,1% гиперфлюоресценцию ДЗН, у 35,7% гиперфлюоресцентные очаги, у 15,2% гипофлюоресцентные очаги, у 10,7% их сочетание, у 9,8% хориоидальный васкулит, у 4,5% неравномерное заполнение слоя хориокапилляров и у 3,6% дефекты заполнения хориоидеи. В 76,8% случаев гиперфлюоресцентные и гипофлюоресцентные очаги, а также их сочетание, были выявлены при ангиографии с индоцианином зеленым, но не были различимы при флюоресцентной ангиографии. По данным N. Bouchenaki, для пациентов с недавно выявленным увеитом при болезни Бехчета в неэндемичной зоне характерно замедленное заполнение хориокапилляров и ступенчатость рисунка сосудов стромы без поздней диффузной хориоидальной гиперфлюоресценции [52]. A.J. Klaeger с соавторами обследовали пациентов в неэндемичной области по болезни Бехчета и выявили во всех 5 случаях только хориоидальный васкулит [92].

Исключительная возможность ангиографии с ИЗ состоит в том, что она позволяет увидеть новые очаги поражения хориоидеи, не выявляемые при офтальмоскопии и флюоресцентной ангиографии, при таких заболеваниях, как ретинохориоидит Birdshot, болезнь Фогта-Коянаги-Харада, саркоидоз [81] и первичные хориокапилляриты (синдром множественных быстро исчезающих белых пятен, острая задняя мультифокальная плакоидная пигментная эпителиопатия и мультифокальный хориоидит) [59, 100]. Перечень заболеваний

можно продолжить, по данным Т.Ж. Wolfensberger, у пациентов с увеитом туберкулезной этиологии ангиография с ИЗ в 40% случаев показала признаки поражения хориоидеи, не выявленные другими методами обследования [129]. И если обратиться к данным А. Rothova, то можно увидеть, что благодаря ангиографии с ИЗ существует возможность полноценно оценить степень поражения сосудистого тракта и активность воспалительного процесса, в частности у пациентов с саркоидозом [116]. Таким образом, во многих зарубежных исследованиях показано, что ангиография с ИЗ становится незаменимым методом для динамического наблюдения за воспалительным процессом хориоидеи.

В частности, по данным С.Р. Herbort, при рецидиве саркоидозного увеита в первую очередь, до поражения сетчатки, появляются хориоидальные фокусы воспаления, выявляемые только при ангиографии с ИЗ [84]. Для болезни Фогта-Коянаги-Харада при субклиническом обострении характерно появление темных пятен с минимальными проявлениями стромального хориоидита и без гиперфлюоресценции ДЗН, а при рецидиве с клиническими проявлениями развивается полная картина характерных симптомов [4, 54].

В процессе лечения увеита офтальмологу очень важно определить эффективность проводимой терапии. В исследованиях показано, что ангиография с ИЗ является незаменимым помощником в данном вопросе благодаря раннему выявлению изменений в хориоидеи. При первичных хориокапилляритах в ответ на адекватную терапию уменьшаются очаги гипоперфузии или отсутствия перфузии в слое хориокапилляров, что дает морфологическое обоснование улучшения зрительных функций [59]. При стромальных хориоидитах при проведении адекватной терапии основные признаки заболеваний «уходят». В частности, при болезни Фогта-Коянаги-Харада резорбируются до 90% темных пятен, а все остальные симптомы (ранняя стромальная гиперфлюоресценция хориоидальных сосудов, хориоидальный васкулит в промежуточную и позднюю фазу, гиперфлюоресценция диска зрительного нерва) рассасываются полностью [82]. При ретинохориоидите Birdshot после лечения такие признаки как диффузная хориоидальная гиперфлюоресценция резорбировались полностью

у всех 16 пациентов, а темные пятна только у 6 пациентов [69]. При саркоидозе две трети очагов по типу «темных пятен» постепенно исчезли на фоне проводимой терапии, остальные признаки, такие как ступенчатость контуров сосудов и фокальная диффузная гиперфлюоресценция, уходили полностью [128].

Необходимо отметить, что результаты ангиографии исключительно качественные и несколько субъективны. С целью объективизации и стандартизации исследования группой авторов, тринадцати представителей разных стран, была предложена система оценки изменений на ангиограммах [122].

В современной офтальмологии благодаря применению ангиографии с ИЗ и лазерной фотометрии накоплены бесценные данные в области патоморфологии и лечения воспалительных заболеваний сосудистой оболочки глаз.

1.3.2 Клинико-лабораторные и инструментальные методы обследования

В основе выявления этиологии воспалительного процесса лежит сочетание офтальмологического обследования с комплексом клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования и результатов осмотра других специалистов. По данным И.Е. Пановой и Е.А. Дроздовой [25], для выявления этиологии увеита используются следующие методы: общий анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, количественное определение С-реактивного белка, ревматоидного фактора и антинуклеарных антител. При подозрении на определенные системные заболевания могут назначаться дополнительные специфические тесты, например, антитела к цитоплазме нейтрофилов (гранулематоз Вегенера и другие системные васкулиты), антифосфолипидные антитела. Большое значение в диагностике увеита имеет исследование антигенов системы HLA. Наиболее важным среди них является HLA-B27, с наличием которого ассоциировано более половины передних увеитов. При ревматоидном

артрите определена высокая ассоциация заболевания с антигеном HLA-DR4. Достоверно чаще у больных с поражением глаз при ювенильном ревматоидном артрите встречается HLA-DR5, DR8 и HLA-B27.

Одним из важных этапов установления этиологии является обследование для выявления специфических инфекций. По данным И.Е. Пановой и Е.А. Дроздовой, более достоверную информацию о вирусной природе увеита дает определение антител к возбудителю во влаге передней камеры или в стекловидном теле с расчетом коэффициента Goldmann-Witmer, что было показано и в работе J.D. De Groot-Mijnes с соавторами [25, 63]. По данным Т.В. Harper, ПЦР внутриглазных жидкостей является полезным методом для подтверждения инфекционного увеита: у 77 из 95 пациентов с помощью ПЦР водянистой влаги или стекловидного тела был установлен диагноз инфекционного увеита [78]. По данным авторов, положительные результаты ПЦР коррелировали с ретинальным васкулитом ($P < .001$), с поражением зрительного нерва ($P = .008$), с иммунодефицитом ($P = .039$) и с распространенным ретинитом ($P = .002$). Если пациенту выполняли исследование в течение недели от начала заболевания, то результат ПЦР был положительным чаще. Однако в этом исследовании не было контрольной группы. В исследовании L. Cimino обследование было проведено и у контрольной группы (пациенты, оперированные по поводу катаракты), в которой не были выявлены иммуноглобулины G к вирусам Herpes simplex, Varicella Zoster, цитомегаловирусу и вирусу краснухи, однако у трех из 27 пациентов были выявлены ДНК (ПЦР) вируса Herpes simplex и цитомегаловируса [58].

Если обратить внимание на другие работы, то можно заметить, что выявляемая ДНК не всегда обуславливает развитие увеита, требующего лечения. В частности, при увеите Фукса в водянистой влаге ряд авторов выявляет ДНК и иммуноглобулины G к вирусу краснухи [58, 117], по результатам других исследователей ДНК вируса Herpes simplex и иммуноглобулины G к вирусам Herpes simplex, Varicella Zoster и цитомегаловирусу [46]. Однако всем известно о благоприятном течении увеита Фукса без лечения.

В то же время, у пациентов с подозрением на инфекционный увеит, по данным M. Drancourt, во влаге передней камеры кроме герпес-вирусов были выявлены спирохеты, *Bartonella* sp., внутриклеточные бактерии (*Chlamydia* sp., *Rickettsia* sp., *Coxiella burnetii*), *Tropheryma whippelii* и грибы (*Aspergillus oryzae*, *Cryptococcus albidus*), что обуславливает различное патогенетическое лечение пациентов [66].

R. Peek определил во внутриглазных жидкостях, кроме непосредственно ДНК вирусов, признаки специфического В-клеточного иммунного ответа [113]. Принимая во внимание указанные данные, можно рассматривать вероятность, что вирусы, как и другие микроорганизмы, могут быть пусковым фактором для развития воспалительной реакции, а не его непосредственным субстратом.

Неясным остается вопрос об информативности определения иммуноглобулинов к герпес-вирусам в крови. В частности, по данным O.R. Bernasconi с соавторами, у 29 пациентов с диагнозом увеит были выявлены повышенные титры иммуноглобулинов G ко всем герпес-вирусам, в том числе и к вирусу Эпштейна-Барр. У 6 пациентов иммуноглобулинов G были повышены только к вирусу Эпштейна-Барр: у двух сопутствующий диагноз увеита установлен не был, у двух – HLA-B27 ассоциированный увеит, у одного – парспланит и у последнего – увеит с эндотелиитом. Авторы не смогли выявить какой-либо корреляции между клинической картиной увеита и присутствием иммуноглобулинов G к вирусу Эпштейна-Барр [48]. В.С. Лысенко и В.Э. Танковский обнаружили у 13 больных с эпителиитом сетчатки и отслоением нейроэпителия повышенное количество иммуноглобулинов G в крови, превышающее норму в 1,5 раза и более к следующим антигенам: у 8 пациентов – к ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, у 2 – к ЦМВ и ВПГ и хламидиям, у 2 – только к хламидиям и у одного – к ВПГ, ЦМВ, токсоплазме [21].

По данным J.F. Berthoud Kündig, антигены к группе герпес-вирусов в крови наиболее повышены у пациентов с саркоидозом по сравнению с пациентами с HLA-B27 ассоциированным передним увеитом, парспланитом и здоровой

группой контроля. По мнению авторов, исследование на антитела к герпес-вирусам могут быть полезны при выявлении саркоидоза [50].

Среди ряда авторов единое мнение существует в том, что инфекционный увеит должен быть заподозрен в первую очередь у пациентов с односторонним увеитом и среди пациентов, не отвечающих на кортикостероидную терапию. Всем пациентам следует проводить обследование на сифилис, так как клиническая картина сифилитического увеита крайне разнообразна. Рекомендуется проводить сочетание нетрепонемного и трепонемного теста не только для выявления присутствия антител к *Treponema pallidum*, но и для уточнения активности заболевания. Для выявления туберкулезного увеита требуется постановка проб с туберкулином с учетом местно-уколочной и/или очаговой реакций в глазу. Постановка проб проводится под наблюдением фтизиоофтальмолога и фтизиатра [34]. В настоящее время есть возможность провести и серологическое исследование на туберкулез, который выявляет латентный туберкулез [55, 102].

Провоцирующим фактором для развития воспалительного процесса могут быть очаги хронической инфекции организма человека. Для их выявления требуются консультации стоматолога с выполнением ортопантограммы, отоларинголога с посевом из зева и носа, обследование урогенитального тракта с консультацией гинеколога или уролога.

Другим направлением обследования пациента является выявление причины неинфекционного увеита. Так как этиологический фактор большинства нозологий, связанных с неинфекционным увеитом, является не известным, то, по мнению V.T. Tran, в этом случае следует использовать термин «specific diagnosis» вместо «этиологии» увеита [121]. Дословный перевод данного термина останется непонятным большинству практикующих офтальмологов, в связи с чем мы предлагаем использовать термин «сопутствующего увеиту заболевания» или ассоциированного с увеитом заболевания при неинфекционных увеитах вместо термина «этиология».

Одним из важных вопросов диагностики сопутствующего увеиту заболевания является исключение из обследования пациентов с **увеитом Фукса**,

который не требует дальнейшего обследования и лечения в отличие от большинства других заболеваний. По данным N. Bouchenaki и С.Р. Herbort, наиболее частыми признаками увеита Фукса являются экссудативные изменения в стекловидном теле (97,4%), типичные звездчатые преципитаты, расположенные по всему эндотелию роговицы, в том числе и в верхней его половине (94,9%), помутнения хрусталика или катаракта (47%), гетерохромия (42,6%), офтальмогипертензия или глаукома (12,8%). Средние значения лазерной фотометрии составили $9,85 \pm 6,28$ ф/мс. По результатам ангиографии с флюоресцеином у 97,7% пациентов была выявлена гиперфлюоресценция ДЗН и у 13,6% – периферическое просачивание из сосудов сетчатки [53].

В 2006 г. на конференции в Токио международная группа специалистов по увеитам из Азии, Африки, Европы и Америки обсудила диагностические критерии **саркоидоза глаз** [32]. К ним относятся (таблицы 8, 9): характерная клиническая картина (гранулематозные преципитаты и/или узелки Кеппе и/или Бусакка, узелки трабекулярной сети и/или периферические передние синехии по типу «тента», изменения в стекловидном теле по типу «снежных комков» или «нити жемчуга», множественные периферические хориоретинальные очаги, сегментарный перифлебит (в том числе по типу «капли воска свечи»), макроаневризмы сосудов сетчатки, гранулемы ДЗН и/или одиночные хориоидальные узелки, более чем у 80% пациентов процесс двусторонний), повышенный уровень ангиотензинпревращающего фермента, увеличение лимфатических узлов по данным рентгенологических исследований легких, отрицательная проба Манту у пациентов с ранее положительной пробой или вакцинированных от туберкулеза, повышенный уровень печеночных трансаминаз, положительные результаты таких исследований, как исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа и трансбронхиальная биопсия легких [111]. Дополнительными методами обследования, по мнению авторов, являются сканирование с галием, выявление поликлональной активации иммуноглобулинов и ангиография с индоцианином зеленым. Выявление саркоидозной этиологии также включает исключение таких возможных схожих причин, как туберкулез,

HTLV-1 увеит (характерен для южных берегов Японии и стран Карибского бассейна), передний увеит герпетической этиологии, рассеянный склероз, двухсторонний увеит Фукса, промежуточный увеит, особенно парспланит, болезнь Фогта-Коянаги-Харада и «маскарадные» синдромы.

Таблица 8 – Клинические признаки, характерные для саркоидоза глаз

№	Клинические признаки
1.	Гранулематозные преципитаты (мелкие и крупные) и/или узелки Кеппе и/или Бусакка
2.	Узелки трабекулярной сети и/или периферические передние синехии по типу «тента»
3.	Изменения в стекловидном теле по типу «снежных комков» или «нити жемчуга»
4.	Множественные периферические хориоретинальные очаги (активные и атрофические)
5.	Сегментарный перифлебит (в том числе по типу «капли воска свечи») и/или макроаневризмы сосудов сетчатки в сочетании с другими признаками воспаления
6.	Гранулемы ДЗН и/или одиночные хориоидальные узлы
7.	Двухстороннее поражение (выявляется клинически или с помощью специальных методов исследования, показывающие субклиническое воспаление)

Таблица 9 – Лабораторно-инструментальные исследования при подозрении на саркоидоз глаз

№	Результаты лабораторных и инструментальных методов обследований
1.	Отрицательная проба Манту у пациентов с ранее положительной пробой или вакцинированных от туберкулеза

Продолжение таблицы 9

№	Результаты лабораторных и инструментальных методов обследований
2.	Повышенный уровень ангиотензинпревращающего фермента и/или лизоцима в крови
3.	Рентгенография грудной клетки: двустороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов
4.	Увеличение количества печеночных ферментов в крови (любые две: щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТ)
5.	Компьютерная томография легких у пациентов с отрицательным результатом рентгенографии грудной клетки.

М. Paradia с соавторами рекомендуют начать обследование со стандартной рентгенографии грудной клетки, пробы Манту, анализа крови на количество ангиотензинпревращающего фермента и печеночных трансаминаз [111]. После исключения других возможных причин и в случае выявления двухсторонней внутригрудной лимфаденопатии на рентгенограмме грудной клетки, увеит следует рассматривать как проявление предполагаемого диагноза саркоидоза глаз. В случае, если при рентгенографии грудной клетки внутригрудной лимфаденопатии не выявлено, то необходимо продолжить обследование и провести компьютерную томографию грудной клетки, сканирование с галием или искать поликлональную активацию иммуноглобулинов в крови. Сочетание трех типичных клинических признаков саркоидоза глаз и двух положительных результатов лабораторно-инструментальных исследований следует рассматривать как вероятный диагноз саркоидоза. Однако если перечисленные признаки не были выявлены у пациента, авторы рекомендуют направить больного пульмонологу для дальнейшего обследования, включая биопсию, или дерматологу для биопсии кожных изменений, если они присутствуют. В случае, когда гистологическое исследование подтверждает диагноз саркоидоза, можно говорить

об окончательном диагнозе саркоидоза глаз (гистологически доказанном). Однако биопсия ткани легкого может давать ложноотрицательные результаты. Поэтому в таких случаях, когда результаты биопсии отрицательны (или не проводились), но у пациента выявлены четыре характерных клинических признака и два положительных результата лабораторно-инструментальных исследований, следует предполагать возможный диагноз саркоидоза глаз (таблица 10).

Таблица 10 – Диагностические критерии саркоидоза глаз

В случае, когда другие возможные причины увеита, особенно туберкулез, исключены	
1. Окончательный диагноз саркоидоза глаз	Биопсия подтверждает диагноз увеита с характерной клинической картиной
2. Предполагаемый диагноз саркоидоза глаз	Биопсия не проводилась; при рентгенографии органов грудной клетки выявлена внутригрудная лимфаденопатия в сочетании с характерной клинической картиной
3. Вероятный диагноз саркоидоза глаз	Биопсия не проводилась и отсутствуют изменения внутригрудных лимфатических узлов; выявлено три клинических признака саркоидоза глаз и два положительных результата лабораторно-инструментальных исследований
4. Возможный диагноз саркоидоза глаз	Результат биопсии отрицательный; четыре характерных клинических признака и два положительных результата лабораторно-инструментальных исследований

Для верификации **болезни Бехчета** с 1990 года существуют критерии международной группы ISG [97]. В 2006 году международная группа экспертов по болезни Бехчета (ICBD) попыталась усовершенствовать диагностические критерии

заболевания, а в 2010 году они пересмотрели указанные критерии и добавили неврологические симптомы и тест патергии (таблица 11). В проведенном исследовании [60] критерии ICBG стали гораздо более чувствительным методом для верификации болезни Бехчета в сочетании с хорошей специфичностью и достоверностью по сравнению с критериями ISG. По данным Ф.И. Измайловой и З.С. Алекберовой, частота выявления антигена HLA-B51 среди больных болезнью Бехчета в России составляет 70,4% [14]. Среди больных болезнью Бехчета восточные славяне составляют около 12,6% [1]. Глазные проявления заболевания встречаются чаще у пациентов с положительным HLA-B5 (66,2%), чем у больных с отрицательным результатом исследования (44,4%).

Таблица 11 – Усовершенствованные критерии болезни Бехчета (ICBG, 2010) [60]

Симптомы/признаки	Бал
Афты полости рта	2
Афты половых органов	2
Проявления органа зрения	2
Проявления на коже	1
Сосудистые проявления	1
Вовлечение центральной нервной системы	1
Положительный тест патергии	1
<p>Интерпретация: ≥ 4 баллов подтверждает диагноз болезни Бехчета.</p> <p>Тест патергии выполняется дополнительно и не входит в первичное обследование, однако он может добавить дополнительный балл в случае положительного результата.</p>	

В 2007 году N.A. Rao предложил единые критерии для постановки диагноза **болезни Фогта-Коянаги-Харада** [115]:

1. Отсутствие в анамнезе проникающего ранения глаза или операции, предшествующих началу воспаления.

2. Отсутствие клинических или лабораторных данных, достоверно указывающих на другую патологию глазного яблока.
3. Двустороннее поражение (должны быть включены а. или б. в зависимости от стадии заболевания, на которой проводят осмотр):
 - а. Ранние симптомы заболевания: достоверные признаки диффузного хориоидита (с или без переднего увеита, воспалительной реакции стекловидного тела или гиперемии ДЗН), проявляющиеся (1) локальными участками субретинальной жидкости или (2) серозной буллезной отслойкой сетчатки.
 - б. Поздние симптомы заболевания:
 - і. наличие в анамнезе признаков ранних симптомов заболевания, указанных в 3а, и или 2 или 3 в дальнейшем, или множественные признаки 3;
 - іі. депигментация глазного яблока: или (а) монетовидные хориоретинальные депигментированные рубцы от узелков Далена Фукса, или (б) скопление пигментного эпителия сетчатки и/или его миграция, или (с) рецидивирующий или хронический передний увеит.
4. Неврологические проявления или симптомы поражения внутреннего уха (могут исчезать со временем в процессе развития заболевания):
 - а. менингизм (беспокойство, тошнота, лихорадка, головная боль, абдоминальные боли, скованность в шее и спине или сочетание данных симптомов);
 - б. звон в ушах;
 - с. плеоцитоз спинномозговой жидкости.
5. Проявления со стороны покровной системы: алопеция, или полиоз, или витилиго.

О диагнозе болезнь Фогта-Коянаги-Харада можно говорить в случае наличия всех 1-5 критериев. Неполный синдром может быть установлен при наличии критериев 1-3 и или 4, или 5. Предполагаемый синдром Фогта-Коянаги-Харада (изолированное поражение глазного яблока) основывается на сочетании 1-3 критериев [4].

Верификация таких ассоциированных с увеитом заболеваний, как ювенильный идиопатический артрит, ревматоидный артрит, серонегативный спондилит основаны на рекомендациях ревматологического общества и требуют консультации специалистов. Так же, как и подтверждение диагноза рассеянного склероза, которое возможно только после консультации невролога.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование состояло из двух частей: ретроспективный анализ 205 архивных историй болезни кафедры и клиники офтальмологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова за 2008-2012 года (группа I) и проспективное обследование 210 пациентов с диагнозом «uveит», обратившихся впервые амбулаторно на кафедру офтальмологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова для уточнения этиологии воспалительного процесса в период с января 2014 года по декабрь 2016 года (группа II).

2.1 Характеристика и методы обследования ретроспективной группы

В структуре пациентов **первой группы** преобладали больные в возрасте от 41 до 50 лет (17,9%) и от 71 до 80 лет (17,9%), средний возраст составил 51 ± 19 лет (рисунок 1). Мужской и женский пол были представлены почти равноценно (рисунок 2) с небольшим преобладанием первого (53%). Доминировали пациенты с односторонним поражением глаз (91,4%) по сравнению с двухсторонним (8,6%) процессом. Чаще встречались пациенты с острым течением заболевания (52,3%), реже с рецидивирующим и хроническим (рисунок 3). В 4,6% случаев характер течения увеита не был указан в историях болезни. Среди локализации воспалительного процесса (рисунок 4) преобладали пациенты с передним увеитом (61,2%), значительно реже встречались задний увеит (8,6%) и панувеит (9,7%). Промежуточный увеит выявлен не был. В 13,2% случаев наблюдалось сочетание воспалительного процесса с поражением роговой оболочки глаза. В 7,3% случаев локализация не была установлена из-за состояния оптических сред глаза.

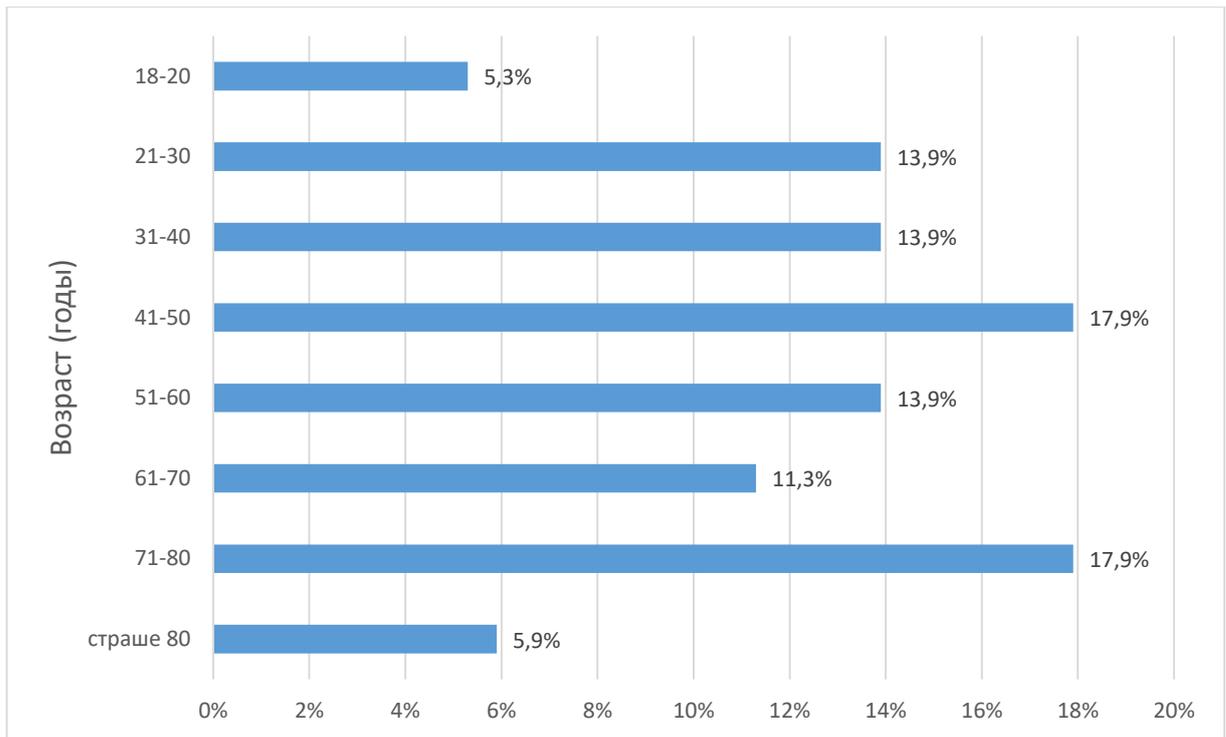


Рисунок 1 – Распределение пациентов первой группы по возрасту (n=205).

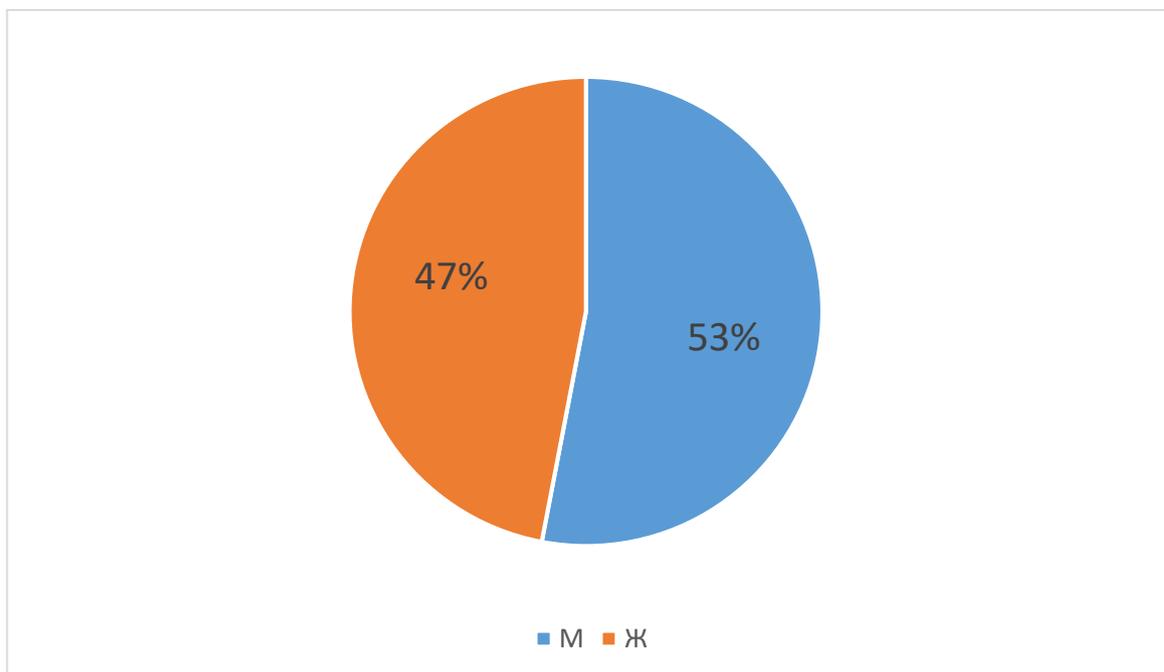


Рисунок 2 – Распределение пациентов первой группы по полу (n=205).

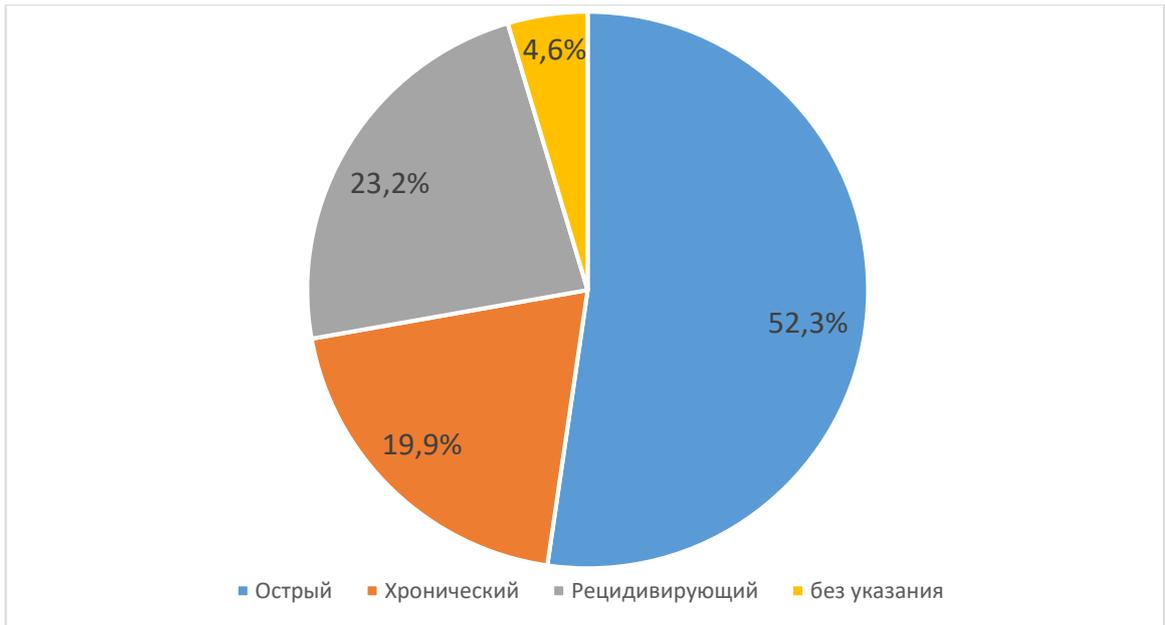


Рисунок 3 – Распределение больных первой группы по характеру течения увеита (n=205).

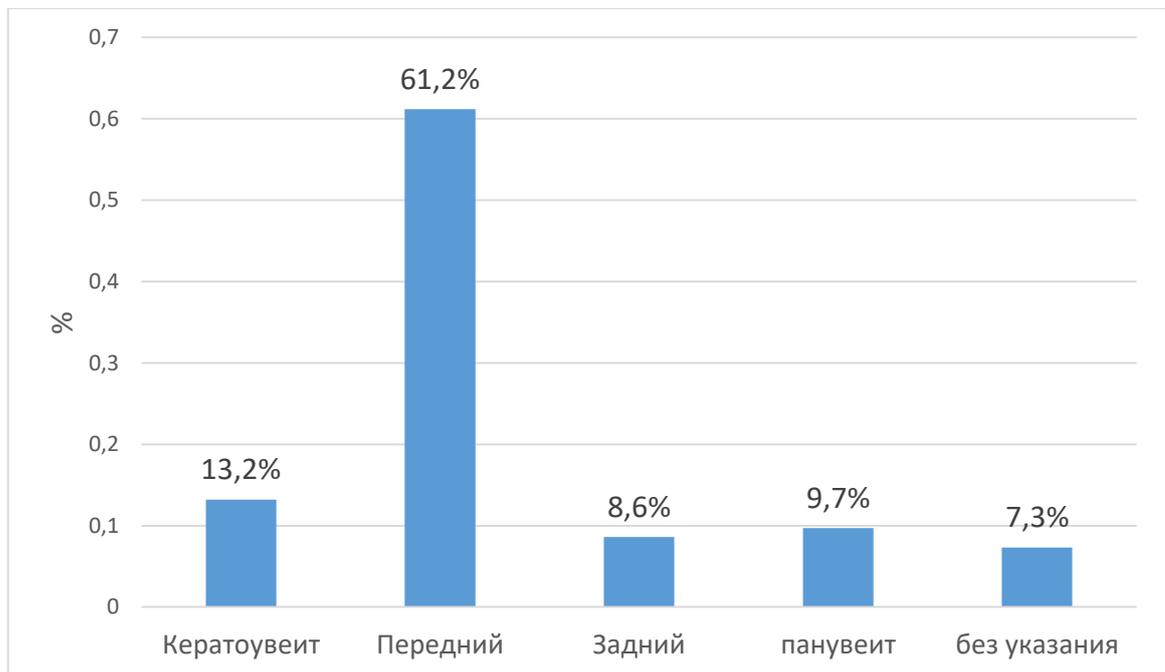


Рисунок 4 – Характеристика первой группы по локализации воспалительного процесса (n=205).

Всем пациентам первой группы было выполнено стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, периметрия, тонометрия,

биомикроскопия и офтальмоскопия), которое было дополнено ультразвуковым В-сканированием, оптической когерентной томографией и/или флюоресцентной ангиографией, проведенные врачами кафедры и клиники офтальмологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

С целью обследования для уточнения этиологии и сопутствующего увеиту заболевания были собраны общепринятые методики, выполненные в лабораториях города: клинический анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов и лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, СКФ, глюкоза), анализы крови на сифилис (реакция Вассермана), ВИЧ (Форма 50), гепатит В (HBs) и С (HCV), 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, включая дополнительные инструментальные методики по их рекомендациям. Амбулаторно пациенты были консультированы в Санкт-Петербургском НИИ Фтизиопульмонологии для исключения туберкулезной этиологии заболевания. Так же пациентам назначали 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.

2.2 Характеристика и методы обследования проспективной группы

Офтальмологическое обследование **второй группы** проходило на базе кафедры и клиники офтальмологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

На момент включения всем пациентам были выполнены следующие исследования автором самостоятельно (за исключением ОКТ и ФАГ):

- сбор анамнеза;
- авторефрактометрия (авторефрактометр RK-F1 фирмы «Canon», Япония);

- визометрия без коррекции и с коррекцией (набор пробных линз SNC-35D фирмы «Shin-Nippon», жидкокристаллический монитор испытательных знаков SC-2000 фирмы «Nidek», Италия);
- биомикроскопия переднего отрезка глазного яблока на щелевой лампе SL-980 Zoom («CSO», Италия);
- офтальмоскопия с асферической линзой 60 D и 100 D («Ocular», «Volk», США) на щелевой лампе SL-980 Zoom («CSO», Италия);
- оптическая когерентная томография (прибор SPECTRALIS® Heidelberg Engineering, Германия, совместно с врачом-офтальмологом С.Г. Белеховой);
- лазерная фотометрия водянистой влаги (прибор KOWA FM-600, Япония);
- флюоресцентная ангиография (прибор HRA2 Heidelberg Engineering, Германия, совместно с асс. кафедры, к.м.н. П.А. Нечипоренко) при поражении заднего отрезка глаза.

В отличие от первой группы, всем пациентам второй группы были выполнены лазерная фотометрия, оптическая когерентная томография и при поражении заднего отрезка флюоресцентная ангиография. В большинстве случаев обследование было дополнено ультразвуковым В-сканированием и ангиографией с индоцианином зеленым (ИЗ) (прибор HRA2 Heidelberg Engineering, Германия, совместно с асс. кафедры, к.м.н. П.А. Нечипоренко), при необходимости – ретинальной томографией диска зрительного нерва (HRT-III, совместно с врачом клиники Л.К. Атласовой).

В первую очередь у всех пациентов второй группы была определена локализация увеита согласно анатомической классификации, рекомендованной международной группой стандартизации номенклатуры по увеитам (SUN Working Group). С этой целью проводили биомикроскопию, офтальмоскопию с асферической линзой в условиях медикаментозного мидриаза, а также лазерную фотометрию и, при необходимости, флюоресцентную ангиографию и ангиографию с ИЗ, так как в некоторых случаях воспалительный процесс протекал исключительно в хориоидее. Необходимо отметить, что диагноз панuveита устанавливали при одинаковом уровне воспаления в переднем и заднем

отделах глаза, термин «промежуточный увеит» использовали в тех случаях, когда воспаление было локализовано преимущественно в стекловидном теле (наличие макулярного отека и периферического васкулита не противоречили диагнозу промежуточного увеита), как рекомендовано международной группой стандартизации номенклатуры по увеитам (SUN Working Group).

В процессе дальнейшего обследования пациенты были клинически разделены на увеит гранулематозный и негранулематозный. Клиническими признаками гранулематозного увеита являются преципитаты крупнее пыли, узелки Кеппе и Бусакка, узелки в трабекулярной сети, гранулемы радужки, хориоидальные и/или хориоретинальные гранулемы (в том числе выявленные с помощью ангиографии с ИЗ), гранулемы диска зрительного нерва. Отличительными клиническими признаками негранулематозного увеита являются пылевидные преципитаты, фибрин в передней камере и гипопион. Также пристальное внимание было уделено вопросу является ли воспалительный процесс односторонним или двухсторонним. И в решении данной задачи часто помогала лазерная фотометрия и ангиография с ИЗ.

С целью выявления этиологии воспалительного процесса и сопутствующего увеиту заболевания общепринятое обследование для пациентов второй группы было модифицировано и дополнено (исследования выполнены в лабораториях и клиниках города).

В обследование на сифилис был включен именно иммуноферментный анализ (ИФА) на наличие антител к *Treponema pallidum*, а при положительном результате обязательно назначали реакция преципитации с кардиолипиновым антигеном. Больные обязательно проходили обследование на туберкулез: или в условиях специализированных противотуберкулезных стационаров города (противотуберкулезные диспансеры или офтальмологическое отделение Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии), или амбулаторно выполняли анализ крови, основанный на определении количества интерферона гамма, высвобождаемого сенсibilизированными Т-клетками, стимулированными *in vitro* специфическими антигенами

Mycobacteria Tuberculosis (QuantiFERON-TB Gold тест (36 пациентов) или T-SPOT.TB тест (11 пациентов)). Одному пациенту с постстрептококковым увеитом для уточнения наличия туберкулезной этиологии были назначены оба теста: первично QuantiFERON-TB Gold тест, повторно T-SPOT.TB тест. Так как тесты были положительными, обследование для исключения туберкулезной этиологии было продолжено в офтальмологическом отделении Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, где исключили туберкулезную этиологию после проведения дополнительной туберкулинодиагностики. 18 пациентам потребовалось сочетание обследования в противотуберкулезном стационаре и выполнение тестов.

Обследование для исключения инфекционного фактора было дополнено определением количества иммуноглобулинов в крови к вирусу Эпштейна-Барр, токсоплазме, токсокаре. 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 [38]. Влагу забирали в размере 200 мкл после введения инсулиновой иглы в переднюю камеру глаза в асептических условиях.

Для исключения очагов хронической инфекции со стороны ЛОР-органов, ротовой полости и уrogenитального тракта, обследование проводили соответствующие специалисты с дополнительными инструментальными методами по их рекомендациям.

Общепринятое клинико-инструментальное обследование пациентов второй группы также было дополнено целым рядом анализов (выполненные в лабораториях города): анализами крови на наличие антигена HLA-B27, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), на антинуклеарный фактор с определением типа свечения, антитела к нуклеосомам, к двуспиральной ДНК, к кардиолипину, на количество ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антистрептолизина-О, на антинейтрофильные цитоплазматические

антитела (АНЦА) с определением типа свечения, определением количества β_2 -микроглобулина в моче.

Инструментальные методы исследования были дополнены магнитно-резонансной томографией (МРТ) крестцово-подвздошного сочленения (режим STIR T1), компьютерной томографией (КТ) легких, ультразвуковым исследованием (УЗИ) брюшной полости, МРТ головного мозга, выполнением спинномозговой пункцией. И при выявлении клинических и инструментальных признаков различных сопутствующих увеиту заболеваний пациентов направляли к соответствующим специалистам (ревматолог, пульмонолог саркоидозного центра, гастроэнтеролог, онколог, невролог и др.).

Диагноз HLA-B27 ассоциированного увеита был основан на клинической картине увеита, анализе крови на наличие антигена HLA-B27 и исключении другой патологии. При положительном результате МРТ крестцово-подвздошного сочленения (режим STIR T1) и после консультации ревматолога и/или гастроэнтеролога и/или уролога выявляли ассоциацию или с серонегативным спондилитом, или с анкилозирующим спондилитом, или с воспалительными заболеваниями кишечника, или с реактивным артритом.

Увеит Фукса был определен при типичной клинической картине одностороннего гранулематозного увеита со звездчатыми преципитатами, расположенными по всему эндотелию роговицы, в том числе и в верхней его половине, в сочетании с витреитом, начальной катарактой или артификацией и в некоторых случаях с гетерохромией радужки, при условии отсутствия задних синехий и макулярного отека (в тех случаях, когда экстракция катаракты не проводилась). Умеренно повышенные значения лазерной фотометрии и результаты ангиографии с флюоресцеином также использовали для верифицирования диагноза. В сложных диагностических случаях выполняли ангиографию с ИЗ для исключения поражения хориоидеи и исследование влаги передней камеры методом ПЦР.

Ювенильный идиопатический артрит, как сопутствующее увеиту заболевание, был установлен после консультации ревматолога.

Диагноз увеита саркоидозной этиологии был поставлен на основании критериев, принятых международной группой специалистов по увеитам в 2006 году (таблицы 8-10).

Демиелинизирующее заболевание головного мозга было подтверждено по МРТ головного мозга и после консультации невролога.

Диагноз ретинохориоидита Birdshot был выявлен на основании клинической картины и данных ангиографий с двумя красителями. Характерными клиническими признаками были овальные желтоватые очажки по типу рисового зернышка, а при ангиографии с двумя красителями выявлялось поражение вен сетчатки в виде васкулита (флебита), сочетающееся с поражением хориоидеи в виде круглых темных пятен, расположенных по всему главному дну. Учитывая клиническую картину, для подтверждения диагноза проводили исключение саркоидоза, туберкулеза, сифилиса, болезни Фогта-Коянаги-Харада и симпатической офтальмии, а также ОКТ [101].

Диагноз увеита при болезни Бехчета был основан на международных критериях болезни Бехчета (2010) и результатах консультаций ревматолога (таблица 11).

Болезнь Фогта-Коянаги-Харада была подтверждена как офтальмологическим обследованием, так и результатами спинномозговой пункции и консультацией невролога, а также исключением других более частых причин, таких как туберкулез, саркоидоз, сифилис и др., учитывая критерии постановки диагноза N.A. Rao [4].

Увеит герпетической и токсоплазмозной этиологии был выставлен на основании характерной клинической картины и данных иммунологических исследований. В диагностически сложных случаях увеит герпетической этиологии был исключен после исследования водянистой влаги методом ПЦР на наличие ДНК вирусов группы Herpes.

Диагноз ревматоидного артрита был установлен после консультации ревматолога и обследования на ревматоидный фактор и/или антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Постстрептококковый увеит был подтвержден с помощью характерной клинической картины, перенесенной в анамнезе стрептококковой инфекцией, повышенного количества антистрептолизина-О в крови и после исключения другой возможной сопутствующей патологии.

Мультифокальный хориоидит, а также серпигиозный хориоидит, точечная внутренняя хориопатия, ампигиозный хориоидит (сочетание очагов хориоретинита ландкартообразной и округлой формы), синдром быстро исчезающих белых пятен, острая задняя мультифокальная плакоидная пигментная эпителиопатия были подтверждены ангиографией с двумя красителями и исключением инфекционной этиологии увеита.

Диагноз симпатической офтальмии был основыван на наличии в анамнезе травмы глаза, характерной клинической картины и исключения других возможных причин гранулематозного увеита (туберкулез, саркоидоз, сифилис, ретинохориоидит Birdshot, болезнь Фогта-Коянаги-Харада).

Таким образом, вторую группу составили 81 мужчина и 129 женщин (рисунок 5), средний возраст был 43 ± 16 лет. Распределение по возрасту представлено на рисунке 6. Преобладали пациенты от 20 до 29 лет (25,2%), чуть меньше больных 50-59 лет (19,5%), 30-39 (18,1%) и 40-49 лет (16,7%).

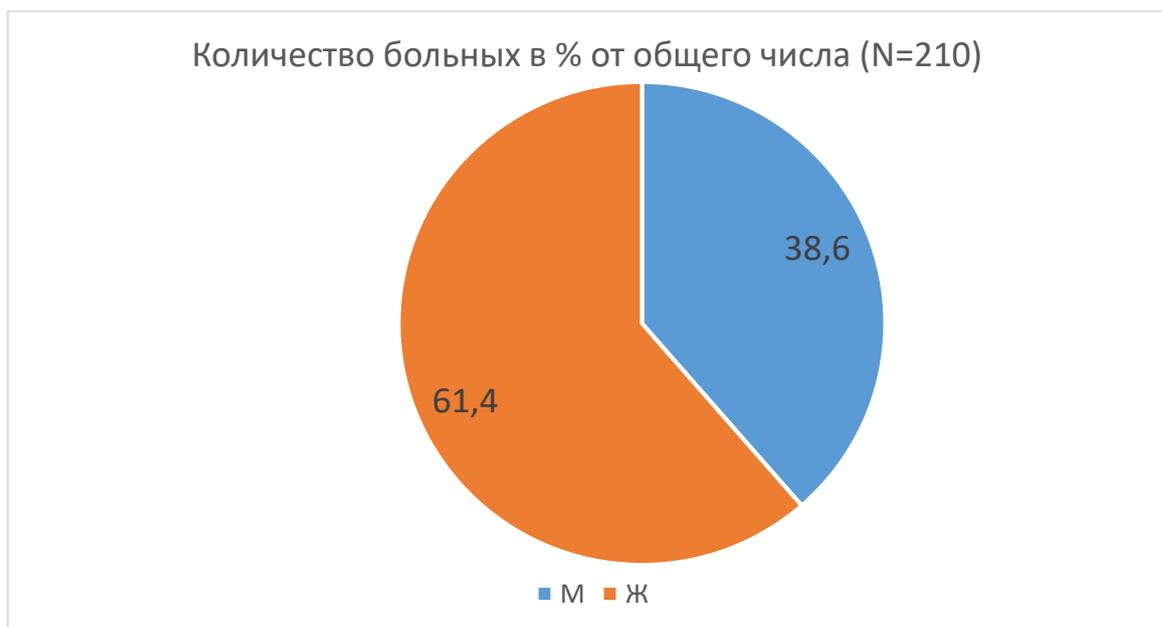


Рисунок 5 – Распределение больных второй группы по полу.

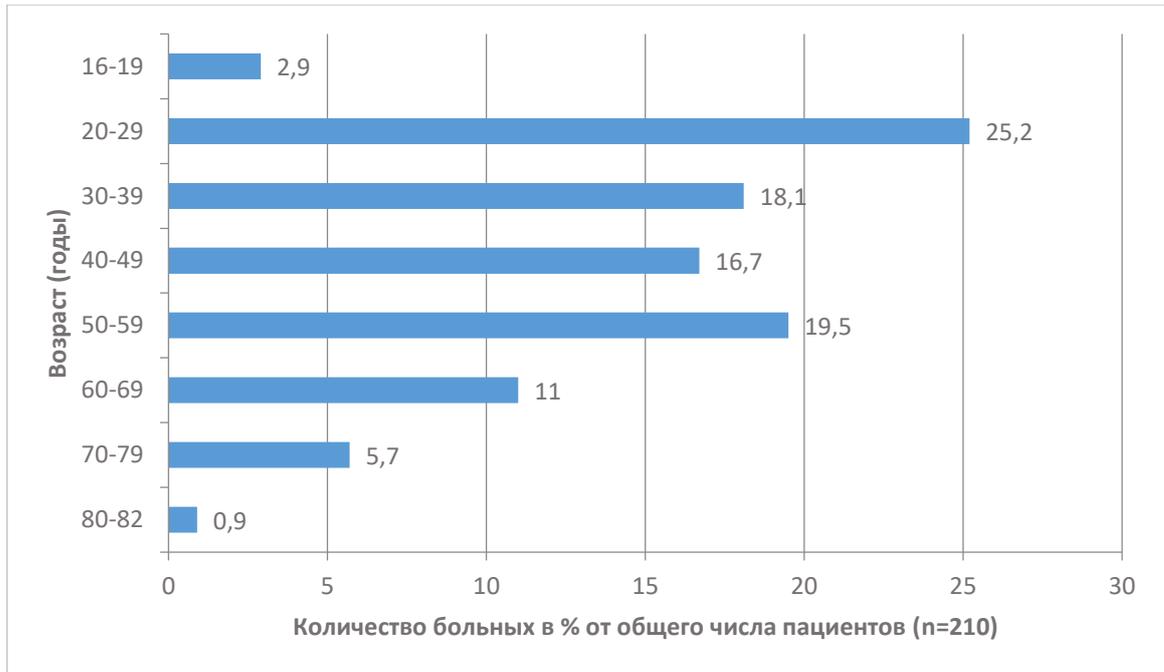


Рисунок 6 – Распределение пациентов второй группы по возрасту.

По локализации воспалительного процесса в группе преобладал задний увеит (58,6%), реже был выявлен передний увеит (33,3%), панувеит составил 6,2% случаев, промежуточный – 1,9% (рисунок 7).

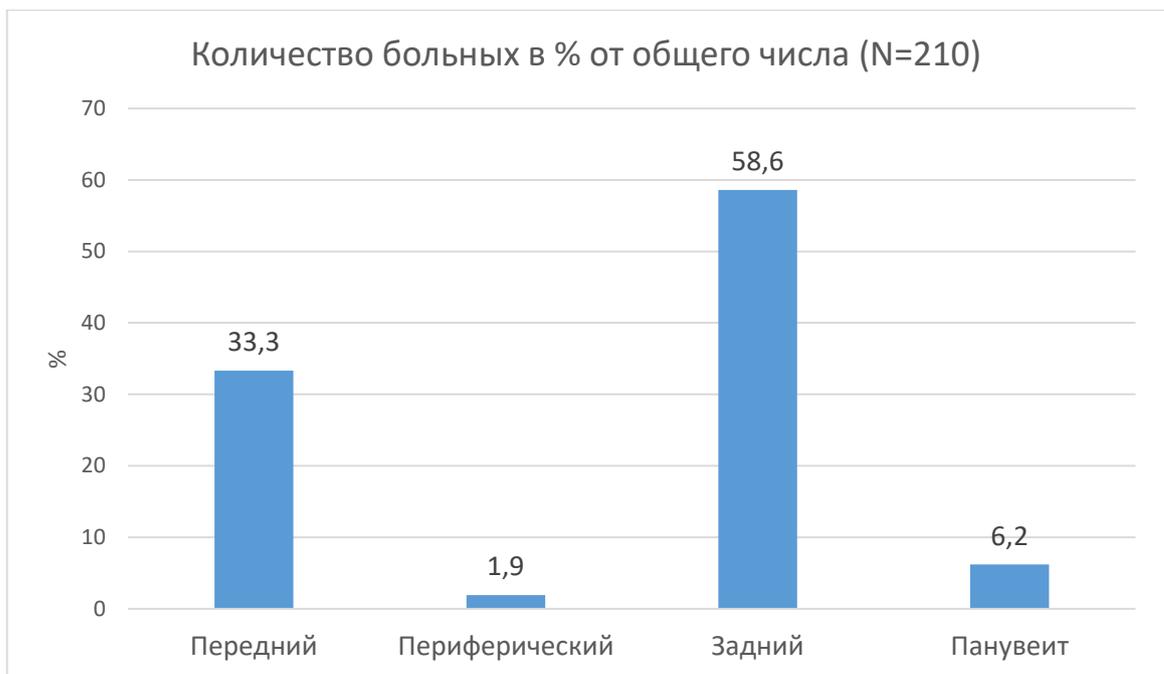


Рисунок 7 – Характеристика второй группы по локализации увеита.

В большинстве случаев наблюдали хроническое течение увеита (68,5%), острое было выявлено в 11% и рецидивирующее – в 20,5% случаев (рисунок 8). Среди обследованных больных было установлено 174 случая неинфекционного увеита (82,86%), 34 – инфекционного увеита (16,19%) и 2 случая маскарадного неопластического синдрома (0,95%). Односторонний увеит наблюдали в 36,8% случаев, а двухсторонний – в 63,2%.

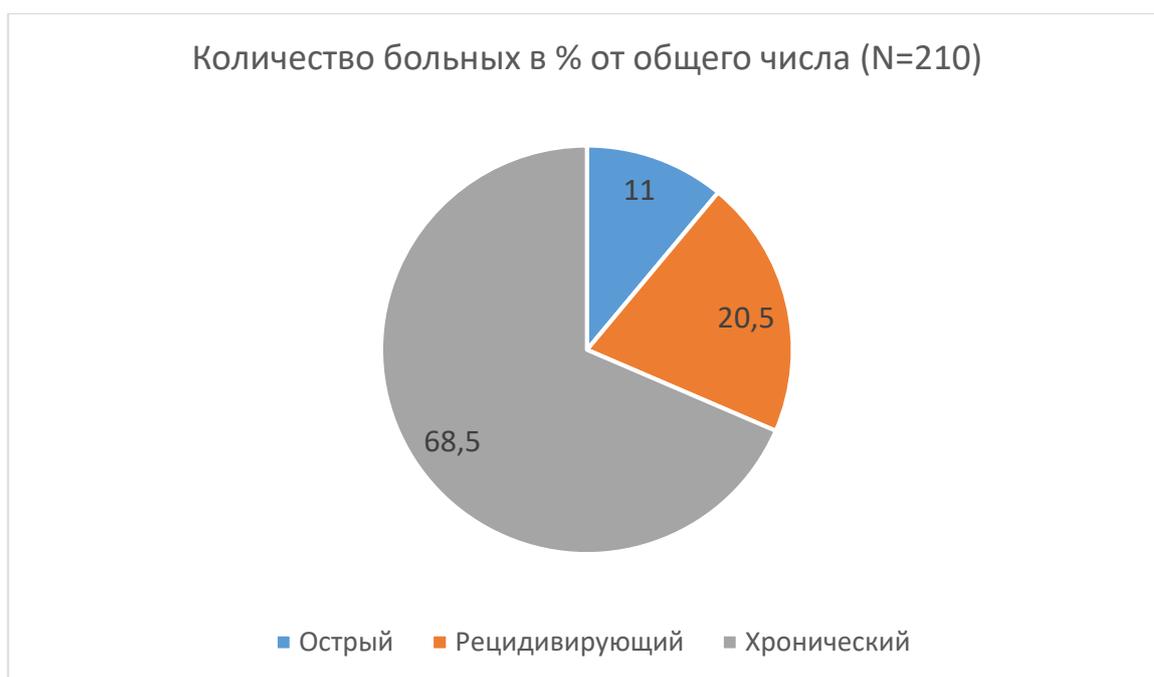


Рисунок 8 – Характеристика второй группы по характеру течения увеита.

2.3 Статистический анализ данных

Ведение базы данных пациентов выполняли штатными средствами диагностических приборов. Таблицы для подсчета данных были составлены в программе Microsoft Excel 2011 (Microsoft Corporation). Статистическая обработка выполнена в программах SAS 9.4 (SAS Institute Inc.).

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 была выполнена проверка нормальности 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 (однофакторный дисперсионный анализ). Для данных, распределение которых отличалось от нормального, применяли критерий Манна-Уитни (в случае 2-х групп) или критерий Краскела-Уоллиса (в случае 3-х групп).

Для определения взаимосвязи количественных данных вычисляли коэффициент корреляции Спирмена.

Статистическая обработка полученных данных выполнена автором самостоятельно.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Эффективность дополнительных методов офтальмологического обследования у пациентов с увеитом

Всем пациентам второй группы, в отличие от первой, были выполнены лазерная фотометрия, оптическая когерентная томография и при поражении заднего отрезка флюоресцентная ангиография. В большинстве случаев обследование дополняли ангиографией с ИЗ. Эффективность применения таких методик, как лазерная фотометрия, ангиография с ИЗ и ангиография с двумя красителями оценивали в исследовании. Указанное обследование было проведено на базе кафедры и клиники офтальмологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

3.1.1 Лазерная фотометрия водянистой влаги

Лазерная фотометрия водянистой влаги представляет собой объективный и количественный метод определения опалесценции водянистой влаги, основанный на определении количества белка. Исследование пациентов второй группы проводилось на приборе Kowa Flare Meter – 600 (Kowa Co Ltd, Electronics and Optics Division, Токио, Япония), использующий в своей основе диодный лазер. Лазерный пучок прибора (с постоянной мощностью (25 микроВт) и диаметром 20 мкм) направляется во влагу передней камеры под углом 45° к переднезадней оси глаза. И отражаясь от иридохрусталиковой диафрагмы, воспринимается под углом 90° к входящему пучку окном фотоумножителя-фотодетектора через измерительное окно 0,3×0,5 мм [76]. Принцип измерения опалесценции основан на соответствии количества света, отраженного от белков в передней камере,

ч
и
с
л
е
н

н Все исследования автор проводил самостоятельно, при освещении 100 люкс и использовании дополнительного козырька, закрывающего прибор от света. Измерение опалесценции было выполнено не менее шести раз последовательно, в зависимости от количества неточных измерений, которые были исключены прибором автоматически. В результате получалось шесть измерений количества белка, из которых прибор автоматически рассчитывал среднее значение, выраженное в количестве фотонов за миллисекунду (ф/мс).

а При выполнении лазерной фотометрии учитывались такие факторы, как степень прозрачности роговицы, размер зрачка, наличие катаракты, интраокулярной линзы или мелкой передней камеры. Значительное снижение прозрачности роговицы не позволяло выполнить измерение. Инстилляцией мидриатических капель проводили до измерения, таким образом, всем пациентам исследование выполняли уже при расширенном зрачке. Пациенты со зрелой катарактой, рефрактерной глаукомой, а также с мелкой передней камерой были исключены, так как наблюдалось завышение показателей. Применение ингибиторов карбоангидразы, селективных α_2 -агонистов и препаратов класса простагландинов F2 альфа, а также наличие псевдоэкзофалиативного синдрома не влияли на точность измерения при обследовании пациентов с увеитом.

в Для выявления нормы уровня опалесценции при лазерной фотометрии водянистой влаги, выполняемой на приборе Kowa FM-600, была обследована группа здоровых добровольцев, а также пациентов с начальной катарактой (группа III). В нее вошли 156 человек (253 глаза), не имеющих общей сопутствующей патологии, влияющей на уровень опалесценции. Исследование проводилось по описанной ранее методике.

д
я

В группе нормы было установлено, что пол не влияет на результаты лазерной фотометрии, что у лиц до 30 лет корреляции показателя с возрастом нет, а после 30 лет значения лазерной фотометрии существенно зависят от возраста ($p=0,0017$). В подгруппе до 30 лет среднее значение опалесценции составило $4,1\pm 1,1$ 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. Каждой возрастной подгруппе было определено среднее значение соответственно: $5,0\pm 1,69$ ф/мс, $6,1\pm 1,97$ ф/мс, $6,8\pm 1,5$ ф/мс. Полученные данные соотносятся с результатами зарубежной и отечественной литературы. Впервые рассчитана формула ожидаемой концентрации белка в водянистой влаге у пациентов старше 30 лет в норме: $0,056*\text{возраст}+2,725$ ($p=2*10^{-5}$).

С целью уточнения значения показателя лазерной фотометрии при воспалительном процессе в переднем сегменте глаза была выделена подгруппа пациентов с активным передним HLA-B27 ассоциированным увеитом (без вовлечения заднего отрезка). В группу вошли 24 пациента (24 глаза), средний возраст составил 36 лет, 8 мужчин и 16 женщин. Пациентам, кроме стандартного офтальмологического обследования, проводили лазерную фотометрию, оптическую когерентную томографию (ОКТ), и при вовлечении заднего отрезка - флюоресцентную ангиографию. Уровень опалесценции был определен с помощью щелевой лампы по всем известным критериям (симптом Гиндаля, опалесценция по SUN Working Group и по Кацнельсону Л.А. и Танковскому В.Э.), а также подсчитано количество клеток по системе SUN Working Group. С помощью метода непараметрического анализа коэффициента корреляции Спирмена был проведен сравнительный анализ данных лазерной фотометрии с уровнем опалесценции и количеством клеток в водянистой влаге, полученные при биомикроскопии.

Установлена корреляция высокой степени между показаниями лазерной фотометрии и уровнем опалесценции, определенным любым из методов при биомикроскопии, а также количеством клеток в водянистой влаге (таблица 12). Однако корреляции с течением заболевания и временем выздоровления выявлено не было. Полученные данные подтверждают результаты, описанные

в зарубежной литературе для других приборов [20], и впервые получены для модели Kowa FM-600.

Таблица 12 – Корреляционная зависимость показателя лазерной фотометрии с другими признаками воспалительного процесса при остром иридоциклите, ассоциированном с HLA-B27 (n=24)

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена (p<0,05)
	лазерная фотометрия
Характер течения заболевания (острый, рецидивирующий, хронический)	-0,217
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 водянистой влаге по SUN Working Group	0,779
Время выздоровления	0,187

Таким образом, данные, полученные при лазерной фотометрии, позволяют точно определить уровень воспаления, дают более объективный результат по сравнению с биомикроскопией.

С целью уточнения значения показателя лазерной фотометрии при воспалительном процессе в заднем сегменте глаза была выделена подгруппа пациентов с активным задним увеитом неинфекционной этиологии. В группу вошли 51 пациент (100 глаз), 17 мужчин и 34 женщины, средний возраст составил 45 ± 17 лет. Увеит был ассоциирован с саркоидозом у 18 пациентов, с болезнью Бехчета у 3, с серонегативным спондилитом у 2 больных, с рассеянным склерозом у одного, с болезнью Фогта-Коянаги-Харада у одного, мультифокальный хориоидит выявлен у четырех пациентов, постстрептококковый увеит у трех,

также единичные случаи острой задней мультифокальной плакоидной пигментной эпителиопатии и серпигиозного хориоидита, у 17 пациентов увеит идиопатический. Для выяснения наличия зависимости между данными лазерной фотометрии и ангиографий результаты последних были трансформированы в числовые показатели с помощью системы балльной оценки, предложенной Angiography Scoring for Uveitis Working Group [122] (таблица 13).

Таблица 13 – Система оценки патологических изменений при ангиографии с ФН и ИЗ

Патологические проявления на снимках с ФН	Баллы
Гиперфлюоресценция ДЗН	0-3
Макулярный отек	0-4
Сосудистое пропотевание	0-7
Капиллярный ликедж	0-10
Отсутствие капиллярной перфузии	0-6
Неоваскуляризация ДЗН	0-2
Неоваскуляризация на глазном дне (кроме ДЗН)	0-2
Точечные прокрашивания по типу pinpoint	0-2
Прокрашивание сетчатки или субретинальное скопление жидкости	1-4
Патологические проявления на снимках с ИЗ	
Ранняя стромальная гиперфлюоресценция сосудов	0-3
Хориоидальный васкулит (стушеванность границ сосудов в промежуточную и позднюю фазу)	0-6
Гипофлюоресцентные пятна или области	0-8
Гиперфлюоресценция ДЗН	0-3

Статистически значимая корреляция была определена между показателем лазерной фотометрии и количеством клеток в стекловидном теле, развитием

макулярного отека, отека ДЗН, показателями флюоресцентной ангиографии и ангиографии с ИЗ (таблица 14).

Таблица 14 – Корреляционная зависимость показателя лазерной фотометрии с признаками воспалительного процесса при остром заднем увеите (n=100)

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена ($p < 0,05$)
	лазерная фотометрия
Количество клеток в стекловидном теле	0,463
Наличие отека ДЗН по данным ФАГ	0,401
Наличие макулярного отека по ОКТ	0,544
Наличие макулярного отека по данным ФАГ	0,659
Количественный показатель ФАГ	0,538
Количественный показатель ангиографии с ИЗ	0,423

Из таблицы видно, что наибольшая взаимосвязь отмечается между данными лазерной фотометрии и развитием макулярного отека. И было установлено, что среднее значение лазерной фотометрии при отсутствии макулярного отека составляет $10,5 \pm 8,7$ ф/мс, а при его развитии значительно выше $37,4 \pm 48,7$ ф/мс ($p = 0,000048$).

Также была выявлена корреляция показателей лазерной фотометрии с такими осложнениями увеита, как развитие задних синехий ($p = 0,00659$), наличием катаракты или уже артефакции ($p = 0,0395$), развитием эпиретинального фиброза ($p = 0,000145$).

С целью определения значимости лазерной фотометрии в офтальмологическом обследовании ее проводили всем пациентам второй группы при первичном осмотре, при проведении ангиографии (если она выполнялась)

и далее после начала терапии с периодичностью в зависимости от назначенного лечения. Все пациенты были разбиты на три подгруппы.

В первую подгруппу вошли все пациенты с острым иридоциклитом, ассоциированным с антигеном HLA-B27, 24 мужчины и 25 женщин, средний возраст был $39,9 \pm 14,4$. При обострении данного увеита средний показатель лазерной фотометрии составил $74,0 \pm 102,9$ ф/мс, а при ремиссии $6,2 \pm 2,0$ ф/мс. При остром переднем увеите без сопутствующих осложнений со стороны заднего отрезка глаза показатель лазерной фотометрии был $12,7$ ($10,2:34,3$) ф/мс. В тех случаях, когда развивались осложнения в виде отека ДЗН или макулярной области, подтвержденные с помощью ФАГ и/или ОКТ, показатель был значительно выше и составил $27,8$ ($18,7:101,8$) ф/мс. Таким образом, лазерная фотометрия позволила выявить вовлечение заднего отрезка, что повлияло на тактику лечения пациентов. Всего у 65,9% обратившихся больных с HLA-B27 ассоциированным иридоциклитом были выявлены осложнения со стороны заднего отрезка глаза. В связи с этим, необходимо сделать вывод о том, что при неадекватно проводимой терапии на начальных проявлениях данного заболевания воспалительный процесс переходит на задний отрезок глаза, развиваются осложнения и следует рекомендовать более активное лечение на ранних стадиях.

Во вторую подгруппу вошли пациенты с выявленным увеитом Фукса. Средний показатель лазерной фотометрии составил $6,75$ ($5,3:8,8$) ф/мс. Выявленное несоответствие клинической картины активного увеита (наличие преципитатов, клеток в стекловидном теле и даже изменений на ФАГ) и почти нормального показателя лазерной фотометрии помогло поставить диагноз увеита Фукса. В дальнейшем следует рекомендовать выполнение этого метода пациентам с подозрением на увеит Фукса для подтверждения данного диагноза и наблюдения в динамике.

В третью подгруппу вошли пациенты с задним, промежуточным и панувеитом: всего 115 пациентов (225 глаз), 75 женщин (65,2%) и 40 мужчин (34,8%), средний возраст был $44,7 \pm 16,5$. У данной подгруппы лазерная фотометрия позволила выявить двустороннюю локализацию воспалительного

процесса, что в дальнейшем подтверждалось ангиографией с двумя красителями. Таким образом, двусторонний процесс был установлен в 63,2% случаев среди всей второй группы, что значительно чаще по сравнению с первой группой больных. Выявленные данные помогли верифицировать сопутствующее увеиту заболевание.

Также были установлены срединные значения лазерной фотометрии при обострении увеита в зависимости от сопутствующего заболевания, которые представлены в таблице 15. И при определенных патологиях они были статистически значимы (таблица 16). Указанные данные помогли предположить причину воспалительного процесса.

Таблица 15 – Медианное значение лазерной фотометрии водянистой влаги при увеитах, ассоциированных с различными заболеваниями (n=133)

Сопутствующее заболевание	Количество пациентов (количество глаз)	Медиана результатов 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)
Саркоидоз	30 (60)	12,8 (7,1:24,4)
Болезнь Бехчета	8 (16)	14,1 (5,7:28,2)
Рассеянный склероз	4 (8)	15,7 (4,0:42,5)
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)

Таблица 16 – Статистически значимая разница между показателями лазерной фотометрии при увеитах различной этиологии, $p < 0,001$ ($n=169$)

Увеит, ассоциированный с различными заболеваниями	Саркоидоз	Постстрепто-кокковый	Мультифокальный хориоидит	ЮИА	Увеит Фукса	ПГХ
Мультифокальный хориоидит	0,40	0,0047	–	–	–	–
Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)	0,45	1,0	0,0023	–	–	–
Увеит Фукса	1,0	0,029	1,0	0,016	–	–
Ревматоидный артрит	1,0	1,0	0,0073	1,0	0,047	–
Birdshot	1,0	0,399	1,0	0,25	1,0	–
Перипапиллярная географическая хориопатия (ПГХ)	1,0	0,068	1,0	0,043	1,0	–
HLA-B27 с отеком ДЗН/МЗ	0,0023	1,0	0,000005	1,0	0,00069	0,014

Таким образом, показатель лазерной фотометрии точно отражает степень выраженности воспалительной реакции, как в переднем, так и в заднем отрезке глаза при передних и задних увеитах. Выполнение лазерной фотометрии в процессе обследования пациента выявили осложнения HLA-B27 ассоциированного иридоциклита и вовлечение второго глаза при заднем увеите до выполнения ангиографий. Срединные значения (медиана) методики способствовали дифференциальной диагностики среди множества сопутствующих увеиту заболеваний. Указанные результаты позволили вовремя назначить более адекватную терапию. Показатель лазерной фотометрии может позволить уменьшить частоту повторного выполнения флюоресцентной ангиографии при оценке воспалительного процесса в динамике.

3.1.2 Ангиография с индоцианином зеленым

Ангиография с индоцианином зеленым является методом обследования хориоидеи, а именно и хориокапиллярного слоя, и стромы. Необходимо отметить, что молекула индоцианина зеленого (ИЗ) кардинально отличается от молекулы флюоресцеина натрия (ФН). Во-первых, она имеет большую молекулярную массу (775 Да) по сравнению с флюоресцеином натрия (376 Да). Во-вторых, после внутривенного введения 98-99% молекул ИЗ связывается с крупными белками крови (глобулинами), в то время, как только 70-80% молекул ФН связывается с небольшими белками крови (альбуминами). Таким образом, формируется структура макромолекулы, которая не позволяет проникнуть через сосуды сетчатки (исключение составляет только очень значительное повреждение сосудистой стенки), но способствует медленной пенетрации через фенестры хориокапилляров и длительной элиминации [57]. В результате молекулы ИЗ заполняют все отделы собственно сосудистой оболочки и образуют равномерную фоновую флюоресценцию в промежуточную и позднюю фазы ангиографии. Изменения фоновой флюоресценции (гипо- или гиперфлюоресценция) и являются признаками воспалительного процесса в хориоидее. В-третьих, диапазон максимального возбуждения ИЗ находится в пределах 800 нм, а ФН – в пределах 485 нм. Таким образом, инфракрасный спектр активности ИЗ предоставляет возможность различить структуры хориоидеи через пигментный эпителий.

Процедуру ангиографии проводили совместно с ассистентом кафедры, к.м.н. П.А. Нечипоренко и начинали с внутривенного введения 25 мг индоцианина зеленого, растворенного в 5 мл воды для инъекций (0,5% раствор). Для исследования использовали сканирующий лазерный офтальмоскоп прибор HRA2 Heidelberg Engineering, Германия. Снимки выполняли по предложенной С.Р. Herbort методике [85]: первые – до трех минут от момента инъекции, вторые – в 12 ± 3 минуты и третьи – между 30 и 40 минутами. В каждый временной интервал проводили фотографирование заднего полюса и 360° периферии.

В ранней фазе ангиографии с ИЗ можно выявить отсроченное или неполное заполнение кровеносных сосудов собственно сосудистой оболочки и сетчатки, очаги отсутствия перфузии в хориокапиллярах, а также раннюю гиперфлюоресценцию крупных сосудов хориоидеи. В промежуточную и позднюю фазы возможно увидеть отсутствие перфузии в слое хориокапилляров, очаги поражения стромы собственно сосудистой оболочки, поражение непосредственно сосудов стромы хориоидеи, патологию диска зрительного нерва (после 15-ой минуты от начала ангиографии), хориоидальную неоваскуляризацию.

Во второй группе ангиография с ИЗ была оценена автором самостоятельно у 61 пациента (118 глаз) с диагнозом задний, промежуточный или панувеит неинфекционной этиологии и 5 пациентам с иридоциклитом.

Методика оценки ангиографии с двумя красителями осуществлялась по предложенной I. Tugal-Tutkun с соавторами в 2007 году [122]. Для оценки патологии на ангиограммах с ИЗ авторы выделили четыре основных признака: ранняя стромальная гиперфлюоресценция хориоидальных сосудов (0-5 минут), хориоидальный васкулит (10-20 минут), темные пятна и очаги (не включающие очаги хориоретинальной атрофии) и гиперфлюоресценция ДЗН (после 15 минут). Каждый из них оценивается в баллах в зависимости от степени выраженности и распространения на глазном дне (таблица 13).

Для характеристики патологических изменений на флюоресцентных ангиограммах авторы выделили девять признаков: гиперфлюоресценция ДЗН (5-10 минут), гиперфлюоресценция в области фовеолярного кольца (10 мин), просачивание красителя из крупных сосудов (5-10 минут), капиллярный ликедж (5-10 минут), ишемические зоны, неоваскуляризация ДЗН, неоваскуляризация другой локализации, просачивания по типу «pinpoint», прокрашивание ткани или субретинальное скопление жидкости. Каждому из признаков в зависимости от степени выраженности и распространения по главному дну соответствуют разные баллы (таблица 13).

В результате, любой из указанных признаков можно не только оценить количественно, но и сравнить между пациентами. По сумме баллов для одного глаза можно говорить о степени выраженности воспалительного процесса в конкретном случае.

По указанной системе автором самостоятельно были оценены ангиограммы у всех пациентов с задним, промежуточным или панuveитом: 61 (118 глаз) ангиограмма с ИЗ и 65 (128 глаз) – с ФН.

В случаях с передним увеитом ангиография с ИЗ проводили для дифференциальной диагностики увеита Фукса с увеитом инфекционной этиологии (туберкулез, сифилис, токсоплазмоз) и саркоидозом. На ангиограммах с ИЗ не было выявлено никаких изменений, что подтвердило диагноз увеита Фукса в сочетании с общеклиническим обследованием (таблица 17).

Таблица 17 – Изменения на ангиограммах с ИЗ при увеитах различной локализации (n=123)

Признаки ангиографии с ИЗ	Локализация увеита (количество глаз)		
	увеит Фукса (5)	промежуточный (6)	задний и панuveит (112)
Гиперфлюоресценция ДЗН	0	0	28 (25%)
Ранняя стромальная гиперфлюоресценция сосудов	0	0	12 (10,7%)
Хориоидальный васкулит	0	0	66 (58,9%)
Гипофлюоресцентные (темные) пятна	0	0	24 (21,4%)
Очаги отсутствия хориокапиллярной перфузии	0	0	10 (8,9%)

У троих пациентов с промежуточным увеитом не было выявлено ни поражения стромы хориоидеи, ни хориокапиллярного слоя (таблица 17). Полученные данные помогли установить диагноз промежуточного увеита.

У пациентов с задним и панuveитом были выявлены изменения стромы хориоидеи, или хориокапиллярного слоя, или их сочетание в зависимости от причины возникновения увеита (таблица 17). Таким образом, методика определила локализацию воспалительного процесса у 85,6% пациентов.

Поражение стромы хориоидеи заключается в образовании воспалительных очагов, в большинстве случаев гранулем, и повреждении сосудистой стенки, приводящее к пропотеванию красителя. Указанные процессы проявляются такими ангиографическими признаками, как ранняя стромальная гиперфлюоресценция сосудов, ступенчатость контуров крупных сосудов хориоидеи и темные пятна, иногда в сочетании с гиперфлюоресцентными точками. Указанные изменения наблюдали без ассоциации с вовлечением хориокапиллярного слоя у 51 пациента, и у 11 из них было выявлено одностороннее поражение стромы хориоидеи.

Поражение сосудов стромы хориоидеи проявляются в виде ступенчатости их контура и выявляются в промежуточную фазу ангиографии (рисунок 9). При более выраженном воспалении стенка сосудов становится едва различимой вплоть до полного отсутствия сосудистого рисунка из-за диффузной гиперфлюоресценции. Также по данным литературы [82] при значительно выраженном воспалительном процессе в раннюю фазу ангиографии от 0 до 5 минут можно увидеть гиперфлюоресценцию коротких участков сосудов стромы (рисунок 10). Так называемая «ранняя стромальная гиперфлюоресценция» сосудов хориоидеи является результатом нарушения проницаемости ее стенки.

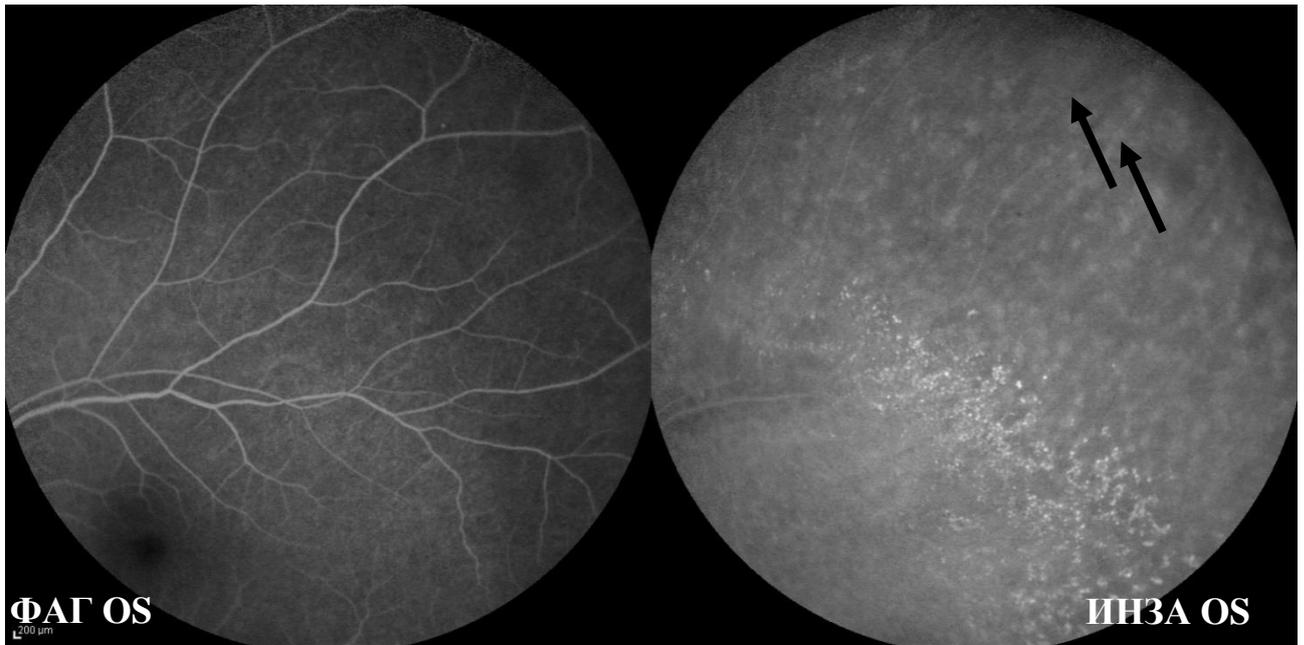


Рисунок 9 – Стромальный хориоидальный васкулит (указаны стрелками).



Рисунок 10 – Ранняя стромальная гиперфлюоресценция сосудов хориоидеи (указаны стрелками), 1 мин 21 сек.

Воспалительные очаги стромы хориоидеи появляются на ангиограммах в промежуточную и позднюю фазы в виде гипофлюоресцентных круглых пятен (темные пятна) на фоне нормальной флюоресценции (рисунок 11).

Они равномерно распределены по главному дну без тенденции к слиянию. Темные пятна могут остаться гипофлюоресцентными до поздней фазы ангиографии, и в этом случае данные воспалительные фокусы являются очагами, занимающими всю строму хориоидеи, что не позволяет красителю проникнуть в эту зону и наиболее вероятно являются гранулемами стромы. В других случаях данные пятна могут стать частично гиперфлюоресцентными, что обусловлено тем, что очаг не занимает всю строму хориоидеи и краситель частично проникает в очаг и накапливается. В некоторых случаях они сочетаются с гиперфлюоресцентными точками, очагами воспаления, которые накопили ИЗ.

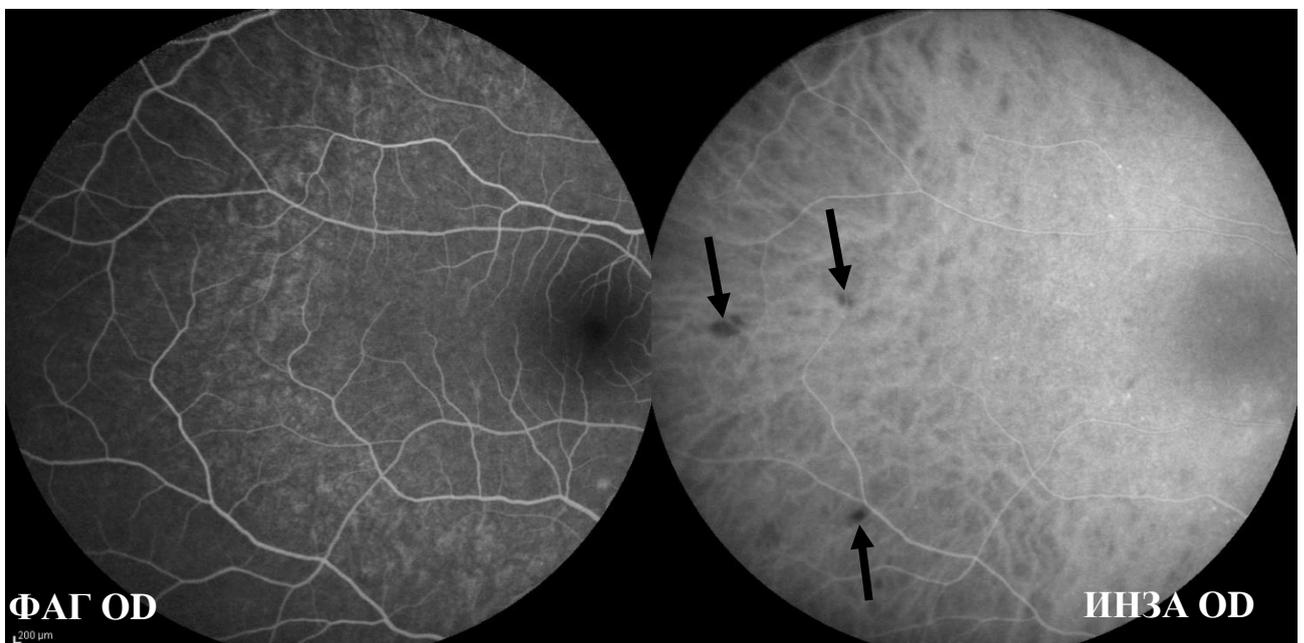


Рисунок 11 – Гипофлюоресцентные круглые пятна (темные пятна) на фоне нормальной флюоресценции (указаны стрелками).

В нашем исследовании ранняя стромальная гиперфлюоресценция встречалась редко, в 10,7% случаев (таблица 18). И наблюдалась у трех пациентов (6 глаз) с увеитом саркоидозной этиологии, у одного пациента (на одном глазу) с Birdshot ретинохориоидитом, у одного пациента с увеитом Бехчета (на одном глазу), у одного пациента (на одном глазу) с увеитом, ассоциированным с серонегативным спондилитом и у двух пациентов (3 глаза) с увеитом неясной

этиологии. Однако взаимосвязи с активностью воспалительного процесса выявлено не было: у всех пациентов установлена умеренно выраженная активность воспалительного процесса ($13,7 \pm 16,8$ ф/мс).

Хориоидальный васкулит (или ступенчатость контуров сосудов) был выявлен у 15 человек (27 глаз) с увеитом саркоидозной этиологии, у шести пациентов с болезнью Бехчета (9 глаз), у двух пациентов с увеитом постстрептококковой этиологии (4 глаза), у трех пациентов с ретинохориоидитом Birdshot (6 глаз), у одного пациента с болезнью Фогта-Коянаги-Харада (1 глаз), у одного пациентов с увеитом, ассоциированным с серонегативным спондилоартритом (1 глаз), у одного пациента с мультифокальным хориоидитом и панувеитом (2 глаза) и у 11 пациентов (16 глаз) с увеитом неясной этиологии (таблица 18).

Хориоидальный васкулит встречался в 70% случаев увеита саркоидозной этиологии, у всех трех пациентов с ретинохориоидитом Birdshot, у всех шести пациентов с болезнью Бехчета и у всех двух пациентов с увеитом постстрептококковой этиологии.

У больных с увеитом неясной этиологии хориоидальный васкулит обуславливал более выраженный воспалительный процесс по сравнению с пациентами без его признаков. Среднее значение показателя лазерной фотометрии при наличии хориоидального васкулита составило $24,1 \pm 17,5$ ф/мс, а без него $8,9 \pm 3,8$ ф/мс. В одном случае увеита, ассоциированного с серонегативным спондилоартритом, хориоидальный васкулит был выявлен на глазу со значительно более выраженным воспалительным процессом ($243,3$ ф/мс по сравнению с $39,6$ ф/мс). У больных с увеитом саркоидозной этиологии значение лазерной фотометрии также были выше в случае выявления хориоидального васкулита ($15,3 \pm 14,1$ ф/мс) по сравнению с его отсутствием ($12,5 \pm 11,5$ ф/мс).

Другим симптомом поражения стромы хориоидеи являются гипофлюоресцентные (темные) пятна. Данные изменения встречались реже, у 21,4% больных (таблица 18). И были выявлены у 7 пациентов (13 глаз) с увеитом

саркоидозной этиологии, у трех больных с ретинохориоидитом Birdshot (6 глаз), у одного с болезнью Фогта-Коянаги-Харада (1 глаз), у двух (3 глаза) с увеитом неясной этиологией. Темные пятна были выявлены и у одного пациента с болезнью Бехчета на одном глазу. По данным литературы, такие изменения очень редкие, чаще при увеите Бехчета темные пятна не выявляются. Данные изменения могли быть обусловлены длительно текущем воспалительным процессом без лечения, а в дальнейшем перешли в пигментные изменения на глазном дне, что никогда не происходит с темными пятнами, выявляемыми при саркоидозе или ретинохориоидите Birdshot.

Таблица 18 – Изменения на ангиограммах с ИЗ при увеитах, ассоциированных с различными заболеваниями (n=71)

Признаки 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	0	0	0	1	5

Темные пятна были выявлены в 27,5% случаев увеита саркоидозной этиологии, а также у всех пациентов с ретинохориоидитом Birdshot и у одного пациента с болезнью Фогта-Коянаги-Харада. Таким образом, темные пятна в 83,3% случаев были признаком гранулематозного поражения стромы хориоидеи.

Выявление стромального васкулита и темных пятен во всех случаях говорили об активном повреждении стромы хориоидеи и требовало назначения терапии. Сочетание указанных признаков позволило в некоторых случаях предположить, а в других случаях подтвердить сопутствующее увеиту заболевание у 80,2% больных, что в дальнейшем было доказано клинико-инструментальным обследованием.

Гиперфлюоресценция ДЗН (таблица 18, рисунок 12) была выявлена в 25% случаев (28 глаз): у 7 пациентов с саркоидозом (12 глаз), у трех – с болезнью Бехчета (6 глаз), у двух – с постстрептококковым увеитом (2 глаза), у одного больного с ретинохориоидитом Birdshot (1 глаз) и у одного с болезнью Фогта-Коянаги-Харада (1 глаз) и у четырех пациентов с увеитом неясной этиологии (6 глаз).

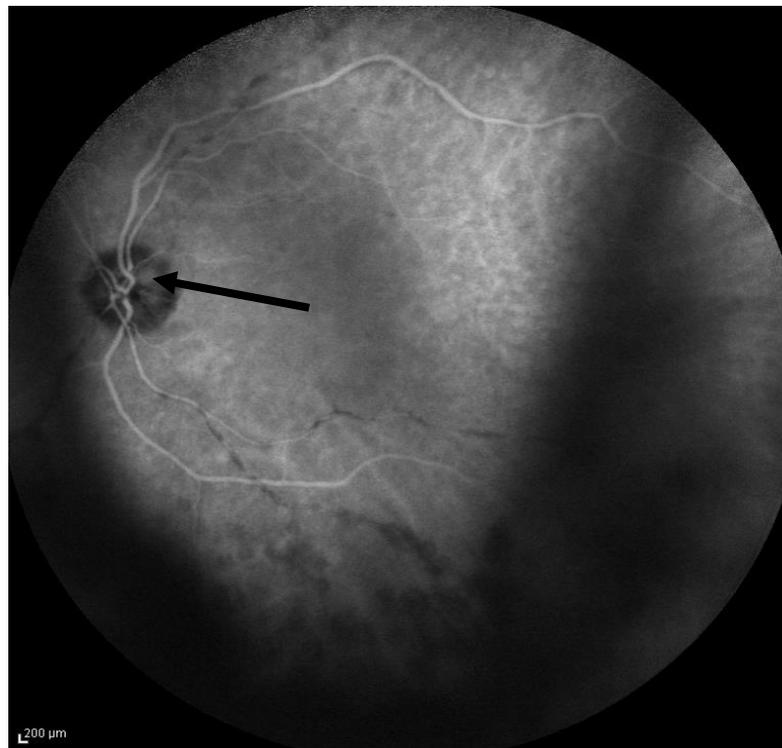


Рисунок 12 – Гиперфлюоресценция ДЗН при ангиографии с ИЗ (указана стрелкой).

Сочетание поражения стромы хориоидеи и ДЗН наблюдалось в 71,4% случаев (20 глаз). Изолированная слабая гиперфлюоресценция ДЗН была выявлена у 4 пациентов (8 глаз): у двух больных с увеитом саркоидозной этиологии (4 глаза), у одного с увеитом при болезни Бехчета (2 глаз) и в одном случае идиопатического увеита (2 глаза).

По данным литературы, гиперфлюоресценция ДЗН при ангиографии с ИЗ должна быть ассоциирована с очень выраженным воспалением. По нашим данным, средний показатель лазерной фотометрии у пациентов с сочетанием поражения ДЗН и хориоидеи составил $28,7 \pm 23,8$ ф/мс, а при изолированной гиперфлюоресценции ДЗН без признаков стромального хориоидита $22,1 \pm 41,3$. Таким образом, наблюдается тенденция к более выраженному воспалительному процессу при выявлении гиперфлюоресценции ДЗН на ангиограммах с ИЗ, однако, по нашим данным, это не является признаком очень значительного воспаления структур глаза.

Воспалительный процесс в хориокапиллярном слое приводит к гипоперфузии или полному отсутствию кровообращения вследствие закупорки просвета хориокапилляров. В этом случае на ангиограммах с ИЗ на фоне нормальной гиперфлюоресценции глазного дна становятся видны гипоперфузационные очаги (темные очаги) неправильной или географической формы различных размеров. Они нерегулярно расположены по глазному дну и могут иметь тенденцию к слиянию, по размеру они более крупные, чем темные пятна.

Отсутствие перфузии в хориокапиллярном слое было выявлено у 7 пациентов (11,5% больных, 10 глаз): у трех (5 глаз) с мультифокальным хориоидитом (рисунок 13), у двух (3 глаза) с мультифокальным хориоидитом и панувеитом, у одного (один глаз) с увеитом постстрептококковой этиологии и у одного (один глаз) с увеитом неясной этиологии (таблица 5).

У трех больных очаги отсутствия перфузии в хориокапиллярном слое сочетались с поражением сосудов стромы хориоидеи: у одного пациента (один глаз) с увеитом постстрептококковой этиологии и у двух (три глаза)

с мультифокальным хориоидитом и панuveитом. У данных больных также наблюдалось и значительное поражение сетчатки, в отличие от других пациентов, где не было данного сочетания. Выявленное сочетание изменений на ангиограммах с ИЗ позволило предположить диагноз. В дальнейшем проведенное клинико-инструментальное обследование его подтвердило. У больного с постстрептококковым увеитом данные изменения могли быть обусловлены длительно текущим тяжелым увеитом и вероятно являлись вторичным поражением хориокапиллярного слоя.

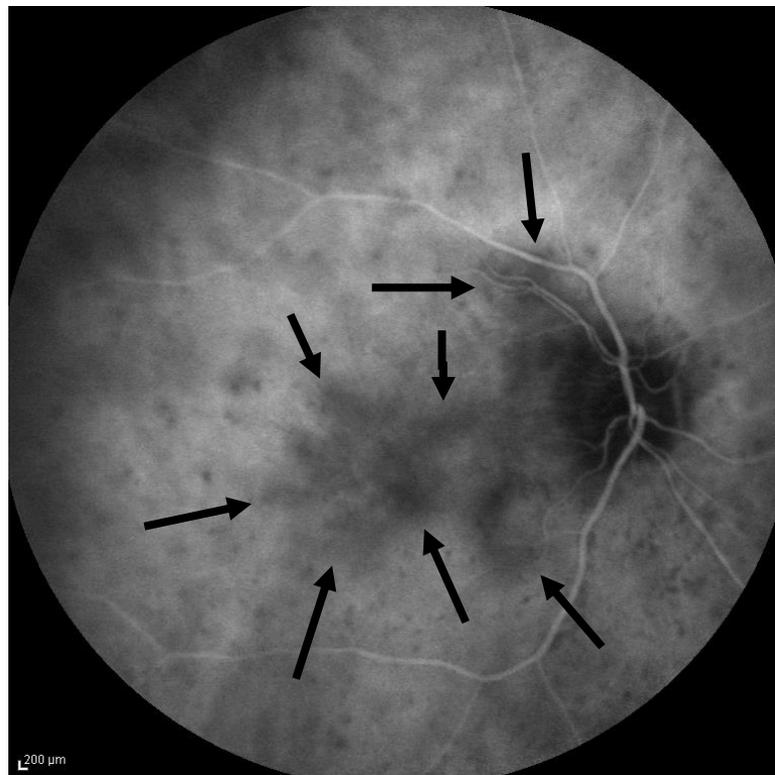


Рисунок 13 – Гипофлюоресцентные очаги, обозначающие отсутствие перфузии в хориокапиллярном слое (указаны стрелками).

Необходимо отметить, что при поражении хориокапиллярного слоя вовлечения ДЗН в воспалительный процесс не наблюдалось.

Выявление темных очагов в 80% случаев позволило предположить диагноз. Во всех случаях указанные изменения говорили об активности воспалительного процесса и влияли на тактику ведения пациента.

Выявление очагов хориоретинальной атрофии у пациентов с острой задней мультифокальной плакоидной пигментной эпителиопатией и с серпигиозным хориоидитом помогли подтвердить диагноз, а также показать отсутствие новых очагов или распространения старых, что повлияло на тактику ведения пациентов.

Таким образом, ангиография с ИЗ наглядно показала локализацию воспалительного процесса: у 51 больного (91 глаз, 77,1%) выявлено поражение стромы, у четырех (6 глаз, 5,1%) – хориокапиллярного слоя и сочетание этих изменений наблюдалось у 3 пациентов (4 глаза, 3,4%), что позволило дифференцировать поражение стромы хориоидеи и хориокапиллярного слоя.

Также методика позволила выявить признаки гранулематозного воспаления у 17,9% пациентов и предположить диагноз у 80-80,2% больных, что в дальнейшем подтвердилось общеклиническим обследованием. Такие признаки, как гиперфлюоресценция ДЗН, хориоидальный васкулит, темные пятна или темные очаги, во всех случаях говорили об активности воспалительного процесса и влияли на тактику ведения пациента.

3.1.3 Комбинированная ангиография и система её оценки

Ангиографию с двумя красителями (комбинированная ангиография) проводили совместно с ассистентом кафедры, к.м.н. П.А. Нечипоренко и начинали с внутривенного введения 25 мг индоцианина зеленого (ИЗ) и 2,5 мл 10% раствора флюоресцеина натрия (ФН). Техника выполнения ангиографии описана С.Р. Herbort с соавторами [122]. Соответственно данной методике рекомендовано выполнять панорамные снимки на 5-8 минутах для флюоресцентной ангиографии и с 8 по 12 и далее с 28 по 35 минуты для ангиографии с ИЗ. Однако в условиях амбулаторного приема такая методика будет длительной и сложной. Изменения на флюоресцентной ангиографии проявляются максимально к 10 минуте. Обычное сочетание методик двух

ангиографий приводит к потере важных признаков воспалительного процесса. Во-первых, при фотографировании на первых минутах может быть потерян период хориоидальной вспышки при ФАГ. Во-вторых, в течение первых 3-5 минут проявляются ранняя стромальная гиперфлюоресценция сосудов хориоидеи и начальные изменения сосудов сетчатки и ДЗН. В-третьих, именно к 8-10 минуте развиваются максимальные изменения макулярной зоны, ДЗН и сосудов сетчатки, а также признаки стромального хориоидита, которые проявляются в значительной степени с 10 по 17-20 минуту. В более поздний период важно выявить изменения на снимках с ИЗ к 30 минуте, где в большей степени проявятся изменения в хориокапиллярном слое и строме хориоидеи.

В связи с указанными особенностями мы предлагаем следующую схему выполнения ангиографии с двумя красителями: первая серия снимков должна проводиться с первых 10-15 секунд до 3-5 минут, вторую серию снимков необходимо выполнить с 10 минуты до 15-18 и третью – с 30 до 35-40 минуты. Выполняя данные требования, мы получали снимки, отражающие как раннюю хориоидальную вспышку, раннюю стромальную гиперфлюоресценцию сосудов хориоидеи, так и признаки стромального хориоидита на ангиограммах с ИЗ, четко оценивали гиперфлюоресценцию ДЗН, макулярной зоны и капиллярное просачивание на ангиограммах с ФН. Выполнение снимков в позднюю фазу (с 30 по 35-40 мин) полноценно раскрывало состояние стромы хориоидеи и хориокапиллярного слоя.

Комбинированная ангиография имеет ряд преимуществ перед выполнением ангиографии с одним красителем и даже перед выполнением ангиографий с ФН и ИЗ, разведенных во времени. Во-первых, ангиография с ФН представляет информацию о состоянии сетчатки и только частично о хориоидее, а ангиография с ИЗ совсем не отражает степень поражения сетчатки. Сочетание этих методик дает возможность полноценно одновременно оценить состояние патологического очага при воспалительном процессе.

Ангиография с двумя красителями была выполнена во второй группе 55 больным (109 глаз), 8 пациентам (13 глаз) ангиографии были разделены во

времени. В связи с этим у всех восьми пациентов возникли сложности с интерпретацией полученных данных на ангиограммах с ИЗ. Одновременное выполнение ангиографии с двумя красителями дает возможность оценить одни и те же структуры на разных снимках. Например, темные пятна при ангиографии с ИЗ выглядят, как округлые гипофлуоресцентные пятна, как и очаги атрофии хориоретинального слоя. И только отсутствие признаков поражения в этой же области на ангиограмме с ФН дает возможность заключить о том, что это фокусы воспалительного процесса в строме, то есть темные пятна (рисунок 14).

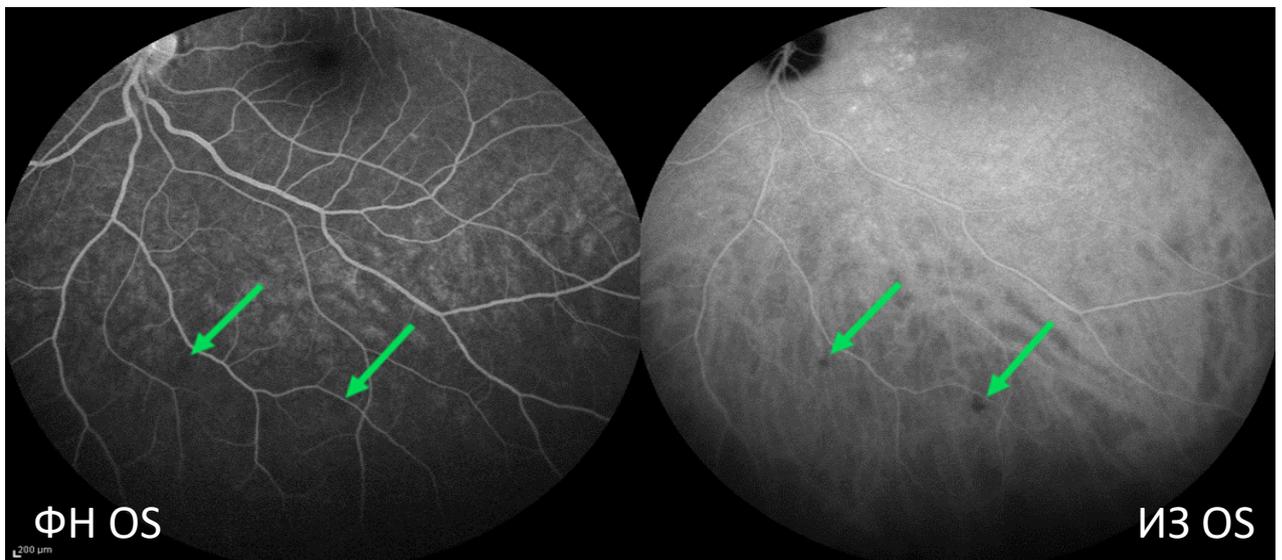


Рисунок 14 – Снимок ангиографии с двумя красителями, показывающий темные пятна на снимке с ИЗ, не выявляемые на снимке с ФН.

Сравнение очагов отсутствия перфузии в хориокапиллярном слое при ангиографии с ИЗ с изменениями в этой же области на ангиограмме с ФН дает возможность сделать заключение о распространении воспалительного процесса или появлении новых повреждений (рисунок 15). Для правильной трактовки результатов ангиографии с ИЗ необходимо сравнение результатов с флуоресцентными снимками в этой же области, что возможно добиться только при выполнении снимка сразу в двух режимах.

Комбинированная ангиография позволила выявить скрытое поражение хориоидеи (то есть не выявляемое при флуоресцентной ангиографии и при

офтальмоскопии) у 13 человек (16 глаз), 13,6% случаев. Это не только помогло поставить диагноз, но и определило тактику терапии.

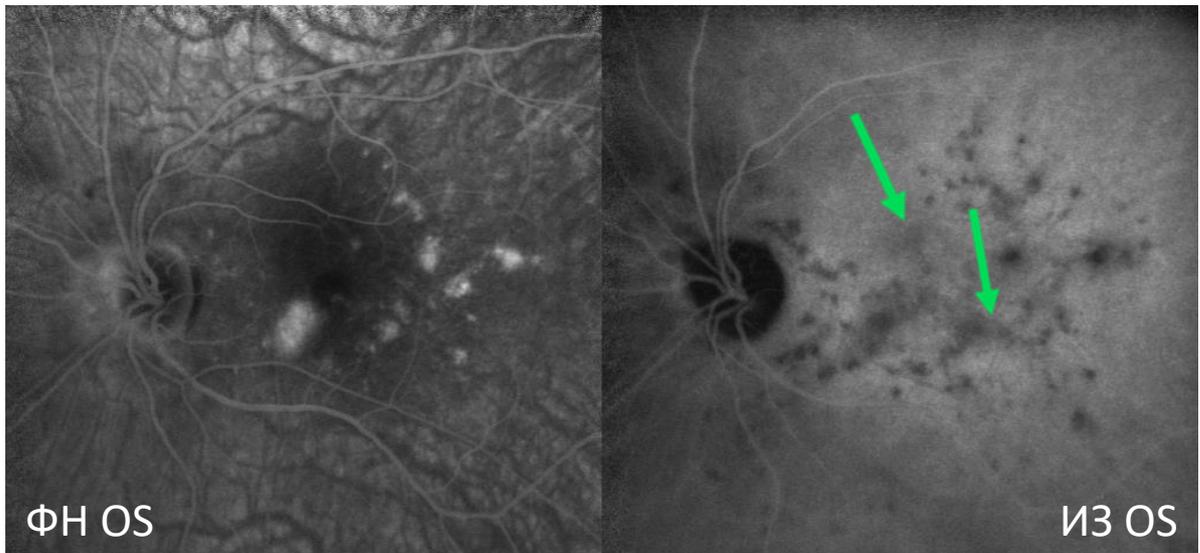


Рисунок 15 – Ангиографическая картина глазного дна, выявляющая темные очаги на снимке с ИЗ, не соответствующие гиперфлюоресцентным очагам на снимке с ФН.

При флюоресцентной ангиографии поражение ДЗН встречалось чаще, чем при ангиографии с ИЗ: 0 баллов выявлено только у 49 глаз (38,3%). Умеренная гиперфлюоресценция встречалась в 22,7% случаев (29 глаз), более выраженная гиперфлюоресценция в 2 бала встречалась в 29,7% случаев (38 глаз) и в 9,4% она сочеталась со значительно ступшеванными границами (12 глаз).

При ангиографии с ИЗ выявлена гиперфлюоресценция ДЗН в 0 баллов у 90 глаз (76,3%), в 1 балл у 25 глаз (21,2%) и в 3 балла у трех глаз (2,5%). Показатель ранней стромальной гиперфлюоресценции соответствовал 0 баллам у 106 глаз (89,8%), 1 баллу у 9 глаз (7,6%), 2 баллам у 2 глаз (1,7%) и 3 баллам у одного глаза (0,9%). Показатель хориоидального васкулита варьировал от 0 до 4: 0 баллов у 51 глаз (43,2%), 1 бал у 38 глаз (32,2%), 2 балла у 5 глаз (4,2%), 3 балла у 23 глаз (19,5%), 4 балла в одном случае (0,9%). Наибольшей вариацией отличился балл темных пятен: встречались 1, 1,5, 2, 3, 3,5, 4, 5, 6, 6,5, 7 и 8. Отсутствие хориокапиллярной перфузии было выражено умеренно: 1 и 2 балла

встречались чаще (6 глаз), чем более высокие баллы (единичные случаи баллов 4 и 8, 2 случая балла 5).

Наиболее выраженный хориоидальный васкулит (3 и 4 балла) наблюдали при увеите саркоидозной этиологии у 8 больных (20% среди всех увеитов саркоидозной этиологии), в 2 случаях ретинохориоидита Birdshot (33%), у 4 пациентов при увеите Бехчета (33%), у трех - при мультифокальном хориоидите с панувеитом (25% случаев среди всех случаев мультифокального хориоидита) и в 7 случаях увеита неясной этиологии (24,1%).

Наибольшее количество темных пятен встречалось при ретинохориоидите Birdshot (7 баллов (2 глаза) и 8 баллов (4 глаза)) и при болезни Фогта-Коянаги-Харада (6 баллов, 1 глаз). Значительно меньше их было выявлено при саркоидозе (5 и 6,5 баллов по одному случаю, от 3 до 4 баллов в 5 случаях и от 1 до 2 баллов в 6 случаях). Таким образом, показано большее поражение стромы хориоидеи при ретинохориоидите Birdshot и болезни Фогта-Коянаги-Харада, чем при саркоидозном увеите.

В результате применения данной системы получили количественный и более объективный результат ангиографий и предоставилась возможность математической и статистической оценки. Так, например, была выявлена корреляция ангиографий с показателем лазерной фотометрии.

3.2 Роль уточняющих лабораторных и инструментальных методов общеклинического обследования для выявления этиологии увеитов

3.2.1 Оценка значимости общепринятого комплекса лабораторных и инструментальных методов обследования

Всем пациентам первой группы выполняли общепринятые методики, описанные в разделе «Материалы и методы». На основании полученных данных,

в общей структуре всех госпитализированных больных наиболее распространенным был посттравматический увеит (6,8%) и увеит на фоне очагов хронической инфекции (одонтогенных или риносинусогенных) – 6,3% случаев (рисунок 16). Самым 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%). Таким образом, инфекционная этиология увеита была доказана у 9,4% пациентов.

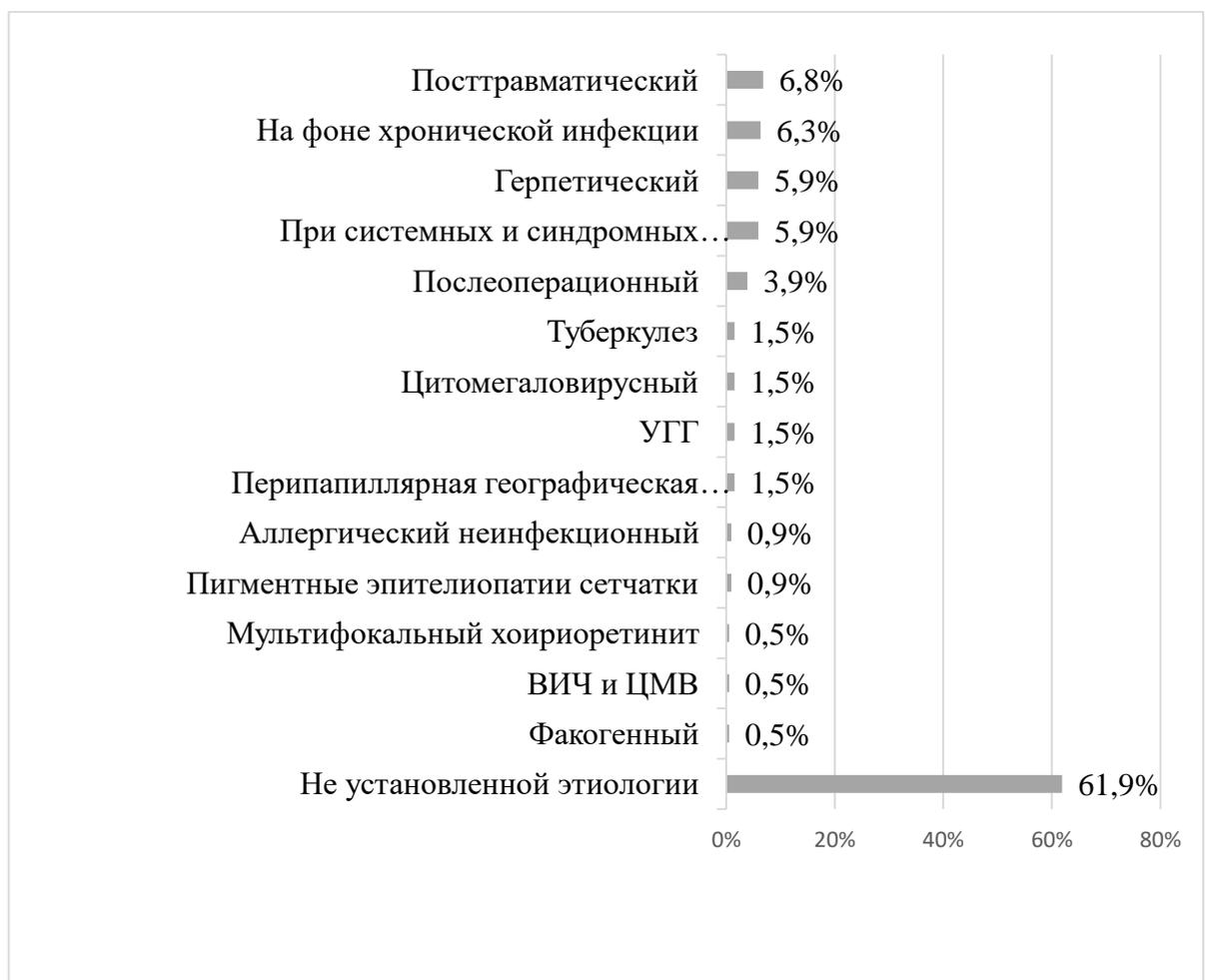


Рисунок 16 – Распределение увеитов по этиологии и сопутствующему заболеванию в первой группе (% от общего количества, n=205).

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 показана ассоциация с такими заболеваниями как ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, хронический неспецифический полиартрит, болезнь Бехчета и саркоидоз. Остальные системные и синдромные заболевания выявлены не были.

В 3,9% случаев был установлен послеоперационный увеит. Более редко были выявлены такие патологии, как УГГ синдром (1,5%), перипапиллярная географическая хориопатия (1,5%), аллергический неинфекционный увеит (0,98%), пигментные эпителиопатии сетчатки (0,9%). В единичных случаях встречался факогенный увеит (0,5%) и мультифокальный хориоидит (0,5%). Этиология увеита или сопутствующее увеиту заболевание не были установлены в 61,9% случаев.

Таким образом, общепринятое офтальмологическое и клинико-инструментальное обследование пациента с диагнозом увеит позволило выявить этиологию или сопутствующее увеиту заболевание в 38,1% случаев.

3.2.2 Клиническая значимость уточняющих лабораторных и инструментальных методов обследования

Всем пациентам второй группы проводили расширенное обследование, описанное в разделе «Материалы и методы».

3.2.2.1 Анализ крови на количество ангиотензинпревращающего фермента

В данную статистическую обработку вошло всего 87 пациентов, которые были разделены на две группы. Анализ крови был проведен в лабораториях

города. Первую группу составили пациенты (31 пациент) с симптомами негранулематозного воспаления: пылевидные преципитаты, гипопион, отсутствие темных пятен при ангиографии с индоцианином зеленым, отсутствие монетовидных очагов хориоретинальной атрофии, которые могут быть последствием гранулематозного воспаления. Во вторую были включены больные с симптомами гранулематозного воспаления (56 человек): гранулематозные преципитаты (преципитаты крупнее пыли), узелки Кеппе и Бусакка, темные пятна, выявленные при ангиографии с ИЗ, соответствующие гранулемам хориоидеи.

Каждую группу подвергли корреляционному анализу с количеством ангиотензинпревращающего (АПФ), выраженным в единицах АПФ (АСЕ unit). Для статистической обработки были применены метод непараметрического анализа и тест Манна-Уитни. Среднее значение АПФ для первой группы составило $39,52 \pm 2,06$, а для второй группы $61,28 \pm 3,61$ (таблица 19). Группы статистически значимо различались ($p=0,000073$, критерий Манна-Уитни). Интересно отметить, что даже пограничные значения уровня АПФ (от 50 до 70 АСЕ unit) стали признаком гранулематозного воспаления.

Таблица 19 – Среднее и срединное значение АПФ при негранулематозном и гранулематозном увеитах (n=87)

Тип увеита	Значение АПФ (АСЕ unit)				
	М	Кол-во	Q25	Me	Q75
Негранулематозный	39,52	31	29,6	40,3	48,7
Гранулематозный	61,28	56	41,2	54,8	76,3

При статистической обработке полученных результатов анализов было установлено, что уровень ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) тесно связан с симптомами, характерными для гранулематозного увеита (рисунок 17).

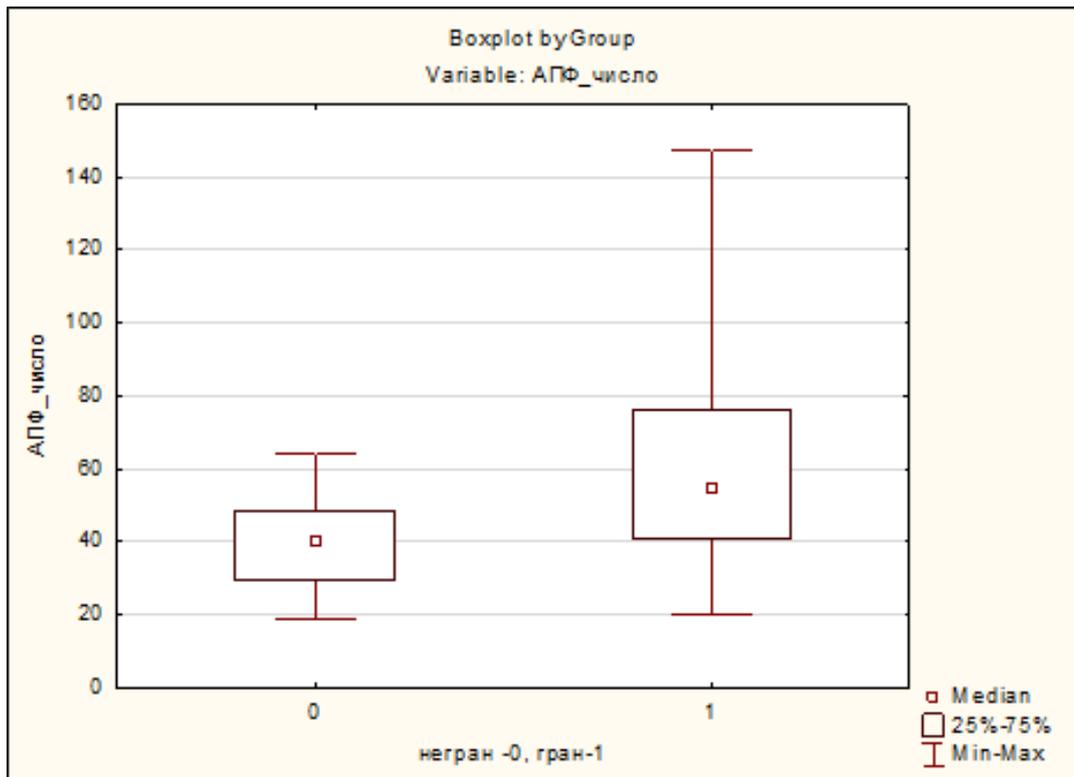


Рисунок 17 – Различие по уровню АПФ в крови при гранулематозном (1, N=56 человек) и негранулематозном (0, N=31 человек) увеите.

В процессе статистической обработки была также рассмотрена взаимосвязь уровня АПФ с установленной этиологией увеита или выявленным сопутствующим ему заболеванием. В этот анализ было включено 95 пациентов с установленным диагнозом. Для статистической обработки применялись методики непараметрического анализа и критерий Красскела-Уоллиса. Статистически значимое повышение уровня АПФ наблюдалось при саркоидозе по сравнению с другими этиологическими факторами или сопутствующими заболеваниями, такими как идиопатический увеит, серонегативный спондилоартрит, увеит Фукса, мультифокальный хориоидит (таблица 20). Исключение составила герпетическая этиология воспалительного процесса, при которой уровень АПФ также был повышенным, однако не в такой степени, как при саркоидозе (таблица 21) и ретинохориоидите Birdshot, при котором АПФ был 75,4 ACE unit. При герпетической этиологии он составил 44,7 (41,0;52,2), а при саркоидозе 81,75 (72,5;96,4).

Таблица 20 – Значения вероятности (p) при сравнении увеитов различной этиологии и разных сопутствующих увеиту заболеваний по уровню АПФ (n=95)

Этиология и сопутствующее увеиту заболевание	Идиопатический	Герпетический	Серонегативный спондилоартрит	Увеит Фукса	Мультифокальный хориоидит
Саркоидоз	0,000005	0,091	0,045	0,003	0,04

Таблица 21 – Срединное значение (медиана) АПФ при увеитах различной этиологии и разных сопутствующих увеиту заболеваниях (n=87)

Диагноз	Кол-во	АПФ (ACE Unit)		
		Q25 верхний квартиль	Me (медиана)	Q75 нижний квартиль
HLA-B27	3	28,300	47,200	51,100
Саркоидоз	22	72,500	81,750	96,400
Идиопатический	28	37,450	43,250	51,000
Болезнь Бехчета	3	32,900	36,800	46,100
Рассеянный склероз	2	27,000	38,600	50,200
Герпетический	5	41,000	44,700	52,200
Парспланит	2	30,200	41,150	52,100
Токсоплазмоз	2	24,000	31,050	38,100
Серонегативный спондилоартрит	5	40,300	43,800	54,500
Увеит Фукса	6	25,500	42,350	45,500
Ювенильный идиопатический артрит	1	66,400	66,400	66,400
Постстрептококковый	1	28,500	28,500	28,500

Продолжение таблицы 21

Диагноз	Кол-во	АПФ (АСЕ Unit)		
		Q25 верхний квартиль	Me (медиана)	Q75 нижний квартиль
Birdshot ретинохориоидит	1	75,400	75,400	75,400
Мультифокальный хориоидит	4	24,300	38,500	53,800
Сифилис	1	30,800	30,800	30,800
Болезнь Фогта-Коянаги- Харада	1	41,300	41,300	41,300

Из таблицы 21 также видно, что уровень АПФ значимо ниже и при других этиологических факторах или сопутствующих заболеваниях, однако учитывая не большое количество пациентов статистически значимую разницу выявить не предоставляется возможным.

Среди пациентов с диагнозом саркоидозного увеита только у 75% больных АПФ был выше нормы. У 12,5% значение было пограничным (от 50 до 70 АСЕ 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 характера воспаления и выявления саркоидоза как сопутствующего увеиту заболевания.

3.2.2.2 Анализ крови на наличие антигена HLA-B27

и магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошного сочленения

Анализ крови на наличие антигена HLA-B27 был положительным в 45 случаях (выполнены в лабораториях города): у 21 больного с HLA-B27

ассоциированным увеитом, у 95,2% пациентов с увеитом, ассоциированным с серонегативным спондилоартритом или болезнью Бехтерева, у 13,3% пациентов с идиопатическим увеитом. Наличие данного антигена встречалось в единичных случаях у пациентов с увеитом другой этиологии, например, при саркоидозе (1 пациент), при токсоплазмозе (1 пациент), однако, учитывая клиническую картину и данные общеклинического обследования, был верифицирован другой диагноз. При сравнении по наличию антигена HLA-B27 увеитов, ассоциированных с серонегативным спондилоартритом или болезнью Бехтерева, с диагнозом идиопатического увеита (таблица 22) вероятность ошибки составила $p < 0,0001$.

Таблица 22 – Сравнение пациентов с различной этиологией увеита по наличию антигена HLA-B27 (n=36)

Диагноз	Антиген HLA-B27	Антиген HLA-B27
	не выявлен	выявлен
Идиопатический увеит	13	2
Проценты	86,67%	13,33%
Увеит, ассоциированный с серонегативным спондилоартритом или болезнью Бехтерева	1	20
Проценты	4,76%	95,24%

В 84,2% случаев при HLA-B27 ассоциированном увеите и увеите, ассоциированном с серонегативным спондилоартритом или болезнью Бехтерева, были выявлены пылевидные преципитаты, а у 15,8 % пациентов пылевидные преципитаты наблюдались в очень большом количестве, поэтому в виде исключения они собирались в точки.

Таким образом, выявление антигена HLA-B27 в крови в сочетании с характерными симптомами острого переднего негранулематозного увеита дают

возможность с точностью верифицировать диагноз. Однако у 4,76% пациентов антиген HLA-B27 был отрицательным, в то время как по МРТ крестцово-подвздошного сочленения были выявлены признаки сакроилеита. В связи с указанными особенностями, при картине острого (или рецидивирующего) одностороннего негранулематозного увеита следует рекомендовать обязательно выполнять анализ крови на наличие антигена HLA-B27, и сочетать его с назначением МРТ крестцово-подвздошного сочленения (режим STIR T1).

3.2.2.3 Анализ крови на иммуноглобулины М и G методом иммуноферментного анализа количественно

Если рассмотреть обследование пациентов на количество иммуноглобулинов G к Herpes Simplex 1/2, Varicella Zoster и цитомегаловирусу, то при статистической обработке значимых различий при разных этиологических факторах и сопутствующих увеиту заболеваний выявлено не было. Результаты статистической обработки с помощью критерия согласия Пирсона или критерия Краскела-Уоллиса представлены на рисунке 18 по Herpes Simplex 1/2, на рисунке 19 по Varicella Zoster и на рисунке 20 по цитомегаловирусу. Иммуноглобулины М всегда были отрицательными у всех пациентов. Единственный положительный результат оказался ложным и при повторении исследования стал отрицательным. При оценке результатов необходимо помнить, что при саркоидозе количество иммуноглобулинов G также увеличивается, что обусловлено развитием гранулематозного воспаления. Возможно, необходимо большее количество наблюдений для создания рекомендаций по данному разделу.

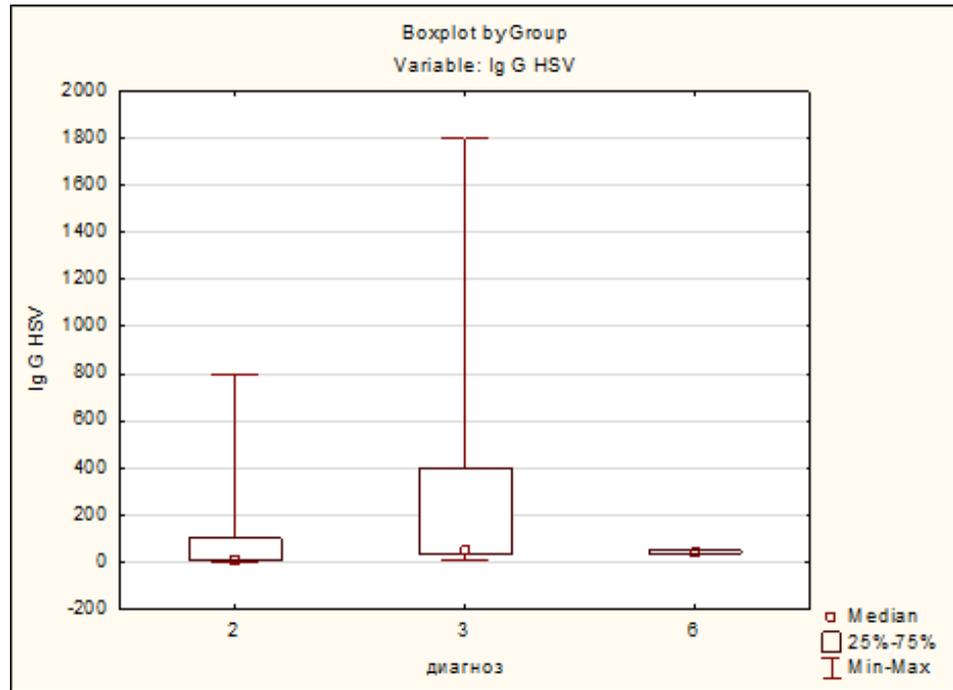


Рисунок 18 – Среднее количество иммуноглобулинов G к Herpes Simplex $\frac{1}{2}$ при увеите саркоидозной (2 пациента) этиологии, идиопатическом (3 пациента) и увеите герпетической этиологии (6 пациентов).

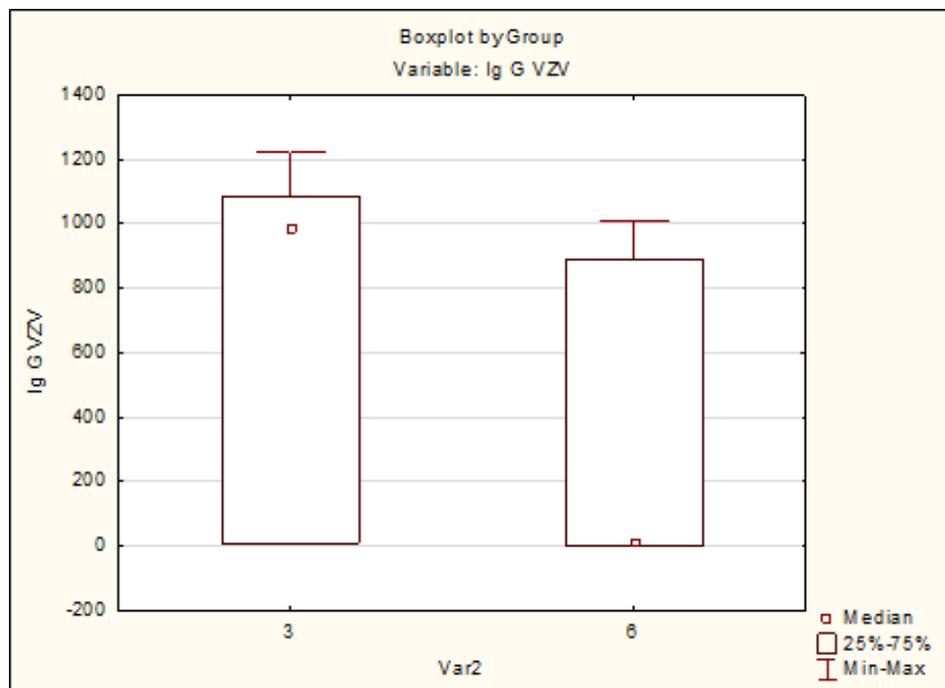


Рисунок 19 – Среднее количество иммуноглобулинов G к Varicella Zoster при идиопатическом (3 больных) увеите и увеите герпетической этиологии (6 больных).

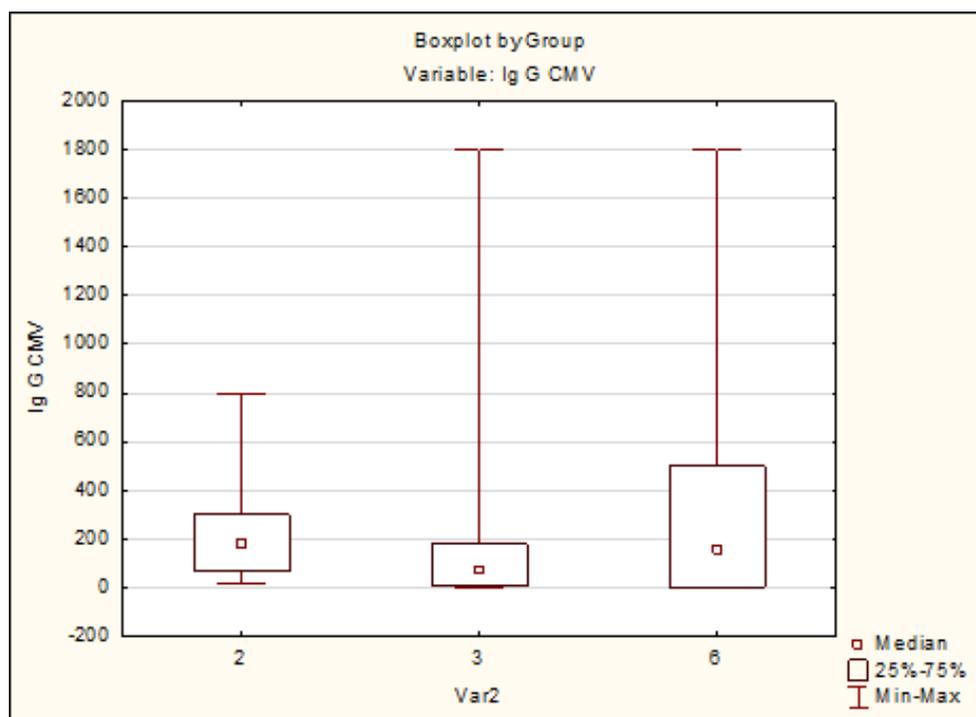


Рисунок 20 – Среднее количество иммуноглобулинов G к цитомегаловирусу при увеите саркоидозной (2 больных) этиологии, идиопатическом (3 больных) и увеите герпетической этиологии (6 пациентов).

При статистической обработке данных по количеству иммуноглобулинов G к *Toxoplasma gondii* у пациентов с различными этиологическими факторами и сопутствующими увеиту заболеваниями значимых различий выявлено не было (таблица 23). С помощью теста Фишера вероятность ошибки составила $p=0,0625$ при сравнении идиопатического увеита и увеита токсоплазмозной этиологии. Выявление увеита токсоплазмозной этиологии, в первую очередь, основывалось на клинической картине, а подтверждалось наличием иммуноглобулинов G к *Toxoplasma gondii* в крови. При этом уровень иммуноглобулинов G у пациентов с увеитом токсоплазмозной этиологии у всех пациентов был повышенным и варьировал от 24,4 до 339,5 МЕ/мл. Таким образом, анализ крови на иммуноглобулины G к *Toxoplasma gondii* следует рекомендовать для подтверждения диагноза при характерной клинической картине увеита токсоплазмозной этиологии.

Таблица 23 – Сравнение идиопатического увеита с увеитом токсоплазмозной этиологии по количеству иммуноглобулинов G (Ig G) к *Toxoplasma gondii*

Диагноз	Количество пациентов или процент	Ig G отр	Ig G пол
Идиопатический увеит	Количество пациентов	3	4
	Процент от общего	18,750%	25,000%
Токсоплазмоз	Количество пациентов	0	9
	Процент от общего	0,000%	56,250%

Иммуноглобулины М к *Toxoplasma gondii* у всех пациентов были отрицательными. Необходимости в данном анализе для выявления этиологии увеита нет.

Исследование крови на иммуноглобулины G к *Toxosaga* во всех случаях был отрицательным, поэтому данный тест следует назначать только при характерной для этой патологии клинической картине.

3.2.2.4 Другие уточняющие лабораторные методы обследования

Анализ крови на **антистрептолизин-О** был выполнен пациентам с различными диагнозами (парспланит, увеит Фукса, постстрептококковый, HLA-B27 ассоциированный и идиопатический увеиты, n=24) и разными сопутствующими увеиту заболеваниями (саркоидоз, серонегативный спондилит, болезнь Бехчета, рассеянный склероз) в лабораториях города. Результат был положительный только у больных с постстрептококковым увеитом (всего

2 пациента). У одного из них антистрептолизин-О был в норме, так как анализ был сдан на фоне проводимой системной противовоспалительной терапии. В связи с указанными фактами следует обязательно рекомендовать данный анализ для выявления постстрептококкового увеита.

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 – анализ на **ревматоидный фактор** (выполнены в лабораториях города). Результат первого исследования был отрицательным во всех случаях. Результат второго был положительным только в одном случае уже верифицированного ревматоидного артрита. У двух больных с уже установленным диагнозом ревматоидного артрита анализ на ревматоидный фактор был отрицательным. Выявление ассоциации ревматоидного артрита с увеитом основывалось на исключении других сопутствующих заболеваний. Диагноз ревматоидного артрита был установлен во всех трех случаях первоначально ревматологом за несколько лет до дебюта увеита. Необходимо отметить, что по данным литературы ассоциация увеита с ревматоидным артритом встречается редко, однако точные цифры не описаны. В связи с указанными обстоятельствами назначение анализов на ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду являются необходимыми, но не первостепенными.

Для выявления другой ревматологической патологии пациентам были назначены анализы крови на **антинуклеарный фактор** (n=50), **антитела к двуспиральной ДНК** (n=32), **антитела к нуклеосомам** (n=10), **антитела к кардиолипину** (n=21) и **антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА)** (n=21), выполненные в лабораториях города. У 16% пациентов был выявлен уровень антинуклеарного фактора выше нормы: 1:160, в том числе только у одного 1:2 560. У последней больной, а также у одной из семи также были умеренно повышены антитела к двуспиральной ДНК (44,6 Ед/мл), однако учитывая заключение ревматолога, системное заболевание не было подтверждено, и этиология увеита осталась неясной. У одной из указанных

пациенток также были выше нормы антитела к нуклеосомам и положительный анализ крови на наличие антигена HLA-B27, однако учитывая отсутствие изменений по МРТ крестцово-подвздошного сочленения и других клинических проявлений ревматологических заболеваний, оцененные ревматологом, этиология увеита осталась неясной.

У двух пациентов с положительным антинуклеарным фактором была клиника типичного острого HLA-B27 ассоциированного увеита. У них был выявлен антиген HLA-B27, но МРТ крестцово-подвздошного сочленения не выявило признаков сакроилеита. Учитывая отсутствие других симптомов и нормальные показатели остальных анализов, системного заболевания ревматологом выявлено не было. Данным больным был поставлен диагноз HLA-B27 ассоциированного увеита.

У одной из пациенток с положительным антинуклеарным фактором при офтальмоскопии и флюоресцентной ангиографии наблюдались признаки васкулита, а при опросе был выявлен периодический герпетиформный стоматит. Пациентка была консультирована ревматологами, в процессе обследования другой патологии установлено не было, и в результате была верифицирована болезнь Бехчета.

У двух больных, кроме повышенного уровня антинуклеарного фактора, остальные анализы и инструментальные исследования были в норме, поэтому после консультации ревматолога, который также не выявил никаких симптомов системных заболеваний, этиология увеита осталась неясной.

Результаты анализов крови на антитела к кардиолипину и антинейтрофильные цитоплазматические антитела у всех обследованных были отрицательными.

Таким образом, анализ крови на антинуклеарный фактор, являясь скрининговым тестом на наличие заболеваний соединительной ткани, редко приводит к выявлению сопутствующего увеиту заболевания, но помогает сориентироваться в их множестве. Его следует дополнять анализом крови на антитела к двуспиральной ДНК, антитела к нуклеосомам, антитела

к кардиолипину для уточнения процесса, однако данная патология встречается очень редко. АНЦА ассоциированные васкулиты встречаются еще реже, но, учитывая их плохой прогноз для жизни, анализ крови на АНЦА следует назначать пациентам с васкулитами в обязательном порядке.

Только у одного из семи обследованных пациентов был выявлен повышенный уровень **β_2 -микроглобулина в моче**, однако ни гематологи, ни нефрологи не выявили основного заболевания, поэтому увеит остался идиопатическим. Об этом исследовании необходимо помнить при подозрении на тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом.

3.2.2.5 Другие уточняющие инструментальные методы исследования

МРТ головного мозга было назначено 107 пациентам (выполнены в клиниках города). По результатам исследования у пяти были выявлены признаки демиелинизирующего процесса и у одного – признаки поражения головного мозга, ассоциированные с ВИЧ инфекцией. В остальных случаях были установлены только неспецифические изменения или они отсутствовали. Интересно отметить, что у одного больного новые очаги демиелинизации были выявлены только через 3 года после дебюта увеита, и тогда стало возможным установить причину заболевания. Важно подчеркнуть, что у трех из 5 пациентов с увеитом, ассоциированным с рассеянным склерозом, верифицированным неврологом, наблюдались симптомы промежуточного увеита.

Таким образом, МРТ следует обязательно рекомендовать при промежуточном увеите, а также больным с увеитом в возрасте $33,6 \pm 11,7$ лет и при подозрении на рассеянный склероз. Необходимо помнить, что МРТ является одним из диагностических методов выявления окулоцеребральной лимфомы, поэтому пациентам старше 50 лет при подозрении на интраокулярную лимфому следует выполнять МРТ.

У пациентов с увеитом саркоидозной этиологии диагноз был подтвержден с помощью **рентгенографии грудной клетки** в 40,9% случаях, а у 59,1% больных внутригрудная лимфаденопатия была выявлена только при **компьютерной томографии (КТ) легких** (выполнены в клиниках города). 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 пациентов было выявлено поражение печени. В связи с указанными данными, УЗИ брюшной полости не может быть рекомендовано обязательным для выявления саркоидоза.

Спинномозговая пункция была назначена двум пациентам для подтверждения диагноза болезни Фогта-Коянаги-Харада (выполнены в клиниках города). И в обоих случаях с помощью указанной методики диагноз был подтвержден. Важно отметить, что у обоих больных в анамнезе была экссудативная отслойка сетчатки.

3.2.2.6 Рациональный комплекс методов клинико-инструментальной диагностики и оценка его эффективности

В проведенном исследовании всем пациентам II группы было выполнено комплексное обследование, которое включило лазерную фотометрию, ОКТ, ФАГ, ангиографию с ИЗ и уточняющие лабораторные и инструментальные методы. В результате был предложен рациональный комплекс методов клинико-инструментальной диагностики, представленный в таблицах 24, 25.

Таблица 24 – 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, АСЛ-О, АНФ, АНЦА б. МРТ крестцово-подвздошного сочленения (STIR T1) в. КТ легких г. МРТ головного мозга

Таблица 25 – Уточняющая схема клинико-инструментального обследования пациента

Лабораторные методики	Инструментальные методы исследования и консультации специалистов, которые необходимо сочетать с лабораторными
Кровь на наличие антигена HLA-B27	МРТ крестцово-подвздошного сочленения (STIR T1) Консультация ревматолога
Кровь на количество ангиотензинпревращающего фермента	КТ легких Консультация пульмонолога
Кровь на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) Кровь на антистрептолизин-О, на антинуклеарный фактор	Консультация ревматолога
	МРТ головного мозга

С помощью новой системы в группе II было выявлено 174 случая неинфекционного увеита (82,86%), 34 – инфекционного увеита (16,19%) и 2 – «маскарадного» неопластического синдрома (0,95%).

Распределение всех пациентов второй группы по этиологии и сопутствующему заболеванию представлено на рисунке 21.

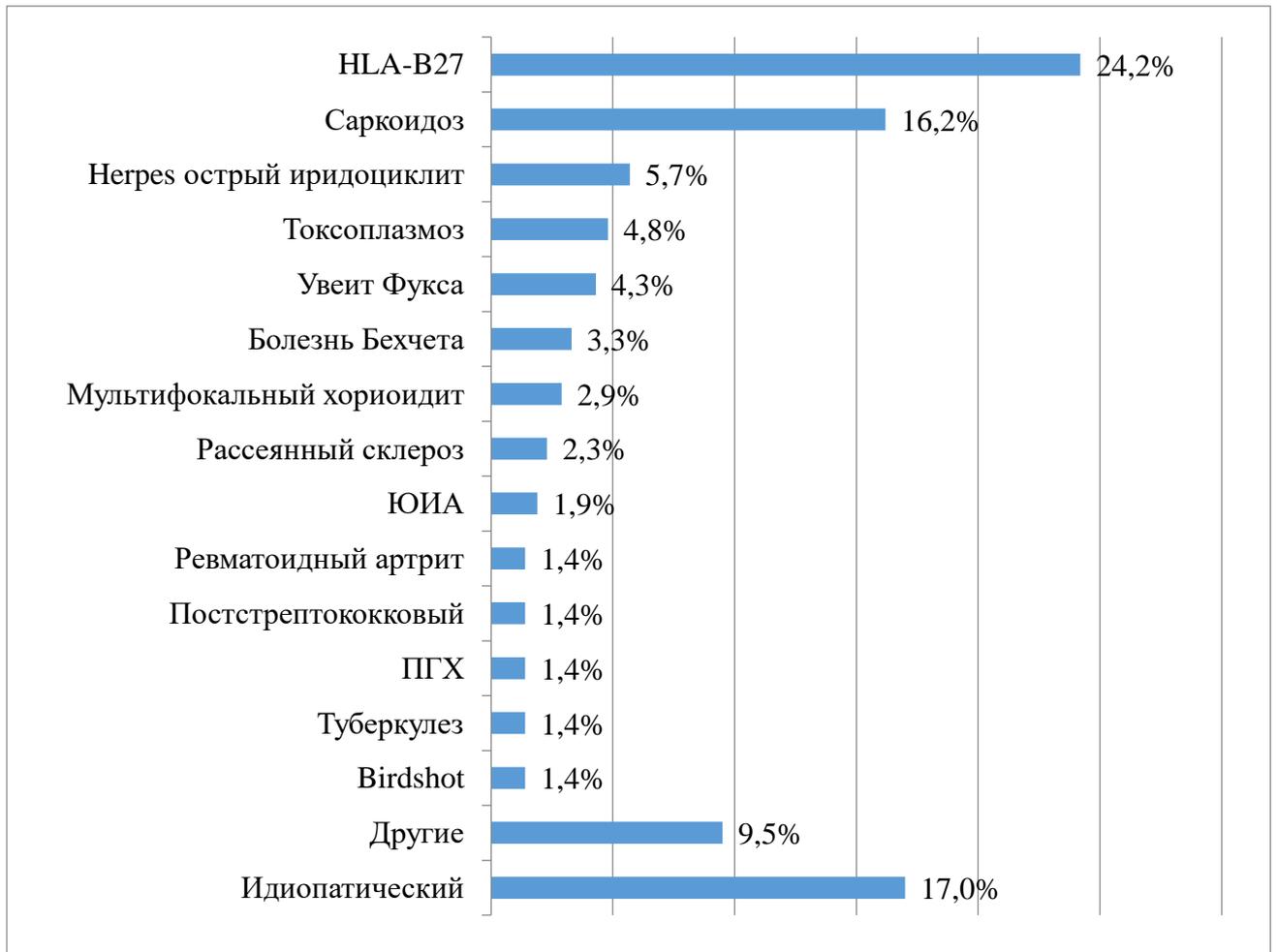


Рисунок 21 – Распределение этиологических факторов и сопутствующих увеиту заболеваний среди всех пациентов II группы (n=210).

Среди всех увеитов преобладали HLA-B27 ассоциированный передний увеит (24,2%) и 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% среди всех увеитов. В 2,3% 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 этиология воспалительного процесса у 17% пациентов.

В понятие «другие» причины увеита (рисунок 21) были включены единичные случаи острого некроза сетчатки (2 случая), «маскарадного» неопластического синдрома (один случай острого лейкоза и один случай метастатического поражения увеальной оболочки), 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).

Структура увеитов при системных и синдромных заболеваниях представлена на рисунке 22. Наиболее распространенными системными заболеваниями стали саркоидоз, болезнь Бехтерева и серонегативный спондилит.

При рассмотрении переднего увеита по этиологии и распределению сопутствующего ему заболевания, наиболее часто встречался HLA-B27 ассоциированный увеит (31,4%) (рисунок 23). Среди сопутствующий системных патологий в 25,7% случаев был верифицирован анкилозирующий спондилит и в 12,9% серонегативный спондилит. Среди инфекционных факторов лидирующее место занимали вирусы семейства Herpes (14,3%).



Рисунок 22 – Распределение пациентов с увеитом при системных и синдромных заболеваниях (n=89).

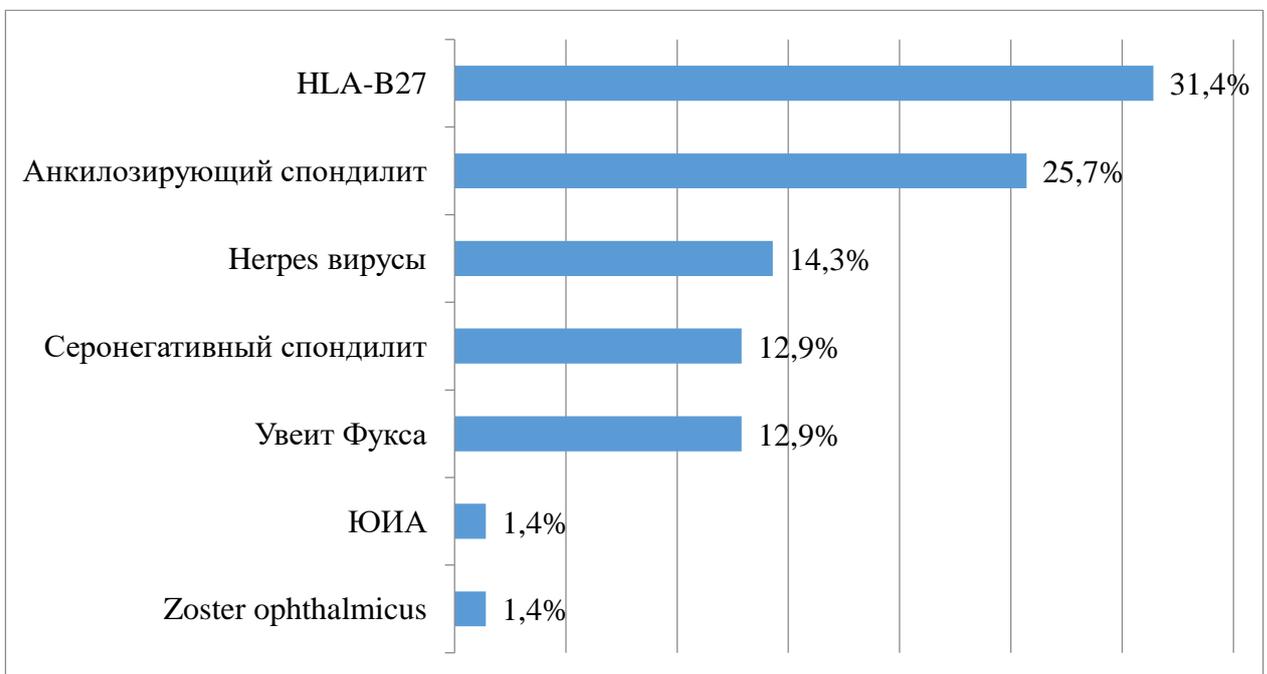


Рисунок 23 – Распределение этиологических факторов и сопутствующих увеиту заболеваний среди 70 пациентов с передним увеитом.

Среди всех 124 случаев заднего увеита наиболее частым сопутствующим заболеванием был установлен саркоидоз (26,8%), а наиболее распространенным инфекционным этиологическим фактором стала *Toxoplasma gondii* (7,3%) (рисунок 24). Вторым по распространенности инфекционным фактором был туберкулез (2,4%). Среди исследуемой группы болезнь Бехчета встречалась редко, только в 4,1% случаев, как и мультифокальный хориоидит (4,9%). В 2,4% случаев была верифицирована ассоциация заднего увеита с рассеянным склерозом, ювенильным идиопатическим артритом, ревматоидным артритом, а также постстрептококковый увеит, серпигиозный хориоидит, ретинохориоидит Birdshot.

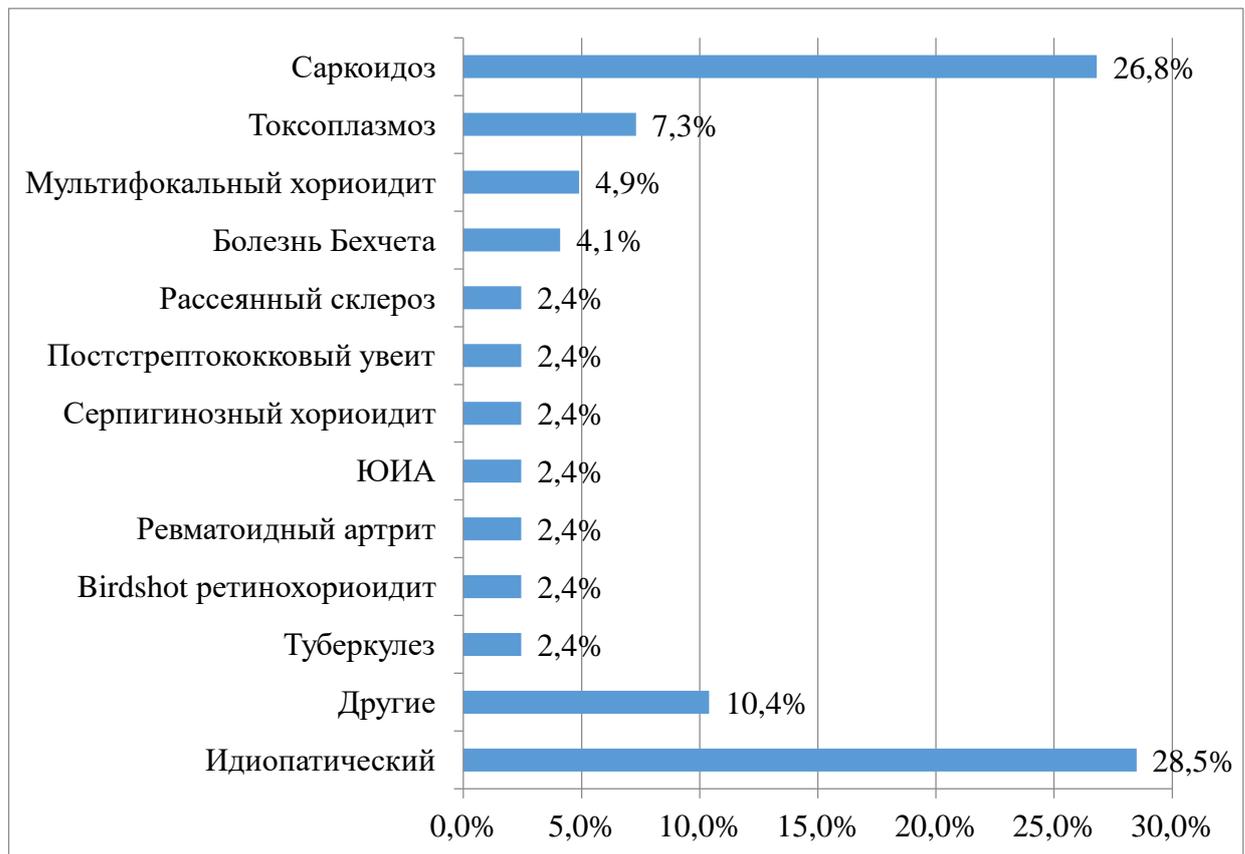


Рисунок 24 – Распределение этиологических факторов и сопутствующих увеиту заболеваний среди пациентов с задним увеитом (n=124).

Если рассмотреть распределение сопутствующего увеиту заболеваний при пануевеите, то большинство случаев (по 16,7%) были обусловлены болезнью

Бехчета, случаями «маскарадного» неопластического синдрома, острого некроза сетчатки и эндофтальмита (рисунок 25).



Рисунок 25 – Распределение этиологических факторов и сопутствующих увеиту заболеваний при пануевите (n=12).

Таким образом, комплекс уточняющих лабораторных и инструментальных методов обследования в сочетании с лазерной фотометрией и ангиографией с ИЗ и ФН позволил установить этиологию увеита и сопутствующее увеиту заболевание в 83% случаев. И указанная система помогла сократить долю увеита неясной этиологии в 3,6 раза.

В обследуемых группах I и II наблюдается значительная разница по структуре этиологии и сопутствующих заболеваний. Здесь необходимо учитывать множество факторов. Во-первых, что группы отличаются по составу пациентов: в первой они были госпитализированы на кафедру офтальмологии в экстренном порядке, во второй – обращались в плановом порядке из других медицинских

учреждений амбулаторно с целью уточнения диагноза. В связи с указанным обстоятельством в группе I много пациентов с постоперационным и посттравматическим увеитом. Во-вторых, на кафедру офтальмологии в плановом порядке обращались пациенты с системным саркоидозом из специализированного кабинета городской больницы № 2, поэтому в группе II увеит саркоидозной этиологии представлен в значительной степени. С этим фактом возможно связано и преобладание пациентов женского пола в данной группе. Однако единичный случай ассоциации увеита с саркоидозом в первой группе явно говорит о недостаточном выявлении заболевания, а завышенный процент (3,9%) послеоперационных увеитов скорее всего говорит об активации хронического воспаления после операции.

В-третьих, необходимо отметить, что в городе Санкт-Петербург существуют специализированные стационары по лечению туберкулеза глаз, а также по лечению ВИЧ больных. И пациенты данной категории в основном проходят лечение в соответствующих учреждениях, в связи с чем такие больные возможно меньше представлены в обеих группах, чем среднестатистически в городе.

В-четвертых, в первой группе обращает внимание малое количество пациентов с увеитом на фоне системных и синдромных заболеваний (5,9%). Исследование второй группы показало, что ассоциация увеита с болезнью Бехтерева и серонегативным спондилитом составляет 12,8%, с саркоидозом 16,2%, а с другими заболеваниями реже. Интересно отметить, что увеит токсоплазмозной этиологии совсем не представлен в первой группе, а во второй составил 4,8%. Данные различия скорее всего обусловлены более полноценным обследованием пациентов группы II.

С нашей точки зрения, именно ангиография с ИЗ помогла выявить во второй группе такие нозологии, как увеит при болезни Фогта-Коянаги-Харада и ретинохориоидит Birdshot в 1% и 1,4% случаев соответственно. В то время как в первой группе такие заболевания установлены не были.

Необходимо отметить, что в первой группе не было выявлено ассоциации увеита с рассеянным склерозом (в то время как во второй в 2,3% случаев), а также увеита постстрептококковой этиологии (во второй группе в 1,4% случаев). Данную патологию удалось установить благодаря выполнению МРТ головного мозга и выполнению анализа крови на антистрептолизин-О. Единичный случай увеита, ассоциированного с псориатическим артритом, во второй группе был верифицирован благодаря назначению не только анализа крови на антиген HLA-B27, но и МРТ крестцово-подвздошного сочленения с консультацией ревматолога.

Во второй группе парспланит был установлен в 1,4% случаев благодаря полноценному офтальмологическому обследованию с включением в общеклинические методики таких анализов крови, как антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к нуклеосомам, антицитоплазматические антитела, антитела к кардиолипину, исключающие ревматологическую патологию и консультации соответствующих специалистов.

3.3 Тактика назначения лечения в зависимости от установленного диагноза

В зависимости от выявленного сопутствующего заболевания и этиологии увеита, пациенты получали терапию в различных учреждениях города или на базе кафедры, но совместно с другими специалистами.

Пациенты с увеитом цитомегаловирусной и *Candida* этиологией, развившимся на фоне ВИЧ, а также с туберкулезным и сифилитическим увеитом получали терапия в специализированных учреждениях по основному заболеванию (СПб ГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний», СПб НИИ Фтизиопульмонологии, клиника дерматовенерологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова и КВД), совместно с имеющимся в штате офтальмологом.

Лечение двух пациентов с неопластическим маскарадным синдромом в первую очередь было осуществлено онкологом, в тесном сотрудничестве с офтальмологом.

Остальные пациенты с инфекционным увеитом в первую очередь получали терапию у офтальмолога совместно с другими специалистами. В частности, всем пациентам с увеитом токсоплазмозной этиологии, а также пациентам с иридоциклитом герпетической этиологии, с острым некрозом сетчатки и прогрессирующим наружным некрозом сетчатки этиотропная и патогенетическая терапия была назначена офтальмологом. Большинство из указанных пациентов параллельно прошли терапию у иммунолога.

Лечение увеита неинфекционной этиологии зависело от выявленного сопутствующего заболевания. Например, все пациенты с установленным диагнозом болезни Бехтерева, серонегативным спондилитом, ревматоидным артритом, митохондриальной миопатией получали системную терапию, назначенную ревматологом, к которой была добавлена местная терапия офтальмологом. При часто рецидивирующем или тяжело протекающем увеите офтальмолог инициировал усиление терапии (18,8% случаев). Только одной пациентке с серонегативным спондилитом (3,1%) системная терапия была назначена офтальмологом, так как превалировала симптоматика увеита по сравнению с системными проявлениями.

А ассоциация увеита с болезнью Бехчета, псориатическим артритом и ювенильным идиопатическим артритом в большинстве случаев (66,7%) была выявлена первоначально офтальмологом. И, учитывая более выраженную симптоматику увеита тяжелого течения, системная терапия была инициирована офтальмологом в тесном контакте с ревматологом.

Пациенты с HLA-B27 ассоциированным иридоциклитом (n=23) получали местное офтальмологическое лечение и только двум больным потребовалось назначение системной терапии офтальмологом, учитывая развитие тяжелых осложнений и часто рецидивирующее течение. Также только у офтальмолога проходили лечение пациенты с ретинохориоидитом Birdshot, с мультифокальным

хориоидитом, с острой задней мультифокальной плакоидной пигментной эпителиопатией, перипапиллярной географической хориопатией, синдромом множественных исчезающих белых точек, парспланитом, симпатической офтальмией, болезнью Фогта-Коянаги-Харада и идиопатическим неинфекционным увеитом.

Все пациенты с увеитом, ассоциированным с рассеянным склерозом (n=5), получали в первую очередь терапию у невролога и при необходимости местную терапию у офтальмолога. Двум из них потребовалось ежеквартальное местное офтальмологическое лечение, двум другим только в начале заболевания в течение нескольких месяцев, а далее на фоне базисной терапии наблюдалась ремиссия увеита, одна пациентка выпала из-под наблюдения.

Терапия увеита саркоидозной этиологии (n=31) в первую очередь основывалось на местном симптоматическом лечении и только 11 пациентам (35,5%) потребовалось дополнительно параллельное системное лечение, назначенное пульмонологом. Напротив, всем трем пациентам с увеитом постстрептококковой этиологии была необходима системная терапия, которая была назначена офтальмологом, совместно с санацией ЛОР-органов.

Всем пациентам с увеитом Фукса лечение не требовалось.

Таким образом, среди пациентов с увеитом, ассоциированным с системным заболеванием (n=82), 25% потребовалась только местная терапия (большинство случаев были ассоциированы с саркоидозом) и 75% было добавлено системное лечение. Среди больных с неинфекционным увеитом, где системное заболевание не было выявлено (HLA-B27, идиопатический, постстрептококковый, Birdshot, симпатическая офтальмия, парспланит и хориокапилляриты, n=80), 67% была проведена местная терапия, 27% местная и системная, 6% остались под наблюдением.

Местная терапия, назначенная офтальмологом, неинфекционных увеитов включала в зависимости от выявленного сопутствующего заболевания разные схемы. В них входили и капельные инстиллязии кортикостероидов, мидриатиков, нестероидных противовоспалительных средств, и субконъюнктивальные,

субтеноновые инъекции кортикостероидов, и применение интравитреального импланта дексаметазона. В системной терапии применялись в зависимости от сопутствующего заболевания такие препараты, как преднизолон, циклоспорин А, метотрексат, азатиоприн, микофеноловая кислота, нестероидные противовоспалительные и ингибиторы ФНО α .

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая социальная и экономическая значимость увеитов обусловлена длительным и, в большинстве случаев, хроническим течением заболевания с частым развитием осложнений, которые приводят к стойкому и значительному снижению зрения вплоть до слепоты. По данным Е.А. Дроздовой (2012) с соавторами, от 10% до 35% случаев слепоты и слабовидения среди всех заболеваний глаз наблюдаются при увеите [10]. Осложнения развиваются у 44,9% больных с увеитом при различных ревматических заболеваниях [12]. По данным Ю.С. Астахова с соавторами (2016), хроническое течение неинфекционного увеита встречается в 59,5% случаев [3]. Необходимо обратить внимание на то, что наиболее часто увеит развивается у лиц трудоспособного возраста 25-44 лет [15], что приводит к значительному экономическому ущербу.

В последние годы отмечается рост частоты встречаемости увеитов при системной патологии. 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. Однако в отечественной практике они недостаточно распространены, поэтому в опубликованной литературе не раскрывается весь спектр этиологии увеитов и отсутствуют четкие рекомендации по их применению для выявления общей патологии, ассоциированной увеиту. В зарубежной литературе в настоящий момент также нет единого алгоритма по использованию комплекса клинико-лабораторных и инструментальных методов, однако существует множество схем и тенденций.

В связи с указанными факторами наше исследование было направлено на создание более совершенной системы обследования пациента с диагнозом «увеит» для распознавания неясных форм и выявления особенностей течения, что позволило бы оптимизировать тактику лечения. В него были включены данные

обследований 571 человека, разделенные на три группы: ретроспективный анализ 205 архивных историй болезни госпитализированных больных с диагнозом «uveит» (**группа I**) за 2008-2012 года, проспективное обследование 210 пациентов с диагнозом «uveит» (**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**, которое включало авторефрактометрию, визометрию, периметрию, тонометрию, биомикроскопию и офтальмоскопию. В **I группе** 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), 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), а при необходимости – ретинальной томографией диска зрительного нерва (HRT-III, совместно с врачом-офтальмологом Л.К. Атласовой). Постановка диагноза основывалась на классификациях, предложенных международной группой стандартизации номенклатуры по увеитам (SUN Working Group), и современных рекомендациях международных сообществ. В единичных сложных случаях проводилось исследование водянистой влаги методом ПЦР для выявления наличия ДНК вирусов группы Herpes и цитофлюориметрическим методом для выявления бластных клеток. Всем пациентам **III группы** выполнялась лазерная

фотометрия водянистой влаги для уточнения нормальных значений на приборе KOWA FM-600. Исследование проходило по описанной в литературе методике.

С целью уточнения этиологии и сопутствующего увеиту заболевания в **лабораторно-инструментальное обследование I группы** были включены общепринятые методики: клинический анализ крови (с СОЭ и лейкоцитарной формулой), 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 уrogenитального тракта, включая дополнительные инструментальные методики по их рекомендациям. Амбулаторно пациенты были консультированы в СпбНИИФ для исключения туберкулезной этиологии заболевания. Также пациентам назначались анализы крови на иммуноглобулины М и G к Herpes simplex 1/2, Varicella zoster virus, цитомегаловирусу, к вирусу Эпштейна-Барр, токсоплазме и/или токсокаре. Общеклиническое 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, 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.

В результате обследования **группы нормы (III)** у лиц до 30 лет корреляции показателя **лазерной фотометрии** с возрастом установлено не было, а после 30 – значения существенно зависели от возраста ($p=0,0017$). В подгруппе до 30 лет средний показатель лазерной фотометрии 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.

С целью уточнения значения лазерной фотометрии при воспалительном процессе в переднем сегменте глаза среди пациентов **II группы** была выделена подгруппа с активным передним HLA-B27 ассоциированным увеитом без вовлечения заднего отрезка (24 пациента (24 глаза)). В результате была выявлена корреляция высокой степени ($p < 0,05$) между показаниями лазерной фотометрии и уровнем опалесценции (коэффициент корреляции Спирмена 0,679-0,785), определенным при биомикроскопии, а также количеством клеток в водянистой влаге (0,779).

Для определения значимости исследования при воспалительном процессе в заднем сегменте глаза была выделена подгруппа пациентов с активным задним увеитом неинфекционной этиологии (51 пациент, 100 глаз). Необходимо отметить, что для получения результатов данные 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). Статистически значимая корреляция была выявлена между показателем лазерной фотометрии и количеством клеток в стекловидном теле (коэффициент корреляции Спирмена 0,463), развитием отека ДЗН (0,401) и макулярной зоны (0,544-0,659), показателями ангиографий с ИЗ (0,423) и ФН (0,538). Наиболее значимая корреляция была установлена с наличием макулярного отека, установленного с помощью ФАГ (коэффициент корреляции Спирмена 0,659). Среднее значение показателя при отсутствии макулярного отека составило $10,5 \pm 8,7$ ф/мс, а при его развитии оно было значительно выше – $37,4 \pm 48,7$ ф/мс ($p = 0,000048$). Также была показана корреляция лазерной фотометрии с такими осложнениями, как развитие задних синехий ($p = 0,00659$) или эпиретинального фиброза ($p = 0,000145$), наличием катаракты или уже артифакции ($p = 0,0395$).

Таким образом, данные, полученные при лазерной фотометрии, позволяют точно определить уровень воспаления, как в переднем, так и в заднем отделе глаза, и дают более объективный результат по сравнению с биомикроскопией.

С целью определения значимости лазерной фотометрии в офтальмологическом обследовании её проводили всем пациентам **II группы** при

первичном осмотре, при проведении ангиографии (если она выполнялась) и далее после начала терапии с периодичностью в зависимости от назначенного лечения. Все пациенты были разбиты на три подгруппы.

В первую подгруппу вошли пациенты с передним иридоциклитом, ассоциированным с антигеном HLA-B27, 24 мужчины и 25 женщин, средний возраст $39,9 \pm 14,4$. При обострении данного увеита средний показатель лазерной фотометрии составил $74,0 \pm 102,9$ ф/мс, а при ремиссии – $6,2 \pm 2,0$ ф/мс. При остром переднем увеите без сопутствующих осложнений со стороны заднего отрезка глаза показатель лазерной фотометрии был $12,7$ ($10,2:34,3$) ф/мс. В тех случаях, когда развивались осложнения в виде отека ДЗН или макулярной области, подтвержденные с помощью ФАГ и/или ОКТ, показатель был значительно выше и составил $27,8$ ($18,7:101,8$) ф/мс. Таким образом, лазерная фотометрия позволила выявить вовлечение заднего отрезка, что повлияло на тактику лечения пациентов. Всего у $65,9\%$ обратившихся больных с HLA-B27 ассоциированным иридоциклитом были выявлены отек ДЗН и макулярной области. В связи с этим, необходимо сделать вывод о том, что при неадекватно проводимой терапии на начальных проявлениях данного заболевания воспалительный процесс переходит на задний отрезок глаза, развиваются осложнения и следует рекомендовать более активное лечение при первых симптомах иридоциклита.

Во вторую подгруппу вошли пациенты с выявленным увеитом Фукса. Срединный показатель лазерной фотометрии составил $6,75$ ($5,3:8,8$) ф/мс. Выявленное несоответствие клинической картины активного увеита (наличие преципитатов, клеток в стекловидном теле и даже изменений на ФАГ) и почти нормальных значений лазерной фотометрии помогло поставить диагноз увеита Фукса. В дальнейшем следует рекомендовать выполнение этого метода пациентам с подозрением на увеит Фукса для подтверждения данного диагноза и наблюдения в динамике.

В третью подгруппу вошли пациенты с задним, промежуточным и панувеитом: 115 пациентов (225 глаз), 75 женщин ($65,2\%$) и 40 мужчин ($34,8\%$), средний возраст – $44,7 \pm 16,5$. У данной подгруппы лазерная фотометрия позволила

выявить двустороннюю локализацию воспалительного процесса, не определенную с помощью биомикроскопии и офтальмоскопии, что в дальнейшем подтверждалось ангиографией с двумя красителями. Таким образом, двусторонний процесс был установлен в 63,2% случаев среди всей второй группы, что значительно чаще по сравнению с первой группой больных. Выявленные данные помогли верифицировать сопутствующее увеиту заболевание.

В данной подгруппе были установлены срединные (медианные) значения лазерной фотометрии при обострении увеита, ассоциированного с различными сопутствующими заболеваниями. И при определенных патологиях они статистически значимо отличались. В частности, при увеите Фукса в отличие от постстрептококкового увеита и увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом. Важен и тот факт, что при увеите Фукса показатель лазерной фотометрии оставался в пределах срединных значений в течение нескольких лет при отсутствии лечения. Медиана лазерной фотометрии при увеите саркоидозной этиологии или болезни Бехчета была ниже, чем при увеите, ассоциированном с ювенильным идиопатическим артритом, серонегативным спондилитом или ревматоидным артритом. Указанные результаты могут помочь предположить причину воспалительного заболевания.

Полученные данные показали, что лазерная фотометрия точно отражает степень выраженности воспалительной реакции, как в переднем, так и в заднем отрезке глаза при передних и задних увеитах. Исследование позволило выявить осложнения HLA-B27 ассоциированного увеита до выполнения ангиографий, что способствовало назначению более адекватной терапии. Срединные значения методики способствовали дифференциальной диагностики среди множества сопутствующих увеиту заболеваний.

Вторым современным методом исследования является **ангиография с индоцианином зеленым (ИЗ)**. Среди пациентов группы II указанное исследование проводилось у некоторых пациентов с передним и промежуточным увеитами и у большинства с задним и панувеитом. В первых двух случаях исследование потребовалось для дополнительной дифференциальной

диагностики увеита Фукса и промежуточного увеита с другими заболеваниями. На ангиограммах с ИЗ не было выявлено никаких изменений ни при одной, ни при второй патологии, что в сочетании с общеклиническим обследованием подтвердило соответствующие диагнозы.

Среди пациентов с задним и панuveитом ангиография с ИЗ детально показала локализацию активного воспалительного процесса у 85,6% пациентов: у 51 больного (91 глаз, 77,1%) было выявлено поражение стромы, у четырех (6 глаз, 5,1%) – хориокапиллярного слоя и сочетание этих изменений наблюдалось у трех пациентов (4 глаза, 3,4%), что позволило дифференцировать поражение стромы хориоидеи и хориокапиллярного слоя [19].

Выявление стромального васкулита, темных пятен и очагов отсутствия хориокапиллярной перфузии позволило предположить сопутствующее увеиту заболевание у 80-80,2% больных. 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.

Исследование также определило тактику ведения 79,5% пациентов с задним и панuveитом, например, при саркоидозе, симпатической офтальмии, ретинохориоидите Birdshot, болезни Фогта-Коянаги-Харада [4], мультифокальном хориоидите. А такие признаки, как гиперфлюоресценция ДЗН, хориоидальный васкулит, темные пятна и темные очаги, во всех случаях говорили об активности воспалительного процесса и требовали назначения терапии.

Таким образом, ангиография с ИЗ позволила подсказать тип, определить локализацию и установить активность воспалительного процесса, а также предположить сопутствующее увеиту заболевание.

Необходимо также отметить, что именно сочетание красителей при ангиографии (индоцианина зеленого и флюоресцеина натрия) помогло более прицельно выявить очаги активного воспаления в строме или хориокапиллярном слое, чем только ангиография с ИЗ. **Ангиография с двумя красителями** (комбинированная ангиография) позволила установить скрытое поражение

хориоидеи (то есть не выявляемое при ФАГ и при офтальмоскопии) у 13 человек (16 глаз), 13,6% случаев.

Существующая методика комбинированной ангиографии в условиях амбулаторного приема является несколько длительной и сложной. А при ее выполнении может быть потерян период хориоидальной вспышки при флюоресцентной ангиографии и ранняя стромальная гиперфлюоресценция сосудов хориоидеи на снимках с ИЗ. В то же время максимальные изменения макулярной зоны, ДЗН и сосудов сетчатки, а также в хориокапиллярном слое и строме хориоидеи могут быть не отражены.

В связи с указанными особенностями мы предложили следующую схему выполнения ангиографии с двумя красителями: первая серия снимков должна проводиться с первых 10-15 секунд до 3-5 минут, вторую серию снимков необходимо выполнить с 10 минут до 15-18 и третью – с 30 до 35-40 минуты. Следуя данным требованиям, мы получили снимки, отражающие как раннюю хориоидальную вспышку, раннюю стромальную гиперфлюоресценцию сосудов хориоидеи, так и признаки стромального хориоидита на ангиограммах с ИЗ, четко оценили гиперфлюоресценцию ДЗН, макулярной зоны и капиллярное просачивание на флюоресцентных ангиограммах. Выполнение снимков в позднюю фазу (с 30 по 35-40 мин) полноценно раскрыло состояние стромы хориоидеи и хориокапиллярного слоя.

В нашем исследовании мы также применили систему оценки ангиографий, предложенную в 2007 году группой авторов Angiography Scoring for Uveitis Working Group [122]. При ее использовании патологические изменения на снимках трансформируются в численный показатель, соответствующий выраженности воспалительного процесса.

В результате было установлено большее поражение стромы хориоидеи при ретинохориоидите Birdshot и болезни Фогта-Коянаги-Харада, чем при саркоидозном увеите. В частности, наиболее выраженный хориоидальный васкулит (3 и 4 балла) наблюдался при увеите саркоидозной этиологии в 8 случаях (20% среди случаев саркоидозной этиологии), в 2 случаях

при ретинохориоидите Birdshot (33%), в 4 случаях при увеите 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). В результате, при саркоидозе в хориоидее протекает менее выраженная воспалительная реакция, чем при ретинохориоидите Birdshot и болезни Фогта-Коянаги-Харада.

Таким образом, применение балльной системы дает количественный и более объективный результат ангиографий и предоставляет возможность математической и статистической обработки данных. Так, например, была выявлена корреляция ангиографических изменений с показателями лазерной фотометрии.

На основании полученных данных, следует рекомендовать выполнение лазерной фотометрии всем пациентам с диагнозом «увеит», а комбинированную ангиографию при подозрении на туберкулез, сифилис, токсоплазмоз, саркоидоз, болезнь Фогта-Коянаги-Харада, ретинохориоидит Birdshot, симпатическую офтальмию и все хориокапилляриты, в том числе перипапиллярную географическую хориопатию.

Второй этап нашего исследования представлял собой обследование пациентов с помощью **лабораторных и инструментальных методов**, а также по результатам обследования пациенты проходили консультации соответствующих специалистов. При обработке данных 87 больных было выявлено статистически значимое различие по количеству **ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)** в крови между клинически гранулематозным и негранулематозным увеитами ($p=0,000073$). А также то, что в 75% случаев АПФ подтверждает диагноз саркоидозного увеита [19].

Анализ крови на наличие антигена **HLA-B27** является исключительно полезным при одностороннем (или альтернирующем) негранулематозном увеите и в 95,2% таких случаев дает возможность поставить диагноз ($n=36$). Однако, когда отсутствует типичная клиническая картина одностороннего

негранулематозного увеита, необходимо помнить, что пациент может быть только носителем антигена. Например, результат анализа был положительным у 13,3% пациентов с хроническим двусторонним идиопатическим задним увеитом [19].

По нашим наблюдениям, для уточнения ассоциации увеита с серонегативным спондилитом, 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 был выявлен, в то время как по МРТ крестцово-подвздошного сочленения были выявлены признаки сакроилеита.

95 пациентов в исследовании проходили обследование на ревматоидный артрит (**ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду**, 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** (n=24) был положительным только у двух пациентов. Однако во всех этих случаях был подтвержден диагноз постстрептококкового увеита, поэтому его следует рекомендовать для исключения или подтверждения данной патологии.

Для выявления ревматологических заболеваний пациентам были выполнены анализы крови на **антинуклеарный фактор** (n=50), **антитела к двуспиральной ДНК**, **антитела к нуклеосомам**, **антитела к кардиолипину** и **антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА)**. Первый анализ

был положительным у 16% больных ($>1:160$), в том числе у одного больного титр был значимо повышен – 1:2 560. Но только в одном случае была верифицирована болезнь Бехчета после консультации ревматолога, учитывая, в первую очередь, клиническое течение заболевания (васкулит, герпетиформный стоматит). Остальные исследования были положительными в более редких случаях и не позволили выявить системной патологии.

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, связанное с ВИЧ инфекцией [19]. Важно отметить, что у трех из пяти пациентов с увеитом, ассоциированным с рассеянным склерозом, верифицированным неврологом, наблюдались симптомы периферического васкулита. Таким образом, МРТ головного мозга следует в обязательном порядке рекомендовать пациентам с промежуточным увеитом, а также для выявления рассеянного склероза, особенно у пациентов в возрасте $33,6 \pm 11,7$ 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 **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.

Спинномозговая пункция в связи с инвазивностью методики была проведена только двум пациентам для подтверждения болезни Фогта-Коянаги-Харада [2, 19]. 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.

Учитывая полученные результаты, был сформулирован рациональный комплекс методов клинико-инструментальной диагностики для пациентов с диагнозом «увеит» (таблица 26). Разработанная система позволила выявить этиологию или ассоциированное увеиту заболевание во второй группе у 83% больных, в отличие от 38,1% в первой группе.

Таблица 26 – 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, АСЛ-О, АНФ, АНЦА б. МРТ крестцово-подвздошного сочленения (STIR T1) в. КТ легких г. МРТ головного мозга

В структуре II группы больных было выявлено 174 случая неинфекционного увеита (82,86%), 34 – инфекционного (16,19%) и 2 – «маскарадного» неопластического синдрома (0,95%). 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 структуре увеитов при системных и синдромных заболеваниях, 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%).

Таким образом, предложенная система клинико-инструментальной диагностики (таблица 26) помогла сократить долю увеита неясной этиологии в 3,6 раза [19].

Лечение пациентов с увеитом неинфекционной этиологии зависело от выявленного сопутствующего заболевания. Например, все пациенты с установленным диагнозом болезни Бехтерева, серонегативным спондилитом, ревматоидным артритом, митохондриальной миопатией получали системную терапию, назначенную ревматологом, к которой была добавлена местная терапия офтальмологом. При часто рецидивирующем или тяжело протекающем увеите офтальмолог инициировал усиление терапии (18,8% случаев). Только одной пациентке с серонегативным спондилитом (3,1%) системная терапия была назначена офтальмологом, так как превалировала симптоматика увеита по сравнению с системными проявлениями.

Интересен факт, что такие сопутствующие увеиту заболевания, как болезнь Бехчета, псориатический артрит и ювенильный идиопатический артрит, были выявлены первоначально офтальмологом в 66,7% случаев. И, учитывая более

выраженную симптоматику увеита тяжелого течения, системная терапия была инициирована офтальмологом в тесном контакте с ревматологом. А течение постстрептококкового увеита было таким тяжелым, что во всех случаях потребовалась системная терапия, которая была назначена офтальмологом. Дополнительно пациенты проходили терапию, назначенную ЛОР-врачом, для санации ЛОР-органов.

Пациенты с увеитом, ассоциированным с рассеянным склерозом (n=5), получали в первую очередь терапию у невролога и при необходимости местную терапию у офтальмолога. Двум из них потребовалось ежеквартальное местное офтальмологическое лечение, двум другим только в начале заболевания в течение нескольких месяцев, а далее на фоне базисной терапии наблюдалась ремиссия увеита, одна пациентка выпала из-под наблюдения.

При увеите, ассоциированном с саркоидозом, в большинстве случаев пациенты нуждались только в местном офтальмологическом лечении, которое получили все пациенты (n=31), и только 11 больным (35,5%) было проведено дополнительно параллельное системное лечение, назначенное пульмонологом. Похожая картина наблюдалась при HLA-B27 ассоциированном иридоциклите (n=23): только двоим пациентам (8,7%) была назначена системная терапия, учитывая развитие тяжелых осложнений и часто рецидивирующее течение.

Таким образом, среди пациентов с увеитом, ассоциированным с системным заболеванием (n=82), 25% потребовалась только местная терапия (все случаи были ассоциированы с саркоидозом) и 75% было добавлено системное лечение. Среди больных с неинфекционным увеитом, где системное заболевание не было выявлено (HLA-B27, идиопатический, постстрептококковый, Birdshot, симпатическая офтальмия, парспланит и хориокапилляриты, n=80), 67% была проведена местная симптоматическая терапия, 27% местная и системная, 6% остались под наблюдением.

Учитывая разнообразную этиологию увеитов, а также различные сроки наблюдения за пациентами, мы на данном этапе не ставили цель оценить эффективность проводимой терапии. Мы можем заключить, что проведенная

первичная дифференциальная диагностика позволила правильно сформулировать диагноз, вовремя начать адекватную специфическую терапию и направить пациента к необходимому специалисту. Мы можем рекомендовать назначать лечение в тесном контакте с врачами другого профиля, но офтальмолог обязан инициировать системную терапию или ее усиление при неэффективности местной терапии, 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 значимо помогают выявить системную патологию, ассоциированную с увеитом.
5. Новая система клинично-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 увеиту заболевания в клинико-инструментальное обследование необходимо включить анализы крови на наличие антигена HLA-B27, на количество ангиотензинпревращающего фермента, на антинуклеарный фактор, на 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 индоцианином зеленым и флюоресцеином.
3. Всем пациентам с диагнозом «увеит» при первичном обращении и в динамике рекомендуется выполнять лазерную фотометрию водянистой влаги.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АНЦА	– антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
АСТ	– аспаратаминотрансфераза
АЦЦП	– антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ГБУЗ	– городское бюджетное учреждение здравоохранения
ДЗН	– диск зрительного нерва
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЗ	– индоцианин зеленый
ИНЗА	– индоцианин зеленый ангиография
ИФА	– иммуноферментный анализ
КВД	– кожно-венерологический диспансер
КТ	– компьютерная томография
ЛФ	– лазерная фотометрия
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НИИ	– научно-исследовательский институт
ОКТ	– оптическая когерентная томография
ОНС	– острый некроз сетчатки
ПГХ	– перипапиллярная географическая хориопатия
ПСПбГМУ	– Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
РАП	– ретинальная ангиоматозная пролиферация
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СПбНИИФ	– Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизопульмонологии
СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита

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
HRA2	– Heidelberg Retina Angiograph 2 – Гейдельбергский ретинальный ангиограф 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекберова, З.С. Демографические аспекты болезни Бехчета / З.С. Алекберова, Р.Г. Голоева, И.А. Гусева // РМЖ. – 2010. – № 11. – С. 740.
2. Арбеньева, Н.С. Сравнительный анализ заболеваемости пациентов с увеитами / Н.С. Арбеньева [и др.] // Актуальные проблемы офтальмологии : VII Всерос. науч. конф. молодых ученых : сб. науч. работ / под ред. Б.Э. Малюгина. – М.: Офтальмология, 2012. – С. 28-29.
3. Астахов, Ю.С. Значение лазерной фотометрии в клинической практике / Ю.С. Астахов, Т.И. Кузнецова // Офтальмологические ведомости. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 36-44.
4. Астахов, Ю.С. Перспективы диагностики и эффективность лечения болезни Фогта-Коянаги-Харада / Ю.С. Астахов [и др.] // Офтальмологические ведомости. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 59-67.
5. Батьков, Е.Н. Имплантация эластичной заднекамерной интраокулярной линзы при несостоятельности капсульно-связочного аппарата хрусталика : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08/ Батьков Е.Н. – М., 2010. – 19 с.
6. Видаль [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/indocyanine_zelenyi-pulsion__38661/.
7. Горбунова, Н.Ю. Влияние степени инвазивности различных гипотензивных вмешательств на проницаемость гематоофтальмического барьера / Н.Ю. Горбунова, Н.А. Поздеева, О.В. Шленская // Федоровские чтения – 2009 : VIII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием : сб. тез. – М., 2009. – С. 207-208.
8. Горелова, Е.В. Диагностические критерии ретинальной ангиоматозной пролиферации как особой формы возрастной макулярной дегенерации / Е.В. Горелова, Е.К. Педанова, Г.Ф. Качалина // Современ. технологии в офтальмологии. – 2015. – № 3. – С. 51.

9. Дога, А.В. Современные взгляды на этиопатогенетические механизмы развития центральной серозной хориоретинопатии / А.В. Дога [и др.] // Офтальмохирургия. – 2014. – № 1. – С. 86-89.
10. Дроздова, Е.А. Диагностика и лечение увеита при ревматических заболеваниях / Е.А. Дроздова, Л.Н. Тарасова. – М., 2012. – 96 с.
11. Дроздова, Е.А. Увеит при ревматических заболеваниях / Е.А. Дроздова, Л.Н. Тарасова, С.Н. Теплова – М.: Изд-во «Т/Т», 2010. – 160 с.
12. Дроздова, Е.А. Увеит при ревматических заболеваниях: особенности клиники, диагностика, иммунопатогенез и лечение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.08, 14.00.36 / Дроздова Е.А. – Челябинск, 2006. – 46 с.
13. Зайцева, Н.С. Увеиты / Н.С. Зайцева, Л.А. Кацнельсон. – М.: Медицина, 1984. – 320 с.
14. Измайлова, Ф.А. Болезнь Бехчета: демографические и генетические аспекты (обзор литературы) / Ф.А. Измайлова, З.С. Алекберовой // Современная ревматология. – 2014. – № 1. – С. 53-58.
15. Катаргина, Л.А. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия / Л.А. Катаргина, Л.Т. Архипова. – Тверь: Триада, 2004. – 100 с.
16. Катаргина, Л.А. Эндогенные увеиты у детей и подростков / Л.А. Катаргина, А.В. Хватова. – М.: Медицина, 2000. – 320 с.
17. Кацнельсон, Л.А. Увеиты. (Клиника. Лечение) / Л.А. Кацнельсон, В.Э. Танковский. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: 4-й филиал Воениздата, 2003. – 286 с.
18. Коновалова, Н.А. Сравнительный анализ динамики заболеваемости пациентов с увеитами / Н.А. Коновалова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 92-94.
19. 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.
20. Лебедев, Л.В. Фемтосекундная сквозная кератопластика при кератоконусе / Л.В. Лебедев, Н.П. Паштаев // Офтальмохирургия. – 2012. – № 1. – С. 62-68.

21. Лысенко, В.С. Значение этиологического фактора в лечении эпителиита (ЭПТ) сетчатки, протекающего по типу центральной серозной хориопатии (ЦСХ) [Электронный ресурс] / В.С. Лысенко, В.Э. Танковский // Федоровские чтения – 2009. Раздел XIII. Патология сетчатки и зрительного нерва. Нейроофтальмология. – Режим доступа: <http://www.eyepress.ru/article.aspx?6532>.
22. Магарамов, Д.А. Лазерный ожог сетчатки, особенности клиники и тактики лечения / Д.А. Магарамов, Г.Ф. Качалина, В.А. Соломин // Современ. технологии лечения витреоретинальной патологии. – М., 2009. – С. 124-126.
23. Магарамов, Д.А. Опыт лазерного лечения хориоретинальных сосудистых новообразований в желтом спектре излучения (577 нм) / Д.А. Магарамов // Новое в офтальмологии. – 2011. – № 3. – С. 43-46.
24. Малюгин, Б.Э. Оценка эффективности противовоспалительной терапии после факоэмульсификации у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией / Б.Э. Малюгин [и др.] // Офтальмохирургия. – 2010. – № 1. – С. 39-43.
25. Панова, И.Е. Увеиты : рук. для врачей / И.Е. Панова, Е.А. Дроздова. – М.: ООО «Изд-во «Медицинское информационное агентство»», 2014. – С. 9-37.
26. Паштаев, Н.П. Использование медицинских клеев в хирургии прогрессирующей миопии и отслойки сетчатки / Н.П. Паштаев, Д.Г. Арсютов // Офтальмохирургия. – 2009. – № 3. – С. 16-20.
27. Поздеева, Н.А. Оценка воспалительной реакции на имплантацию искусственной иридохрусталиковой диафрагмы по содержанию цитокинов в слезной жидкости и по данным лазерной тиндалеметрии / Н.А. Поздеева [и др.] // Практик. медицина. – 2013. – № 7. – С. 144-150.
28. Сенченко, Н.Я. Увеиты : рук. / Н.Я. Сенченко, А.Г. Щуко, В.В. Малышев. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 48 с.
29. Сусликов, С.В. Оптическая коррекция рефракционных нарушений у пациентов со стабилизированным кератоконусом / С.В. Сусликов // Современ.

- технологии катарактальной и рефракционной хирургии – 2008 : сб. науч. тр. – М., 2008. – С. 226-231.
30. Танковский, В.Э. Значение иммунологических методов исследования в диагностике и лечении тяжелых генерализованных увеитов / В.Э. Танковский, О.С. Слепова, Г.И. Кричевская // VIII Российский общенациональный офтальмологический форум : сб. науч. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М.: Апрель, 2015. – С. 262-265.
31. Тахчиди, Е.Х. Клинико-патогенетическое обоснование микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии в хирургии первичной открытоугольной глаукомы : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / Тахчиди Е.Х. – М.: 2008. – 25 с.
32. Тезева, А.С. Саркоидоз глаз в мировой практике, история изучения / А.С. Тезева, А.Н. Самойлов // Казанский мед. журн. – 2012. – Т. 93, № 6. – С. 948-953.
33. Туманян, Э.Р. Селективная лазерная активация трабекулы в коррекции офталмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / Э.Р. Туманян [и др.] // Офтальмохирургия. – 2010. – № 2. – С. 18-22.
34. Устинова, Е.И. Туберкулез глаз и сходные с ним заболевания / Е.И. Устинова. – СПб., 2002. – 276 с.
35. Устинова, Е.И. Эндогенные увеиты (избранные лекции для врачей-офтальмологов) / Е.И. Устинова. – СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 204 с.
36. Фролычев, И.А. Витрэктомия с временной эндотомпонадой ПФОС с заменой на силиконовое масло в лечении послеоперационных эндофтальмитов / И.А. Фролычев, Н.А. Поздеева // Вестник ОГУ. – 2013. – № 4. – С. 287-290.
37. Чиковани, К.Р. Диагностические критерии и дифференцированный подход к лечению различных форм центральной серозной хориоретинопатии : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / Чиковани К.Р. – М., 2011. – 102 с.
38. 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.

39. Agrawa, R.V. Gunasekaran. Indocyanine green angiography in posterior uveitis / R.V. Agrawa, D.J. Biswas // *Indian J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 61, № 4. – P. 148-159.
40. Agrawal, R. Comparative Analysis of Anterior Chamber Flare Grading between Clinicians with Different Levels of Experience and Semi-automated Laser Flare Photometry / R. Agrawal [et al.] // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2016. – Vol. 24, № 2. – P. 184-193.
41. Atmaca, L.S. Fluorescein and indocyanine green angiography findings in Behc,et's disease / L.S. Atmaca, P.A. Sonmez // *Br. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 87. – P. 1466-1468.
42. Attia, S. Clinical and multimodal imaging characteristics of acute Vogt-Koyanagi-Harada disease unassociated with clinically evident exudative retinal detachment / S. Attia [et al.] // *Int. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 37-44.
43. Auer, C. Indocyanine green angiographic features in posterior scleritis / C. Auer, C.P. Herbort // *Am. J. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 126, № 3. – P. 471-476.
44. Auer, C. Indocyanine green angiography features in toxoplasmic retinochoroiditis / C. Auer, O. Bernasconi, C.P. Herbort // *Retina.* – 1999. – Vol. 19, № 1. – P. 22-29.
45. Balaskas, K. Retinal thickening in HLA-B27-associated acute anterior uveitis: evolution with time and association with severity of inflammatory activity / K. Balaskas, P. Ballabeni, Y. Guex-Crosier // *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* – 2012. – Vol. 53, № 10. – P. 6171-6177.
46. Barequet, I.S. Herpes simplex virus DNA identification from aqueous fluid in Fuchs heterochromic iridocyclitis / I.S. Barequet [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 129, № 5. – P. 672-673.
47. Bernasconi, O. Indocyanine green angiographic findings in sympathetic ophthalmia / O. Bernasconi [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 236, № 8. – P. 635-638.
48. Bernasconi, O.R. Ocular involvement by Epstein-Barr virus: a difficult diagnosis / O.R. Bernasconi, C.P. Herbort // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 1994. – Vol. 204, № 5. – P. 340-343.

49. Bernasconi, O. Sensitivity of laser flare photometry compared to slit-lamp cell evaluation in monitoring anterior chamber inflammation in uveitis / O. Bernasconi, M. Papadia, C.P. Herbort // *Int. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 30, № 5. – P. 495-500.
50. Berthoud Kündig, J.F. Increase in polyclonal immunoglobulins: a possible useful aid in diagnosis of uveitis caused by sarcoidosis / J.F. Berthoud Kündig, A. Keller, C.P. Herbort // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 1994. – Vol. 204, № 5. – P. 323-329.
51. Biziorek, B. Evaluation and monitoring of selected inflammation patterns in uveitis using laser tyndallometry / B. Biziorek, T. Zarnowski, Z. Zagórski // *Klin. Oczna.* – 2000. – Vol. 102, № 3. – P. 169-172.
52. Bouchenaki, N. Assessment and classification of choroidal vasculitis in posterior uveitis using indocyanine green angiography / N. Bouchenaki [et al.] // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 2002. – Vol. 219, № 4. – P. 243-249.
53. Bouchenaki, N. Fuchs' Uveitis: Failure to Associate Vitritis and Disc Hyperfluorescence with the Disease is the Major Factor for Misdiagnosis and Diagnostic Delay / N. Bouchenaki, C.P. Herbort // *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 16, № 4. – P. 239-244.
54. Bouchenaki, N. Indocyanine green angiography guided management of vogt-koyanagi-harada disease / N. Bouchenaki, C.P. Herbort // *J. Ophthalmic. Vis Res.* – 2011. – Vol. 6, № 4. – P. 241-248.
55. 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 // *European Association for Vision and Eye Research Conference.* – 2012. – Vol. 90, Iss. 249. – Special Issue: Abstracts. – Mode of access: <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2012.2643.x>.
56. Casella, A.M. Sympathetic ophthalmia – Histopathological correlation with fluorescein and indocyanine green angiography: case report / A.M. Casella [et al.] // *Arq. Bras. Oftalmol.* – 2008. – Vol. 71, № 6. – P. 886-889.

57. Chang, A.A. Histologic localization of indocyanine green dye in aging primate and human ocular tissues with clinical angiographic correlation / A.A. Chang [et al.] // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105, № 6. – P. 1060-1068.
58. Cimino, L. Searching for viral antibodies and genome in intraocular fluids of patients with Fuchs uveitis and non-infectious uveitis / L. Cimino [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 251, № 6. – P. 1607-1612.
59. Cimino, L. Sensitivity of indocyanine green angiography for the follow-up of active inflammatory choriocapillaropathies / L. Cimino, C. Auer, C.P. Herbort // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2000. – Vol. 8, № 4. – P. 275-283.
60. Davatchi, F. The saga of diagnostic/classification criteria in Behcet's disease / F. Davatchi // *Int. J. Rheumatic Dis.* – 2015. – Vol. 18. – P. 594-605.
61. Davis, J.L. Scale for photographic grading of vitreous haze in uveitis / J.L. Davis [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 150, № 5. – P. 637-641.
62. De Ancos, E. Quantitative measurement of inflammation in HLA-B27 acute anterior uveitis using the Kowa FC-100 laser flare-cell meter / E. De Ancos, N. Pittet, C.P. Herbort // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 1994. – Vol. 204, № 5. – P. 330-333.
63. De Groot-Mijnes, J.D. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis / J.D. De Groot-Mijnes [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 141, № 2. – P. 313-318.
64. Deschenes, J. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis / J. Deschenes [et al.] // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2008. – Vol. 16, № 1. – P. 1-2.
65. Dhibi, H.A. The Kkesh Uveitis Survey Study Group. Patterns of Uveitis in a Tertiary Care Referral Institute in Saudi Arabia / H.A. Dhibi [et al.] // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2017. – Vol. 25, № 3. – P. 388-395.
66. Drancourt, M. High prevalence of fastidious bacteria in 1520 cases of uveitis of unknown etiology / M. Drancourt [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2008. – Vol. 87, № 3. – P. 167-176.

67. Duke-Elder, S. Diseases of the Uveal Tract / S. Duke-Elder // System of Ophthalmology. – 1966. – Vol. 9. – P. 246-281.
68. Fang, W. Longitudinal quantification of aqueous flare and cells in Vogt-Koyanagi-Harada disease / W. Fang [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 92, № 2. – P. 182-185.
69. Fardeau, C. Indocyanine green angiography in birdshot chorioretinopathy / C. Fardeau [et al.] // Ophthalmology. – 1999. – Vol. 106, № 10. – P. 1928-1934.
70. Flower, R.W. Extraction of Choriocapillaris Hemodynamic Data From ICG Fluorescence Angiograms / R.W. Flower // Invest. Ophthalm. Vis. Sci. – 1993. – Vol. 34, № 9. – P. 2720-2729.
71. Foster, C.S. Diagnosis and Treatment of Uveitis / C.S. Foster, A. Vitale. – Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, India, 2002. – P. 21-91.
72. Gonzales, C.A. Relationships between laser flare photometry values and complications of uveitis / C.A. Gonzales [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 119, № 12. – P. 1763-1769.
73. Guex-Crosier, Y. Evaluation of laser flare-cell photometry in the appraisal and management of intraocular inflammation in uveitis / Y. Guex-Crosier, N. Pittet, C.P. Herbort // Ophthalmology. – 1994. – Vol. 101, № 4. – P. 728-735.
74. Guex-Crosier, Y. Sensitivity of laser flare photometry to monitor inflammation in uveitis of the posterior segment / Y. Guex-Crosier, N. Pittet, C.P. Herbort // Ophthalmology. – 1995. – Vol. 102, № 4. – P. 613-621.
75. Guney, E. Symptoms and signs of anterior uveitis / E. Guney, I. Tugal-Tutkun // US Ophthalmic. Review. – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 33-37.
76. Gupta, A. Uveitis / A. Gupta [et al.]. – New Delhi, 2009. – 830 p.
77. Guyer, D.R. Digital indocyanine-green videoangiography of occult choroidal neovascularization / D.R. Guyer [et al.] // Ophthalmology. – 1994. – Vol. 101, № 10. – P. 1727-1735.
78. Harper, T.W. Polymerase chain reaction analysis of aqueous and vitreous specimens in the diagnosis of posterior segment infectious uveitis / T.W. Harper [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 147, № 1. – P. 140-147.

79. Heiligenhaus, A. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis / A. Heiligenhaus [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 1121-1133.
80. Herbort, C.P. Fluorescein and Indocyanine Green Angiography for Uveitis / C.P. Herbort // *Middle East. Afr. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 16, № 4. – P. 168-187.
81. Herbort, C.P. Indocyanine green angiography in posterior uveitis / C.P. Herbort [et al.] // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 1996. – Vol. 208, № 5. – P. 321-326.
82. Herbort, C.P. Indocyanine green angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease: angiographic signs and utility in patient follow-up / C.P. Herbort, A. Mantovani, N. Bouchenaki // *Int. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 27, № 2-3. – P. 173-182.
83. Herbort, C.P. Laser flare photometry and its use in uveitis / C.P. Herbort // *Exp. Rev. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. 449-457.
84. Herbort, C.P. Precise monitoring and differentiation of inflammatory events by indocyanine green (ICG) angiography in a case of recurrent posterior sarcoid uveitis / C.P. Herbort // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2000. – Vol. 8, № 4. – P. 303-306.
85. Herbort, C.P. Schematic interpretation of indocyanine green angiography in posterior uveitis using a standard angiographic protocol / C.P. Herbort, P. LeHoang, Y. Guex-Crosier // *Ophthalmology.* – 1998. – Vol. 105, № 3. – P. 432-440.
86. Herbort, C.P. Use of laser flare photometry to assess and monitor inflammation in uveitis / C.P. Herbort [er al.] // *Ophthalmology.* – 1997. – Vol. 104, № 1. – P. 64-71.
87. Holland, G.N. A reconsideration of anterior chamber flare and its clinical relevance for children with chronic anterior uveitis (an American Ophthalmological Society thesis) / G.N. Holland // *Trans Am. Ophthalmol. Soc.* – 2007. – Vol. 105. – P. 344-364.
88. Hope-Ross, M. Adverse reactions due to indocyanine green / M. Hope-Ross [et al.] // *Ophthalmology.* – 1994. – Vol. 101, № 3. – P. 529-533.

89. Howe, L.J. Choroidal abnormalities in birdshot chorioretinopathy: an indocyanine green angiography study / L.J. Howe [et al.] // *Eye (Lond)*. – 1997. – Vol. 11, № 4. – P. 554-559.
90. Jabs, D.A. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop / D.A. Jabs, R.B. Nussenblatt, J.T. Rosenbaum // *Am. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 140, № 3. – P. 509-516.
91. Jones, N.P. The Manchester Uveitis Clinic: the first 3000 patients-epidemiology and casemix / N.P. Jones [et al.] // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2015. – Vol. 23, № 2. – P. 118-126.
92. Klaeger, A.J. Use of ultrasound biomicroscopy, indocyanine green angiography and HLA-B51 testing as adjunct methods in the appraisal of Behçet's uveitis / A.J. Klaeger [et al.] // *Int. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 25, № 1. – P. 57-63.
93. Knecht, P.B. Secondary choriocapillaritis in infectious chorioretinitis / P.B. Knecht, M. Papadia, C.P. Herbort // *Acta Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 91, № 7. – P. e550-555.
94. Kogure, K. Infrared absorption angiography / K. Kogure, E. Choromokos // *J. Appl. Physiol.* – 1969. – Vol. 26, № 1. – P. 154-157.
95. Kogure, K. Infrared Absorption Angiography of the Fundus Circulation / K. Kogure [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1970. – Vol. 83, № 2. – P. 209-214.
96. Konstantopoulou, K. A comparative study between clinical grading of anterior chamber flare and flare reading using the Kowa laser flare meter / K. Konstantopoulou [et al.] // *Int. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 35, № 5. – P. 629-633.
97. Kronborg, C. Should we keep changing the diagnostic criteria for Behçet's disease? / C. Kronborg, P.D. Mahar, C. Kelly // *Dermatology.* – 2014. – Vol. 228. – P. 1-4.
98. Küchle, M. Analysis of the blood aqueous barrier by measurement of aqueous flare in 31 eyes with Fuchs' heterochromic uveitis with and without secondary open-angle glaucoma / M. Küchle, N.X. Nguyen // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 2000. – Vol. 217, № 3. – P. 159-162.

99. KÜchle, M. Laser tyndallometry in anterior segment diseases / M. KÜchle // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 5, № 4. – P. 110-116.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. Ladas, J.G. Laser flare-cell photometry: methodology and clinical applications / J.G. Ladas [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 50. – P. 27-47.
104. Maghraby, A. Reproducibility and validity of laser flare/cell meter measurements of intraocular inflammation / A. Maghraby [et al.] // *J. Cataract. Refract. Surg.* – 1993. – Vol. 19, № 1. – P. 52-55.
105. Matsuo, T. Choroidopathy in patients with sarcoidosis observed by simultaneous indocyanine green and fluorescein angiography / T. Matsuo, M. Itami, F. Shiraga // *Retina.* – 2000. – Vol. 20, № 1. – P. 16-21.
106. Nashtaei, E.M. Patterns of Uveitis in the Middle East and Europe / E.M. Nashtaei [et al.] // *J. Ophthalm. Vis. Res.* – 2011. – Vol. 6, № 4. – P. 233-240.
107. Nguyen, N.X. Tyndallometry in monitoring therapy of sympathetic ophthalmia / N.X. Nguyen, M. KÜchle, G.O. Naumann // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 1994. – Vol. 204, № 1. – P. 33-36.
108. Nussenblatt, R.B. Uveitis: fundamentals and clinical practice / R.B. Nussenblatt, S.M. Whitecup. – 4th ed. – Elsevier Inc., 2010. – P. 46-47.

109. Oshika, T. Diurnal variation of aqueous flare in normal human eyes measured with laser flare-cell meter / T. Oshika, M. Araie, K. Masuda // *Jpn. J. Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 32, № 2. – P. 143-150.
110. Owens, S.L. Indocyanine green angiography / S.L. Owens // *British J. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 80. – P. 263-266.
111. Papadia, M. Diagnosis of Ocular Sarcoidosis / M. Papadia, C.P. Herbort, M. Mochizuki // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2010. – Vol. 18, № 6. – P. 432-441.
112. Papadia, M. Reappraisal of birdshot retinochoroiditis (BRC): a global approach / M. Papadia, C.P. Herbort // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 251, № 3. – P. 861-869.
113. Peek, R. Herpes simplex virus infection of the human eye induces a compartmentalized virus-specific B cell response / R. Peek, G.M. Verjans, B. Meek // *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 186, № 11. – P. 1539-1546.
114. Rao, N.A. Uveitis in developing countries / N.A. Rao // *Indian J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 61, № 6. – P. 253-254.
115. Rao, N.A. Vogt-Koyanagi-Harada disease diagnostic criteria / N.A. Rao, S. Sukavatcharin, J.H. Tsai // *Int. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 27, № 2-3. – P. 195-199.
116. Rothova, A. Ocular involvement in sarcoidosis / A. Rothova // *Br. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 84. – P. 110-116.
117. Ruukonen, P.C. Intraocular antibody synthesis against rubella virus and other microorganisms in Fuchs' heterochromic cyclitis / P.C. Ruukonen [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 248, № 4. – P. 565-571.
118. Shah, S.M. Correlations between laser flare measurements and anterior chamber protein concentrations / S.M. Shah, D.J. Spalton, J.C. Taylor // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1992. – Vol. 33. – P. 2878-2884.
119. Silpa-Archa, S. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus / S. Silpa-Archa, J.J. Lee, C.S. Foster // *Br. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 100. – P. 135-141.

120. Tappeiner, C. Elevated laser flare values correlate with complicated course of anterior uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis / C. Tappeiner [et al.] // *Acta. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 89, № 6. – P. e521-527.
121. Tran, V.T. Epidemiology of uveitis in Switzerland / V.T. Tran [et al.] // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 1994. – Vol. 2, № 3. – P. 169-176.
122. Tugal-Tutkun, I. Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWOG). Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis) / I. Tugal-Tutkun, C.P. Herbort, M. Khairallah // *Int. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 30, № 5. – P. 539-552.
123. Tugal-Tutkun, I. Laser flare photometry: a noninvasive, objective, and quantitative method to measure intraocular inflammation / I. Tugal-Tutkun, C.P. Herbort // *Int. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 30, № 5. – P. 453-464.
124. Tugal-Tutkun, I. Laser flare photometry and its use in uveitis / I. Tugal-Tutkun, F.N. Yalçındağ, C.P. Herbort // *Exp. Rev. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. 449-457.
125. Tugal-Tutkun, I. Use of laser flare-cell photometry to quantify intraocular inflammation in patients with Behçet uveitis / I. Tugal-Tutkun [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 246. – P. 1169-1177.
126. Whitcup, S.M. Examination of the patient with uveitis / S.M. Whitcup // *Uveitis. Fundamentals and Clinical Practice* / R.B. Nussenblatt, S.M. Whitcup, eds. – 4th ed. – Philadelphia: Mosby, 2010. – P. 43-44.
127. Win, M.Z.A. Epidemiology of Uveitis in a Tertiary Eye Center in Myanmar / M.Z.A. Win [et al.] // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2017. – Vol. 25, Suppl. – P. S69-S74.
128. Wolfensberger, T.J. Indocyanine green angiographic features in ocular sarcoidosis / T.J. Wolfensberger, C.P. Herbort // *Ophthalmology.* – 1999. – Vol. 106, № 2. – P. 285-289.

129. Wolfensberger, T.J. Indocyanine green angiographic features in tuberculous chorioretinitis / T.J. Wolfensberger, B. Piguet, C.P. Herbort // *Am. J. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 127, № 3. – P. 350-353.
130. Zierhut, M. Classification of Uveitis – Current Guidelines / M. Zierhut, C. Deuter, P.I. Murray // *Eur. Ophthalmic. Rev.* – 2007. – P. 77-78.