

## Эволюция методов диагностики инфекционных и неинфекционных увеитов. Обзор литературы

Э.В. Бойко<sup>1,2,3</sup>В.Г. Гвазава<sup>1</sup>И.Е. Панова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Ярослава Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283, Российская Федерация.

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Нирочная, 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация.

<sup>3</sup> ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации  
ул. Боткинская, 21/1, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2022;19(2):247–254**

Увеит — воспаление сосудистой оболочки глаза (радужки, цилиарного тела, хориоидеи), которое может распространяться на сетчатку, стекловидное тело и другие структуры глаза. На долю неинфекционных увеитов приходится от 31,5 до 82,9 % случаев. Распространенность инфекционных увеитов составляет от 13,0 до 54,7 %. Верификация этиологического диагноза увеита требует индивидуального подхода в каждом клиническом случае и основывается на тщательном анализе данных анамнеза пациента, наличии системных заболеваний, данных физикального обследования, которые дополняются различными лабораторными и инструментальными методами обследования. Однако, несмотря на широкое развитие современных диагностических возможностей, в 30–50 % случаев этиология увеита остается неизвестной после неинвазивных исследований, а лечение назначается эмпирически. На современном этапе изучения данной проблемы поиск патологического агента, который может играть как этиологическую роль в развитии инфекционного увеита, так и триггерную при неинфекционном процессе, по-прежнему остается актуальной задачей. Представлен обзор литературы по эволюции методов диагностики инфекционных и неинфекционных увеитов в соответствии с изменяющимися представлениями об этиологии и патогенезе заболевания, эпидемиологическими, географическими и социально-экономическими факторами, совершенствующимися хирургическими техниками. Обсуждаются патогенетические аспекты и роль инфекций в развитии неинфекционных увеитов.

**Ключевые слова:** увеит, диагностика увеитов, этиология увеитов, инфекционные увеиты, неинфекционные увеиты, интервенционная диагностика

**Для цитирования:** Бойко Э.В., Гвазава В.Г., Панова И.Е. Эволюция методов диагностики инфекционных и неинфекционных увеитов. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2022;19(2):247–254. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-247-254>

**Прозрачность финансовой деятельности:** Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Конфликт интересов отсутствует**



# Evolution of Diagnostic Methods for Infectious and Non-Infectious Uveitis. Review

E.V. Boyko<sup>1,2,3</sup>, V.G. Gvazava<sup>1</sup>, I.E. Panova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Yaroslava Gashka str., 21, Saint-Petersburg, 192283, Russian Federation

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov  
Kirochnaya str., 41, Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

<sup>3</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy  
Botkinskaya str., 21/1, St Petersburg, 194044, Russian Federation

## ABSTRACT

## Ophthalmology in Russia. 2022;19(2):247–254

Uveitis is an inflammation of the uvea (iris, ciliary body, choroid) that can spread to the retina, vitreous and other structures of the eye. Non-infectious uveitis accounts for 31.5 to 82.9 % of cases. The prevalence of infectious uveitis ranges from 13.0 to 54.7 %. Verification of the etiological diagnosis of uveitis requires an individual approach in each clinical case and is based on a thorough analysis of the patient's medical history, the presence of systemic diseases, and physical examination data, which is supplemented by various laboratory and instrumental examination. However, despite the widespread development of modern diagnostic capabilities, the etiology of uveitis remains unknown in 30–50 % of cases after non-invasive studies, and the treatment is prescribed empirically. At the present stage of studying this issue, the search for a pathological agent, that can play both an etiological role in the development of infectious uveitis and a trigger role in the non-infectious process, is still an urgent task. The article presents a review of the literature on the evolution of methods for the diagnosis of infectious and non-infectious uveitis in accordance with changing ideas about the etiology and pathogenesis of the disease, epidemiological, geographical and socio-economic factors, improving surgical techniques. Pathogenetic aspects and the role of infections in the development of non-infectious uveitis are discussed.

**Keywords:** uveitis, uveitis diagnosis, etiology of uveitis, infectious uveitis, non-infectious uveitis, interventional diagnostics

**For citation:** Boyko E.V., Gvazava V.G., Panova I.E. Evolution of Diagnostic Methods for Infectious and Non-Infectious Uveitis.

Review. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(2):247–254. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-247-254>

**Financial Disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**There is no conflict of interests**

Увеит — воспаление сосудистой оболочки глаза (радужки, цилиарного тела, хориоидеи), которое может распространяться на сетчатку, стекловидное тело и другие структуры глаза.

## ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ УВЕИТОВ

По этиологическому принципу увеиты подразделяют на инфекционные и неинфекционные. Кроме того, выделяются маскарадные синдромы и посттравматические увеиты [1, 2].

Под маскарадным синдромом подразумевается интраокулярное воспаление, симулирующее клиническую картину увеита, возникшее вследствие пролиферативного либо неопластического поражения [2].

Верификация этиологии увеита часто требует индивидуального подхода в каждом конкретном клиническом случае и основывается на тщательном анализе данных анамнеза пациента, наличии системных заболеваний, данных физикального обследования, которые дополняются различными лабораторными и инструментальными методами обследования. Однако, несмотря на широкое развитие диагностических возможностей, в 30–50 % случаев этиология остается неизвестной после неинвазивных исследований [3–5], а лечение назначается эмпирически.

Наиболее многочисленную группу в этиологической структуре увеитов составляют неинфекционные увеиты, на их долю приходится от 31,5 до 82,9 % случаев [2,

4, 6]. Неинфекционные увеиты — гетерогенная группа заболеваний аутоиммунного или иммуноопосредованного генеза, при которых, как правило, не удается обнаружить конкретный инфекционный агент, запускающий воспалительный процесс в сосудистой оболочке глаза<sup>1</sup>. В этиопатогенезе неинфекционных увеитов предполагается ведущее значение иммунных механизмов, которые могут инициироваться различными экзогенными (общие инфекции, токсины, лекарства, травма глазного яблока и др.) и эндогенными (комплемент и др.) стимулами, приводящими к подавлению функции регуляторных Т-лимфоцитов, активации Т-хелперов (Th-1, Th-2, Th-17) и продукции провоспалительных цитокинов [2, 7]. В ряде исследований было доказано, что инфекция может лежать в основе патогенеза неинфекционных увеитов через цитолитическое повреждение тканей либо через неконтролируемые и нерегулируемые иммунные реакции, которые могут продолжаться и после стихания инфекции [8–15].

К группе инфекционных увеитов относят заболевания, при которых основной причиной воспалительного процесса в сосудистой оболочке глаза являются инфекционные агенты в виде бактерий, вирусов, простейших, паразитов и грибов. Распространенность инфекционных увеитов широко варьирует в зависимости от географического региона и составляет от 13,0 до 54,7 % [3–5],

<sup>1</sup> Астахов Ю.С., Бровкина А.Ф., Давыдова Г.А., Дроздова Е.А., Кузнецова Т.И., Панова И.Е. Федеральные клинические рекомендации. Увеиты неинфекционные. 2019.

что обусловлено различными социально-экономическими факторами, отсутствием единого подхода к классификации увеитов и применением различных методов диагностики. Инфекционный агент может являться не только основной причиной воспалительного процесса при увеитах, но и играть роль провоцирующего фактора в развитии заболевания, а также усугублять течение основного заболевания [16]. Точное обнаружение конкретного инфекционного агента играет важную роль в постановке этиологически правильного диагноза и выборе корректной тактики лечения.

Роль инфекции в развитии заболевания не всегда очевидна. Так, M. Drancourt и соавт. в 2008 г. провели обследование образцов внутриглазных жидкостей и сыворотки крови у 1321 пациента (1520 образцов) с диагнозом «увеит неясной этиологии» с использованием универсальной ПЦР для обнаружения любых бактерий и грибов, специфической ПЦР для обнаружения «привередливых» (труднорастущих) бактерий и вирусов герпеса, культурального исследования стекловидного тела, серологических исследований сыворотки крови. Авторами установлено, что инфекционная этиология заболевания была подтверждена только у 147 (11, 1 %) пациентов, причем у 78 (53 %) из них причиной были «привередливые» бактерии, которые включали спирохеты, виды *Bartonella*, внутриклеточные бактерии (виды *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Coxiella burnetii*) и *Tropheryma whipplei* [17].

Трудности в этиологической диагностике увеитов привели к попыткам исследователей разработать единую диагностическую стратегию. Так, в рандомизированном контролируемом мультицентровом проспективном исследовании ULISSE (Uvéites: évaluation cLinique et médico-économique d'une Stratégie Standardisée pour le diagnostic Etiologique) [18] была доказана эффективность разработанной авторами стандартизированной диагностической стратегии по сравнению с так называемой «открытой» стратегией, в которой клиницист мог использовать любой диагностический тест (лабораторный, клинико-инструментальный) для установления этиологического диагноза. В результате данного исследования установлено, что использование стандартизированной стратегии потребовало выполнения 3759 тестов, «открытой» — 5371 теста, однако при этом этиологический диагноз был установлен только в 49,5 и 54,4 % соответственно.

### **ЭВОЛЮЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДИК В ВЕРИФИКАЦИИ ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ УВЕИТАХ**

В истории изучения увеитов доля неустановленных причин заболевания изменялась в зависимости от представлений о природе процесса, совершенствования диагностических механизмов, обнаружения новых этиологических агентов, углубления понимания сложности этиологии и патогенеза заболевания, а также зависела от различных социально-экономических, эпидемиологических и географических факторов. В конце

XIX — начале XX столетия большинство увеитов с увеитностью относили к сифилитическим или туберкулезным. Так, например, в работе L. Wecker 1876 г. [19], выполненной двумя годами позднее первого описания R. Förster случая сифилитического хориоретинита [20], от 60 до 70 % всех увеитов отнесены к сифилитическим, а остальные 30–40 % определены как увеиты с неизвестной этиологией. После появления в 1906 г. реакции Вассермана сифилис как причина увеита выявлен лишь в 29 % случаев уже в 1909 г. [21], эта тенденция сохранялась в последующие годы. В настоящее время на долю сифилиса приходится от 0,7 до 1,4 % случаев среди других причин увеитов [4, 22].

В отношении туберкулеза как возбудителя увеита интерес офтальмологов берет начало с экспериментов J.F. Conheim 1877 г., в которых автор предполагал возможное участие *Mycobacterium tuberculosis* в патогенезе увеита. Появление в 1908 г. теста Манту привлекло внимание исследователей к этому заболеванию как к одному из ведущих причин увеита. В работе A. Leber 1909 г. доля туберкулеза в структуре увеитов составляла 25 % [21]. По мере уменьшения заболеваемости системным туберкулезом в мире, а в особенности в индустриальных странах, снижалась и его доля в структуре увеитов. Полная расшифровка генома *M. tuberculosis* в 1998 г. и обнаружение в нем специфических антигенов в регионе RD1, отсутствующих в геномах у большинства нетуберкулезных микобактерий и в штаммах *M. bovis* BCG, применяемой для вакцины, привели к созданию технологий Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs), включающих QuantiFERON-TB Gold-тест (ELISA) и T-SPOT.TB (ELISPOT), что позволило значительно повысить чувствительность и специфичность диагностики туберкулеза. В настоящее время доля туберкулеза в структуре увеитов составляет от 3 % до 32,4 % в зависимости от географического региона земного шара [4, 5, 22].

В начале прошлого столетия интерес исследователей в области увеитов был направлен на непосредственное обнаружение этиологического агента во внутриглазных жидкостях и тканях. История исследований влаги передней камеры началась с работы A. Bruckner, посвященной изучению цитологии водянистой влаги [23]. Изучение морфологии клеток влаги передней камеры было продолжено W. Gilbert [24] и H. Wolf [25] в 1922 г. M. Amsler и F. Verrey в 1940-х годах выполнили более 3000 пункций передней камеры с целью цитологического и бактериологического исследования. Вопреки своей первоначальной гипотезе, авторы сделали вывод о том, что обнаружение микроорганизмов является редкостью и чаще дает положительные результаты в отношении экзогенных увеитов. В отчете F. Verrey французскому офтальмологическому обществу в 1946 г. 20 мазков из образцов водянистой влаги от 589 пациентов с увеитом содержали фагоцитированные бактериальные клетки, а рост бактерий был получен на культуре от 3 до 6 % из 302 образцов [26].

Трудности в непосредственном обнаружении патогена во внутриглазных жидкостях и тканях, а также развитие иммунологии определили интерес исследователей к применению серологических тестов с выявлением уровней антител. В данном контексте особую популярность среди заболеваний, являющихся причиной увеитов, начиная с 1940-х годов, получили бруцеллез и токсоплазмоз. В 1939 г. J. Green описал характерные для бруцеллеза глазные проявления [27]. Однако бруцеллез как причина увеита фигурировал преимущественно в американских исследованиях, и впоследствии долгое время ученым не удавалось выделить возбудителя из тканей глаза, а диагностика заболевания основывалась на клинической картине и результатах серологических тестов. Токсоплазмоз, напротив, после описания в 1939 г. случая врожденного глазного токсоплазмоза

[28] и подтверждения диагноза в гистологических срезах сетчатки [29] стал набирать большую популярность среди исследователей, которая также подкреплялась результатами разработанного в 1948 г. теста Sabin-Feldman [30], основанного на определении антитоксоплазмозных антител с помощью метиленового синего. Данный тест стал широко использоваться для диагностики токсоплазмоза. В 1954 г. Н. Goldmann и R. Witmer выдвинули предположение о повышении локальной продукции антител во влаге передней камеры [31]. Данная теория была подтверждена в более поздних работах Н. Remky [32] и G. Desmonts [33], которые выполняли серологические исследования влаги передней камеры на токсоплазмоз. Позднее было введено понятие коэффициента Гольдманна — Витмера (GWC), который рассчитывается по формуле:

Специфические IgG во влаге передней камеры / Специфические IgG в сыворотке крови)

Общее количество IgG во влаге передней камеры / Общее количество IgG в сыворотке крови

Значение данного показателя выше 3 является диагностическим и доказывает внутриглазную локализацию продукции обнаруженных специфических антител против определяемого патогена.

Начиная с конца XX века развитие молекулярно-генетических методов диагностики привело к углублению понимания патогенетических механизмов, а также к повышению чувствительности и специфичности диагностики увеитов. Открытый в 1985 г. метод ПЦР стал новым этапом в биологических исследованиях. Со времени первой идентификации ДНК *Toxoplasma gondii* в ткани глаза в 1990 г. [34] ПЦР стала применяться для диагностики инфекционных увеитов, вызванных различными патогенами в тканях глаза или внутриглазных жидкостях [35–37]. Этот диагностический тест является высокочувствительным, специфичным, быстрым, и для него требуется небольшой объем образцов, что является неотъемлемым ограничением метода и может привести к систематическим ошибкам и ложноотрицательным результатам. С другой стороны, его высокая чувствительность может дать и ложноположительные результаты. Чтобы преодолеть эти недостатки, было предложено сочетание определения коэффициента Гольдманна — Витмера с ПЦР для повышения чувствительности и специфичности метода [38]. J. D. De Groot Mijnes и соавт. сообщили о более высокой частоте выявления вирусов герпеса и токсоплазмы при оценке коэффициента Гольдманна — Витмера и ПЦР [39], а Н. Talabani и соавт. и О. Villard и соавт. продемонстрировали повышение чувствительности до 80–83 % при выявлении токсоплазмы с помощью коэффициента Гольдманна — Витмера или иммуноферментного анализа (ELISA) и оценки ПЦР по сравнению с 70–73 % с использованием одной из этих методик [40, 41].

Внедрение в хирургическую практику R. Machemer в 1971 г. операции витректомии через плоскую часть цилиарного тела обусловило возможность применения

данной технологии с диагностической целью. Появилась возможность использования образцов стекловидного тела для цитологического и микробиологического исследования, иммунофенотипирования методом проточной цитометрии с определением уровня моноклональных В-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD19, CD20, CD22, каппа- и гамма-легких цепей иммуноглобулинов, характерных для первичной внутриглазной лимфомы [42]. Изучение субстрата из стекловидного тела позволило получать дополнительную информацию о перестройках в гене тяжелых цепей иммуноглобулина, определении уровней IL-10 и IL-6 и их соотношении, уровне специфических антител методом ИФА или ELISA, а также выявлять патогенные микроорганизмы методом ПЦР.

Несмотря на большой арсенал методов, используемых в диагностике увеитов, в ряде случаев биопсия является ключевым методом в уточнении этиологического диагноза. К таким случаям относятся атипичное течение заболевания, отсутствие ответа на стандартную терапию, подозрение на злокачественное новообразование или инфекцию, отказ пациента от лечения до подтверждения злокачественности новообразования. С момента первого описания внутриглазной биопсии в 1868 г. [43] были предложены различные варианты хирургической техники выполнения этой процедуры. Трансклеральная хориоретинальная биопсия, впервые описанная G. A. Reuman и соавт. в 1981 г. [44] после серии экспериментов на животных моделях, была сопряжена с большим риском ятрогенных повреждений, таких как субретинальное и хориоидальное кровоизлияние, гемофтальм, отслойка сетчатки, экстрасклеральное распространение опухоли. Использование трансклерального доступа позволило снизить риск описанных побочных эффектов [45, 46].

В клинической практике также применяется методика тонкоигольной аспирационной биопсии, описанная

впервые еще в 1868 г. Hirshberg [47], преимуществами которой являются относительная простота технического выполнения, низкий риск послеоперационных осложнений и диссеминации опухолевых клеток. В сложных диагностических случаях тонкоигольная аспирационная биопсия часто играет решающую роль [48], что демонстрирует клинический случай, описанный P. Selvakumar и соавт. [49], в котором первоначальный диагноз туберкулезной гранулемы радужки, основанный на характерной клинической картине и наличии диагностических титров иммуноглобулина М, был изменен на основании выполненной тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим окрашиванием гидроксидом калия, выявившим наличие грибковых филаментов *Aspergillus fumigatus*, что впоследствии было подтверждено результатами ПЦР.

### **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ УВЕИТОВ**

Хотя неинфекционные увеиты относят к иммуноопосредованным заболеваниям, значительная роль в их патогенезе отводится триггерным инфекционным агентам, запускающим иммунный ответ, реализуемый через механизмы антигенной мимикрии, неспецифической активации, распространение эпитопа, наличие суперантигенов, влияние микробиоты кишечника [7].

Для защиты организма от вторжения патогенных микроорганизмов требуется постоянное взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом, при этом необходимо также поддерживать иммунологическую толерантность к собственным тканям, а также к комменсальной микробиоте, которая в основном имеет симбиотические отношения с хозяином. Большую группу неинфекционных увеитов составляют аутоиммунные увеиты. Считается, что врожденный и адаптивный иммунитет играет главную роль в аутовоспалительных и аутоиммунных механизмах.

Врожденная иммунная система обеспечивает быструю и надежную защиту против широкого спектра патогенов, которые экспрессируют патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMP — pathogen-associated molecular patterns), такие как липополисахарид, пептидогликаны, бактериальные белки ДНК, вирусные ДНК / РНК и др. [50]. Образраспознающие рецепторы (PRR — Pattern Recognition Receptors) врожденных иммунных клеток способны немедленно распознавать PAMP, а также связанные с опасностью молекулярные структуры (DAMP — danger-associated molecular patterns), экспрессируемые поврежденными клетками. PRR, такие как Toll-подобные рецепторы (TLR) и лектины С-типа (CTL), экспрессируемые на плазматических мембранах, или NOD-подобные рецепторы в цитоплазме, однажды активированные их лигандами, приводят к активации внутриклеточного пути передачи сигнала и индукции провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, регулируют адаптивный иммунный ответ [51].

Клетки адаптивной иммунной системы, Т- и В-лимфоциты, могут специфически распознавать патогены и формировать память для защиты от повторного заражения. Специфическое распознавание патогенных микроорганизмов рецепторами Т-клеток (TCR — T-cell receptors) и В-клеток (BCR — B-cell receptors) обеспечивается процессом рекомбинации гена с варибельным разнообразием (V-D-J — variable-diversity-joining) [50, 51]. Это позволяет распознавать неограниченное количество как чужеродных антигенов, так и собственных. Самоповреждение обычно предотвращается центральными и периферическими механизмами иммунной толерантности. Однако потеря толерантности к аутоантигенам и продукция аутоантител и аутореактивных антиген-специфических Т-клеток приводят к аутоиммунным нарушениям [50].

Роль инфекций в развитии неинфекционных увеитов была доказана в моделях экспериментального аутоиммунного увеита (ЭАУ) [52, 53], классической моделью которого является иммунизация мышей или крыс одним из ретинальных антигенов — аррестином (S-антигеном) или межфоторецепторным ретинол-связывающим белком (IRBP — interphotoreceptor retinoid-binding protein) совместно с бактериальными адъювантами, такими как токсин *Bordetella pertussis* или полный адъювант Фрейнда, содержащий убитые нагреванием клетки *Mycobacterium bovis*. В присутствии аутоантигенов эти адъюванты связываются с PAMP и активируют клетки врожденного иммунитета, которые представляют их клеткам адаптивного иммунитета, вызывая дифференцировку эффекторных Т-клеток в направлении фенотипа Th-17 с развитием моноцитарного воспалительного ответа в глазу. В более поздней модели ЭАУ инъекция IRBP, находящегося в дендритных клетках, созревших *in vitro* с бактериальным липополисахаридом, вызывает ответ Th-1 типа, а природа воспалительного инфильтрата является гранулоцитарной, что дает клиническую картину, отличную от той, которая наблюдается при классическом ЭАУ [52, 53]. Таким образом, качество и количество стимуляции врожденных рецепторов экзогенными стимулами (инфекционными агентами), по-видимому, определяют профиль иммунологического ответа, а также патологические и клинические особенности внутриглазного воспаления.

К традиционным методам диагностики неинфекционных увеитов относятся лабораторные исследования: клинический анализ крови, определение СОЭ, биохимический анализ крови, включающий исследование глюкозы, АЛТ, АСТ, общего билирубина и фракций, креатинина, мочевины, С-реактивного белка, клинический анализ мочи. Дополнительно с целью выявления системных и синдромных заболеваний, ассоциированных с увеитом, могут назначаться исследования на наличие антигена HLA-B27, HLA-B51, крови на антистрептолизин-О, антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор, антитела к цитрулинированному пептиду двуспиральной ДНК,

к нуклеосомам, кардиолипину, антифосфолипидные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, количество ангиотензинпревращающего фермента, анализ мочи на альбумин и др.

Интерпретация полученных данных может потребовать консультации профильных специалистов: пульмонолога, ревматолога, невролога, нефролога, онколога и др., по согласованию с которыми могут быть назначены лучевые методы диагностики патологии крестцово-подвздошных сочленений при переднем рецидивирующем увеите, головного мозга, легких, органов брюшной полости, почек. Помимо стандартного офтальмологического обследования, пациентам с увеитом рекомендуется выполнение дополнительных методов инструментального офтальмологического обследования, таких как оптическая когерентная томография, с целью количественной оценки макулярного отека, состояния зрительного нерва и мониторинга изменений, а также для оценки структурных изменений сетчатки и хориоидеи; флюоресцентная ангиография глаза с целью диагностики ангиитов и поражения зрительного нерва, а также для выявления зон ишемии и неоваскуляризации сетчатки. Кроме того, возможно применение биомикротографии глазного дна с использованием фундус-камеры для объективизации и мониторинга изменений на глазном дне, ультразвуковое исследование органа зрения для оценки внутриглазных изменений при недостаточной прозрачности оптических сред и оценки состояния цилиарного тела (ультразвуковая биомикроскопия). Используется ангиография с индоцианином зеленым для выявления активных воспалительных изменений и ишемических очагов в хориоидее при хориоидитах и хориокапилляритах, периметрия и электрофизиологическое исследование с целью анализа функции сетчатки и проводящих путей.

Появление новых методов интервенционной диагностики сделало возможным идентификацию инфекционных агентов при различных неинфекционных увеитах. В исследовании С.Д. Quentin и соавт. [8] была доказана повышенная продукция внутриглазных специфических антител с помощью определения коэффициента Гольдмана — Витмера по отношению к вирусу краснухи, что позволило предположить пусковую роль данного микроорганизма в патогенезе заболевания. Аналогичные результаты получили в последующих исследованиях Р.С. Ruokonen и соавт. [9] и J. Suzuki и соавт. [10], однако, по данным их исследований, вирус краснухи методом ПЦР был обнаружен в 14–22 %. Рядом исследователей было доказано, что развитие синдрома Познера — Шлоссмана связано с герпесвирусами, в особенности с цитомегаловирусом [11–13], причем ДНК возбудителя, а также локальные специфические антитела обнаруживались во влаге передней камеры в острый период заболевания и отсутствовали в межприступные периоды, что свидетельствует о связи течения болезни с реактивацией вируса. Предполагается, что бактериальные инфекции могут быть причиной развития острого переднего увеита у HLA-B27 положительных

пациентов. В трансгенной B27 модели серонегативной спондилоартропатии наличие нормальной микробной микрофлоры кишечника является необходимым условием для начала заболевания, которое не развивается у животных, выращенных в условиях отсутствия микробов [54]. К одному из возможных триггеров саркоидоза относят *Mycobacterium tuberculosis*. В метаанализе D. Gupta и соавт., в который были включены данные по исследованию биоптатов тканей пациентов с саркоидозом методом ПЦР, сообщается о положительных результатах тестов в 26 % случаев [55]. В исследовании Н. Minoda было доказано присутствие вируса Эпштейна — Барр в образцах спинномозговой жидкости и стекловидного тела у пациентов с болезнью Фогта — Коянаги — Хорада [56]. Триггерная роль в патогенезе увеитов отводится также вирусам Эпштейна — Барр, вирусам герпеса 6-го типа, парвовирусам, парвовирусам, вирусам кори и паротита [57, 58].

Иммунная система сталкивается с большим количеством проблем, начиная от острых вирусных инфекций и заканчивая хроническими заболеваниями, такими как туберкулез, в результате которых инфекция не всегда может быть ликвидирована. В этом случае происходит ремоделирование и перепрограммирование схем иммунологического надзора. Когда причиной хронического воспаления является не инфекция, а иммунная система, устранение провоцирующего антигена бывает достаточно, а бывает и нет, для нормального функционирования ткани или органа. Поэтому во многих случаях достигается компромисс между тканью и иммунной системой, который клинически может проявляться в виде ремиссий и рецидивов [59].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эволюция методов диагностики инфекционных и неинфекционных увеитов за всю историю их изучения определялась развитием медицины на конкретном историческом этапе, изменением представлений о природе заболеваний, выявлением новых этиологических причин, эпидемиологическими, географическими и социально-экономическими факторами.

На современном этапе изучения данной проблемы поиск патологического агента, который может играть как этиологическую роль в развитии инфекционного увеита, так и триггерную — при неинфекционном процессе, по-прежнему остается актуальной задачей.

Совершенствование хирургических техник (в частности, тонкоигольной аспирационной биопсии), появление новых лабораторных методик открывают перспективы для внедрения методов интервенционной диагностики в клиническую практику. Проведение научных исследований в данном направлении позволит разработать стратегии консервативного и хирургического лечения в коррекции увеального воспалительного процесса и его осложнений.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Бойко Э.В. — концепция и дизайн, научное редактирование;  
Гвазава В.Г. — поиск и анализ данных литературы, написание текста;  
Панова И.Е. — концепция и дизайн, научное редактирование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Deschenes J, Murray P.I., Rao N.A. International uveitis study group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2008;16(1):1–2. DOI: 10.1080/09273940801899822
- Панова И.Е., Дроздова Е.А. Увеиты: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. [Panova I.E., Drosdova E.A. Uveitis: A Guide for Physicians. Moscow: Medical news agency; 2006 (In Russ.).]
- Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, Hungong D.L., Piette J. C., LeHoang P. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(4):263–270. DOI: 10.1097/00005792-200107000-00005
- Neiter E, Conart J. B., Baumann C., Rousseau H., Zuily S., Angioi-Duprez K. Epidemiologic and etiologic patterns of uveitis in a University Hospital. *J Fr Ophthalmol*. 2019;42(8):844–851. DOI: 10.1016/j.jfo.2019.05.001
- Win M.Z.A., Win T., Myint S., Shwe T., Sandar H. Epidemiology of Uveitis in a Tertiary Eye Center in Myanmar. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2017;25(1):S69–S74. DOI: 10.3109/09273948.2015.1133839
- Кузнецова Т.И., Астахов Ю.С. Можно ли сократить долю увеитов неясной этиологии? *Офтальмологические ведомости*. 2019;12(3):21–30. [Kuznetsova T.I., Astakhov Yu.S. Is it possible to cut down the number of unknown etiology in uveitis? *Ophthalmology Journal = Ophthalmologicheskie vedomosti*. 2019;12(3):21–30 (In Russ)]. DOI: 10.17816/OV16369
- Кричевская Г.И., Катаргина Л.А. Вирусные и другие инфекции в этиопатогенезе увеитов. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(1):124–129. [Krichevskaya G.I., Katargina L.A. Viral and non-viral infections in the etiopathogenesis of uveitis. *Annales of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2020;136(1):124–129 (In Russ)]. DOI: 10.17116/oftalma2020136011124
- Quentin C.D., Reiber H. Fuchs heterochromic cyclitis: rubella virus antibodies and genome in aqueous humor. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(1):46–54. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.02.055
- Ruokonen P.C., Metzner S., Ucer A., Torun N., Hofmann J., Pleyer U. Intraocular antibody synthesis against rubella virus and other microorganisms in Fuchs' heterochromic cyclitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(4):565–571. DOI: 10.1007/s00417-009-1239-7
- Suzuki J., Goto H., Komase K., Abo H., Fujii K., Otsuki N., Okamoto K. Rubella virus as a possible etiologic agent of Fuchs heterochromic iridocyclitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(10):1487–1491. DOI: 10.1007/s00417-010-1434-6
- Bloch-Michel E., Dussaix E., Cerqueti P., Patarin D. Possible role of cytomegalovirus infection in the etiology of the Posner-Schlossman syndrome. *Int Ophthalmol*. 1987;11(2):95–96. DOI: 10.1007/BF00136737
- Yamamoto S., Pavan-Langston D., Tada R., Yamamoto R., Kinoshita S., Nishida K., Shimomura Y., Tano Y. Possible role of herpes simplex virus in the origin of Posner-Schlossman syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(6):796–798. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)72788-6
- Teoh S.B., Thean L., Koay E. Cytomegalovirus in aetiology of Posner-Schlossman syndrome: evidence from quantitative polymerase chain reaction. *Eye*. 2005;19(12):1338–1340. DOI: 10.1038/sj.eye.6701757
- de Groot-Mijnes J.D., de Visser L., Zuurveen S., Martinus R.A., Völker R., ten Dam-van Loon N.H., de Boer J.H., Postma G., de Groot R.J., van Loon A.M., Rothova A. Identification of new pathogens in the intraocular fluid of patients with uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(5):628–636. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.05.015
- Visser N., Rothova A., de Groot-Mijnes J.D., de Visser L. Searching for Intraocular Antibody Production Against Parvovirus B19, Mumps Virus and Measles Virus in Patients With Intermediate and Posterior Uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(6):841–842. DOI: 10.1136/bjo.2008.150607
- Катаргина Л.А. Эндogenous увеиты у детей и подростков. М.: Медицина, 2000. [Katargina L.A. Endogenous uveitis in children and adolescents. Moscow: Medicine; 2000 (In Russ.).]
- Drancourt M., Berger P., Terrada C., Bodaghi B., Conrath J., Raoult D., LeHoang P. High Prevalence of Fastidious Bacteria in 1520 Cases of Uveitis of Unknown Etiology. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(3):167–176. DOI: 10.1097/MD.0b013e31817b0747
- De Parisot A., Kodjikian L., Errera M.-H., Sedira N., Heron E., Pérard L. Randomized controlled trial evaluating a standardized strategy for uveitis etiologic diagnosis (ULISSE). *Am J Ophthalmol*. 2017;178:176–185. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.03.029
- von Wecker L. Handbuch der gesamten Augenheilkunde. Leipzig: Engelmann, 1876.
- Förster R. Zur klinische Kenntniss des Choroiditis syphilitica. *Graefes Archiv Ophthalmol*. 1874;20:33–82.
- Leber A. Serodiagnostische Untersuchungen bei Syphilis und Tuberkulose des Auges. *Arch Augenheilk* 1909;73:1–69.
- Jones N.P. The Manchester Uveitis Clinic: the first 3000 patients—epidemiology and casemix. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23(2):118–126. DOI: 10.3109/09273948.2013.855799
- Bruckner A. Zur Cytologie Des Auges. *Ber Dtsch Ophthalmol*. 1916;40:471.
- Gilbert W., Plaut F. Über Kammerwasseruntersuchung. *Arch Augenheilkd*. 1922;90:1–28.
- Wolf H. Zur Morphologie des Kammerwassers. *Arch Augenheilkd*. 1922;90:29–42.
- Von Sallmann L., Locke J.C., Locke B.D. Cytological and bacteriological studies of the aqueous humor in uveitis. *AMA Arch Ophthalmol*. 1951;46(1):4–13. DOI: 10.1001/archophth.1951.01700020007002
- Green J. Ocular manifestations in brucellosis (Malta Fever; Undulant Fever). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1938;36:104–126.
- Wolfe A., Cowan D., Paige B.H. Human toxoplasmosis: occurrence in infants as an encephalomyelitis verification by transmission to animals. *Science*. 1939;89(2306):226–227. DOI: 10.1126/science.89.2306.226
- Wilder H.C. Toxoplasma chorioretinitis in adults. *Arch Ophthalmol*. 1952;48(2):127–136. DOI: 10.1001/archophth.1952.00920010132001
- Sabin A.B., Feldman H. Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting protozoan parasite (toxoplasma). *Science*. 1948;108(2815):660–663. DOI: 10.1126/science.108.2815.660
- Goldmann H., Witmer R. Antikörper im Kammerwasser. *Ophthalmologica*. 1954;127(4–5):323–330. DOI: 10.1159/000301976
- Remky H. Serological aqueous humor research in toxoplasmosis with uvea involvement. *Doc Ophthalmol*. 1960;14:353–359.
- Desmonts G., Baron A. Serological examination of the aqueous humor in the course of toxoplasmic uveitis. Comparative method (aqueous humor, blood serum). *Bull Soc Ophthalmol Fr*. 1959;8:793–796.
- Brezin A.P., Egvuagu C.E., Burnier M. Jr, Silveira C., Mahdi R.M., Gazzinelli R.T., Belfort R. Jr, Nussenblatt R.B. Identification of toxoplasma gondii in paraffin-embedded sections by the polymerase chain reaction. *Am J Ophthalmol*. 1990;110(6):599–604. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)77055-2
- Harper T.W., Miller D., Schiffman J.C., Davis J.L. Polymerase chain reaction analysis of aqueous and vitreous specimens in the diagnosis of posterior segment infectious uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(1):140–147. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.07.043
- Bispo P.J.M., Davoudi S., Sahm M.L., Ren A., Miller J., Romano J., Sobrin L., Gilmore M.S. Rapid Detection and Identification of Uveitis Pathogens by Qualitative Multiplex Real-Time PCR. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(1):582–589. DOI: 10.1167/iov.17-22597
- Kharel Sitaula R., Janani M.K., Madhavan H.N., Biswas J. Outcome of polymerase chain reaction (PCR) analysis in 100 suspected cases of infectious uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2018;8(1):2. DOI: 10.1186/s12348-017-0144-1
- de Boer J.H., Verhagen C., Bruinenberg M., Rothova A., de Jong P.T., Baarsma G.S., Van der Lelij A., Ooyman F.M., Bollemeijer J.G., Derhaag P.J., Kijlstra A. Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1996;121(6):650–658. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)70631-2
- de Groot-Mijnes J.D., Rothova A., van Loon A.M., Schuller M., Ten Dam-Van Loon N.H., De Boer J.H., Schuurman R., Weersink A.J.L. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complementary for the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 2006;141(2):313–318. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.09.017
- Talabani H., Asseraf M., Yera H., Delair E., Ancelle T., Thulliez P., Brézin A.P., Dupouy-Camet J. Contributions of immunoblotting, real-time PCR, and the Goldmann-Witmer coefficient to diagnosis of atypical toxoplasmic retinochoroiditis. *J. Clin. Microbiol*. 2009;47(7):2131–2135. DOI: 10.1128/JCM.00128-09
- Villard O., Filisetti D., Roch-Deries F., Garweg J., Flament J., Candolfi E. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, immunoblotting, and PCR for diagnosis of toxoplasmic chorioretinitis. *J. Clin. Microbiol*. 2003;41(8):3537–3541. DOI: 10.1128/jcm.41.8.3537-3541.2003
- Chan C.C., Wallace D.J. Intraocular lymphoma: update on diagnosis and management. *Cancer Control*. 2004;11(5):285–295. DOI: 10.1177/107327480401100502
- Jensen O.A., Andersen S.R. Late complications of biopsy in intraocular tumours. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1959;37:568–575. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1959.tb03470.x
- Peyman G.A., Juarez C.P., Raichand M. Full-thickness eye-wall biopsy: long-term results in 9 patients. *Br J Ophthalmol*. 1981;65(10):723–726. DOI: 10.1136/bjo.65.10.723
- Scherfig E., Prause J. U., Jensen O. A. Transvitreal Retinochoroidal Biopsy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1989;27(4):369–373. DOI: 10.1007/BF02169415
- Johnston R.L., Tufail A., Lightman S., Luthert P.J., Pavesio C.E., Cooling R.J., Charteris D. Retinal and choroidal biopsies are helpful in unclear uveitis of suspected infectious or malignant origin. *Ophthalmology*. 2004;111(3):522–528. DOI: 10.1016/j.ophtha.2002.10.002
- Martin H.E., Ellis E.B. Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg*. 1930;92(2):169–181.
- Lim L.L., Suhler E.B., Rosenbaum J.T., Wilson D.J. The role of choroidal and retinal biopsies in the diagnosis and management of atypical presentations of uveitis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2005;103:84–89.
- Selvakumar P., Sofia O., Gopal L., Biswas J. Recurrent fungal iris granuloma in a 10-year-old child. *Ocular immunology and inflammation*. 2012;20(3):221–223. DOI: 10.3109/09273948.2012.670741
- Willermain F., Rosenbaum J.T., Bodaghi B., Rosenzweig H.L., Childers S., Behrend T., Wildner G., Dick A.D. Interplay between innate and adaptive immunity in the development of non-infectious uveitis. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(2):182–194. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.11.004
- Doria A., Zen M., Bettio S., Bassi N., Nalotto L., Ghirardello A., Iaccarino L., Punzi L. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):22–30. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.07.018
- Forrester J.V., Kuffova L., Dick A.D. Autoimmunity, Autoinflammation and Infection in Uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2018;189:77–85. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.02.019
- Caspi R.R. A look at autoimmunity and inflammation in the eye. *J Clin Invest*. 2010;120(9):3073–3083. DOI: 10.1172/JCI42440

54. Wakefield D., Chang J.H., Amjadi S., Maconochie Z., Abu El-Asrar A., McCluskey P. What is new HLA-B27 acute anterior uveitis? *Ocul Immunol Inflamm.* 2011;19(2):139–144. DOI: 10.3109/09273948.2010.542269
55. Gupta D., Agarwal R., Aggarwal A. N., Jindal S. K. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2007;30(3):508–516. DOI: 10.1183/09031936.00002607
56. Minoda H., Sakai J., Sugiura M., Imai S., Osato T., Usui M. High inducibility of Epstein-Barr virus replication in B lymphocytes in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1999;103:289–296.
57. de Groot-Mijnes J.D., de Visser L., Zuurveen S., Martinus R.A., Völker R., ten Dam-van Loon N.H., de Boer J.H., Postma G., de Groot R.J., van Loon A.M., Rothova A. Identification of new pathogens in the intraocular fluid of patients with uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(5):628–636. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.05.015
58. Visser N., Rothova A., de Groot-Mijnes J.D.F., de Visser L. Searching for Intraocular Antibody Production Against Parvovirus B19, Mumps Virus and Measles Virus in Patients With Intermediate and Posterior Uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(6):841–842. DOI: 10.1136/bjo.2008.150607
59. Epps S.J., Boldison J., Stimpson M.L., Khera T.K., Lait P.J.P., Copland D.A., Dick A.D., Nicholson L.B. Re-programming immunosurveillance in persistent non-infectious ocular inflammation. *Prog Retin Eye Res.* 2018;65:93–106. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.03.001

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Санкт-Петербургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Бойко Эрнест Витальевич

доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского филиала МНТК

ул. Боткинская, 21/1, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ул. Ярослава Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283, Российская Федерация

ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

Санкт-Петербургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Гвазава Виктория Гиевна

врач-офтальмолог

ул. Ярослава Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-2765-0332>

Санкт-Петербургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Панова Ирина Евгеньевна

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе

ул. Ярослава Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

S. M. Kirov Military Medical Academy

St. Petersburg Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov

Boiko Ernest V.

MD, Professor, head of St. Petersburg Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

Botkinskaya str., 21/1, St. Petersburg, 194044, Russia

Yaroslava Gasheka str., 21, St. Petersburg, 192283, Russia

Kirochnaya str., 41, St. Petersburg, 191015, Russia

St. Petersburg Branch S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

Gvazava Viktoriya G.

ophthalmologist

Yaroslava Gasheka str., 21, Saint-Petersburg, 192283, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-2765-0332>

St. Petersburg Branch S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

Panova Irina E.

MD, Professor, deputy director for scientific research

Yaroslava Gasheka str., 21, Saint-Petersburg, 192283, Russia