

## ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ИНФЕКЦИОННЫХ УВЕИТОВ

*Марченко А. А.*

*Учреждение образования «Витебский государственный  
ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Увеиты — одна из основных причин инвалидности и слепоты при глазной патологии. Более чем у половины пациентов увеиты принимают хроническое течение, чем обусловлен высокий процент потери зрения. Причинами увеитов часто являются процессы инфекционной природы [1]. Этиология патологического процесса играет решающую роль при выборе лечения. Показанием к применению инвазивных методик забора внутриглазной жидкости для определения этиологии являются тяжелые воспалительные заболевания глаза [2, 3]. Современные исследования этиологии, классификации и эпидемиологии увеитов крайне важны для клиницистов как помощь в диагностике, классификации и лечении данной патологии.

**Ключевые слова:** увеит, цитомегаловирусная инфекция, этиология, полимеразная цепная реакция.

**Введение.** Увеиты — воспалительные заболевания сосудистой оболочки глаза выступают частой причиной нарушения зрения. Причиной возникновения увеитов могут быть инфекции, системные заболевания, токсические агенты, аллергические реакции, аутоиммунный ответ. Инфекционные факторы могут быть вирусными, бактериальными, грибковыми, паразитарными и др. Наиболее часто сосудистая оболочка поражается герпес-вирусами, возбудителями токсоплазмоза, туберкулеза, сифилиса. Увеиты при «фокальной» очаговой инфекции (хронический тонзиллит, синусит, заболевания зубов) вызываются преимущественно стафилококками и стрептококками. В последнее время изменилась этиологическая структура увеитов: уменьшилось число бактериальных увеитов, увеличилось число вирусных и аутоиммунных увеитов, а также сифилитических и хламидийных.

По данным ряда авторов, вирусная инфекция в 27–40 % случаев является этиологическим фактором развития увеита и наиболее часто вызывается вирусами простого герпеса, Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом [4]. Несмотря на усовершенствование методов опре-

деления этиологии, до 50 % всех случаев остаются идиопатическими, которые на сегодняшний день в этиологической структуре передних увеитов занимают основное место.

В структуре задних увеитов также значительный удельный вес составляют инфекционные поражения. Существенное место занимают при этом идиопатические хориоретиниты и ретиноваскулиты, а также неинфекционные поражения, ассоциированные с системными и синдромными заболеваниями [5].

Среди системных и синдромных заболеваний, провоцирующих развитие воспаления сосудистой оболочки глаза, выделяют: ревматизм, болезни Бехтерева, Бехчета, рассеянный склероз, гломерулонефрит, псориаз, синдромы Рейтера, Шегрена, Фогта — Коянаги — Харады, язвенный колит, саркоидоз. Распространены увеиты вследствие оперативного лечения, контузионных повреждений, проникающего ранения глаза, а также факогенный увеит и симпатическая офтальмия. Аллергические неинфекционные увеиты: при наследственной, лекарственной и пищевой аллергии, а также сывороточные увеиты при введении различных вакцин и сывороток. Встречаются увеиты и

при других патологических состояниях организма: нарушениях обмена, функций нейроэндокринной системы (менопауза), токсико-аллергические увеиты (при отслойке сетчатки, распаде опухоли, болезнях крови) [3].

В данное время многие авторы рекомендуют использовать комбинированные исследования для наиболее полной диагностики увеитов. Кроме стандартного физикального исследования, сбора анамнеза и общеклинических анализов, крайне важно использовать и дополнительные методы. Методы лабораторных исследований различаются по простоте постановки, специфичности, чувствительности и экономичности. На результат исследования могут влиять многие факторы, такие как: предшествующее лечение, активность воспалительного процесса в глазу, особенности течения инфекции (острая, хроническая, латентная, персистирующая), фаза репликативного цикла возбудителя, во время которой взят анализ [1, 2, 6].

Существуют следующие основные методы определения этиологии заболевания: выявление этиопатогена или его структур — генома антигена (полимеразная цепная реакция); регистрация иммунологического ответа: обнаружение специфических иммуноглобулинов и клеточных реакций (иммуноферментный анализ); постановка очаговых внутрикожных и локальных проб (аллергопробы) с инфекционными антигенами, бактериологические методы. По методу забора материала методы исследования можно разделить на инвазивные и неинвазивные. Объектом исследования служат материалы, полученные от пациента: сыворотка крови, слезная жидкость, соскобы эпителия (с конъюнктивы, роговицы) — взятие этого исследуемого материала не представляет значительных трудностей. Исследование внутриглазной жидкости (ВГЖ), стекловидного тела (СТ), биоптатов оболочек глаза и конъюнктивы предполагает использование инвазивных методов [1]. Хотя забор образцов ВГЖ и СТ в качестве материала для анализа является относительно безопасной процедурой, однако в редких случаях может привести к развитию осложнений [3]. Кроме того, объем образцов ВГЖ и СТ достаточно ограничен (до 0,2 мл), что затрудняет индикацию и идентификацию возбудителя [1]. В связи с этим такие исследования необходимо проводить после тщательного анализа данных клиники и изучения образцов сыворотки крови. Показаниями для применения инвазивных методик забора материала с целью подтверждения или исключения диагноза являются

острые и хронические эндофтальмиты, прогрессирующие воспалительные заболевания глаза, тяжелые двусторонние увеиты и увеиты, резистентные к лечению [1, 3].

Наиболее эффективным методом исследования биопсийного материала на сегодняшний день является полимеразная цепная реакция (ПЦР) — метод селективной амплификации одной или нескольких копий фрагмента ДНК, в результате чего генерируются миллионы или более копий определенной последовательности ДНК. Характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью, возможностью получения ДНК этиологического агента из малого количества исследуемого материала. Методика применяется с целью определения этиологии вирусных и паразитарных заболеваний глаз, ретинального некроза, хориоретинитов и панувеитов тяжелого течения [6]. При этом эффективность детекции возбудителя может снижаться из-за недостаточного количества материала для анализа и низкого содержания ДНК возбудителя в материале, что возможно при стертой клинической картине заболевания или на фоне проводимого лечения [1, 6].

В зависимости от типа увеита и предполагаемого диагноза, могут использоваться парацентез передней камеры, конъюнктивальная биопсия и ретинохориоидальная биопсия. Образец внутриглазной жидкости, полученный при пункции передней камеры, может быть отправлен на вирусологическую, бактериологическую, микотическую, паразитологическую или биохимическую экспертизу, в зависимости от клиники.

Современные исследования демонстрируют пользу ПЦР в диагностике причин инфекционного увеита, на основании которых исследователи показывают высокий процент обнаружения ДНК различных возбудителей инфекционных заболеваний. [7].

**Цель работы** — исследование внутриглазной жидкости и сыворотки крови пациентов с тяжелыми воспалительными заболеваниями сосудистой оболочки глаза на наличие ДНК-токсоплазмы, цитомегаловируса и парвовируса В19 методом ПЦР в режиме реального времени.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 37 пациентов от 23 до 92 лет с различными формами воспаления сосудистой оболочки глаза, включая увеит, кератоувеит, хориоретинит и эндофтальмит, проходивших стационарное лечение в отделении микрохирургии глаза УЗ «Витебская областная клини-

ческая больница». Отобранные пациенты, в зависимости от заболевания, клинической картины и активности процесса, были разделены на две группы, пациентам одной из которых производился забор внутриглазной жидкости (ВГЖ) и крови, а второй — только крови.

Перед забором ВГЖ истории болезни всех пациентов были изучены на предмет клинического течения увеита, анализов и консультаций специалистов, а также всех возможных неблагоприятных последствий выполнения инвазивной процедуры забора водянистой влаги. Все пациенты для участия в исследовании прошли стандартный протокол скрининга, в который включены общеклинические анализы, серологические тесты на сифилис, ВИЧ и Гепатиты В, С (при необходимости), а также рентгенографию грудной клетки. Решение о выполнении диагностического забора ВГЖ у каждого отдельного пациента было продиктовано в первую очередь клиническими признаками увеита: включались пациенты с выраженными односторонними и двусторонними поражениями стекловидного тела, гипопионом, а также очаговыми или диффузными некротическими поражениями в сетчатке.

Анализ водянистой влаги не проводился у пациентов с легкими формами увеита и у тех, кто показывал хорошую положительную динамику в ответ на назначенное лечение. Забор внутриглазной жидкости проводился в стерильных условиях операционной во избежание соприкосновения материала с внешней средой, а также для профилактики воспалительных осложнений для пациента. Для последующего проведения полимеразной цепной реакции у

каждого пациента забиралась влага передней камеры в количестве примерно 200 мкл.

Для получения плазмы использовалось 5 мл периферической крови, собранной с использованием пробирки для сбора крови, покрытой антикоагулянтом ЭДТА, которая в последствии центрифугировалась при 1500 об/мин в течение 10 мин. Надосадочная жидкость в объеме 1000 мкл и 100 мкл водянистой влаги помещались в эппендорфы и отправлялись в морозильную камеру до лабораторного анализа. Еще 100 мкл водянистой влаги непосредственно после забора отправлялось в бактериологическую лабораторию для исследования ее на микрофлору и чувствительность к антибактериальным препаратам.

После накопления достаточного количества материала выполнялась ПЦР в режиме реального времени для обнаружения токсоплазмы, цитомегаловируса и парвовируса В19.

**Результаты и их обсуждение** Средний возраст пациентов составил 57,5 лет ( $\pm 34,5$  года). Мужчины составили 37,8 % (14 человек), женщины 62,2 % (23 человека).

Забор внутриглазной жидкости осуществлялся на фоне проводимой противовоспалительной терапии, в которую входило назначение антибактериальных препаратов и пульс-терапии кортикостероидами. Все пациенты прошли полный офтальмологический осмотр после забора внутриглазной жидкости. Ни у одного из обследованных пациентов не было никаких неблагоприятных последствий манипуляции. Результаты исследования представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1 — Клинический диагноз ( $n = 37$ )

Диагноз	Количество пациентов	Процент от общего числа пациентов	Из них обнаружен возбудитель в ВГЖ	
				%
Увеит	15	40,5	0	0
Кератоувеит (в том числе язва роговицы)	10	27	1	10
Хориоретинит	3	8,1	0	0
Послеоперационный увеит, эндофтальмит	9	24,3	7	77,8

Таблица 2 — Результаты ПЦР

Возбудитель	Водянистая влага	Плазма крови
ЦМВ	8	0
Токсоплазма	0	0
Парвовирус В19	0	0

В ходе бактериологического исследования водянистой влаги микрофлора не была выделена ни в одном из образцов.

Из 12 пациентов, у которых проводился забор ВГЖ, у 8 был обнаружен ЦМВ в водянистой влаге, что составило 66,7 %. Это уточняет этиологию внутриглазного воспаления, которая не была идентифицирована при клиническом обследовании пациентов.

Анализ внутриглазной жидкости получил широкое распространение и популярность для определения этиологии инфекционного увеита в Европе и США. Одним из основных недостатков такой процедуры является небольшой объем образца и, следовательно, ограниченное количество возможных тестов. Парацентез передней камеры глаза имеет большое число преимуществ, так как он может быть выполнен без дополнительной аппаратуры и навыков хирурга, имеет низкое число осложнений.

Ранее неоднократно сообщалось о ПЦР-анализе ВГЖ при увеите. Т. W. Harper и др. сообщили о 20%-м изменении в ведении пациентов с задним увеитом после результатов ПЦР. A. Rothova и др. сообщил об обнаружении ино-родной ДНК у 29 % пациентов с задним увеитом с изменением тактики лечения у 24 %. Anwar и соавт. сообщили о положительном результате на чужеродную ДНК только у 28 % из 53 пациентов с передним увеитом, что привело к смене лечения только у 13 % от всей исследуемой группы, и авторы выразили сомнения в его полезности. По результатам исследования A. Chronopoulos и др. показано, что исследование образцов у пациентов с передним и задним увеитом, оказалось положительным на присутствие чужеродной ДНК в 41,5 %. Лечение было скорректировано на основании результатов ПЦР у 37,7 % пациентов, на которое все ответили положительно [3]. Сравнение данных исследований приведено в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты определения этиологии увеитов в различных исследованиях

Автор, год исследования	Количество пациентов	Процент обнаружения чужеродной ДНК	Процент пациентов, со сменой тактики лечения	Обнаруженные возбудители
Chronopoulos A., 2016	45	41,5	37,7	Herpes simplex virus (HSV) 1/2; Varicella Zoster virus (VZV), Cytomegalovirus (CMV), Epstein Barr virus (EBV), Toxoplasma gondii
Harper T. W., 2009	95	81	20	HSV 1/2, VZV, CMV, EBV and Toxoplasma gondii
Rothova A., 2008	152	29	24	HSV, VZV, Toxoplasma Gondii, CMV

Ранее считалось, наиболее частым проявлением цитомегаловирусной инфекции в глазу является ретинит, встречающийся, как правило, у иммунокомпроментированных пациентов, преимущественно страдающих синдромом приобретенного иммунодефицита. Однако недавно признана высокая частота встречаемости поражения глаз и иммунокомпетентных людей цитомегаловирусной инфекцией с широким спектром глазных проявлений.

Считается, что цитомегаловирусный передний увеит возникает из-за местной реактивации латентного ЦМВ, поскольку сыворотка крови иммунокомпетентных пациентов с передним ЦМВ увеитом, как правило, положительна на IgG, но отрицательна на IgM

и ЦМВ-антиген. Отсутствие виремии ЦМВ в таких случаях говорит о том, что основополагающая роль системной инфекции в патогенезе ЦМВ переднего увеита мало вероятна [8].

Как правило, установка вирусной этиологии внутриглазного воспаления происходит с задержкой, что затрудняет выбор этиотропной терапии и приводит к развитию прогрессирующих форм воспаления и различных осложнений, приводящих к стойкому снижению максимальной корригированной остроты зрения у молодых пациентов.

Крайне важно, что результаты анализа водянистой влаги показывают положительный результат исследуемой жидкости. А детальное изучение таких клинических случаев показы-

вает отсутствие этиотропной терапии, длительные сроки лечения, необходимость хирургических вмешательств и низкую остроту зрения в исходе заболевания.

Такой метод исследования представляет собой клинически значимый подход для определения этиологии воспаления сосудистой оболочки глаза у пациентов с активным воспалением, когда результаты первоначального скрининга увеита не дают точного диагноза, и в тяжелых случаях, когда наиболее ранняя диагностика и быстрое лечение необходимы.

Опираясь на положительные результаты лабораторных исследований можно корректировать тактику лечения пациентов, сокращая сроки госпитализации, устраняя потребность в дополнительных хирургических вмешательствах и добиваясь более высоких цифр остроты зрения.

Полученные нами результаты основываются только на трех исследованных патогенов, и многие случаи увеита до сих пор остаются необъясненными. Например, в случае неинфекционного происхождения заболевания. Также возможно, что большой процент идиопатических случаев увеита вызван другими ви-

русами, бактериями или паразитами, что, несомненно, требует расширения спектра диагностических тестов.

**Заключение.** Коррекция тактики лечения пациентов, сокращение сроков госпитализации и получение высокой остроты зрения в исходе заболевания возможны благодаря результатам лабораторных исследований.

Внутриглазные инфекции могут быть точно диагностированы путем забора небольшого объема внутриглазной жидкости для ее исследования на наличие подозреваемых патогенов с помощью ПЦР.

Наши результаты основываются только на трех патогенах, и многие случаи увеита остаются необъясненными и могут быть вызваны другими возбудителями или иметь неинфекционную природу, что требует расширения спектра диагностических тестов.

Подводя итог, можно сказать, что данное исследование демонстрирует диагностическую эффективность исследования ВГЖ на инфекционные агенты и показывает отсутствие осложнений выполнения процедуры парацентеза передней камеры глаза у пациентов с увеитом.

### Список цитированных источников

1. Троицкая, Н. А. Роль микроинвазивных методов в лечении инфекционных увеитов / Н. А. Троицкая, Н. Р. Марченко / Тез. докл. — М.: Офтальмология, 2015. — 57 с.
2. Панова, И. Е. Увеиты: Руководство для врачей / И. Е. Панова, Е. А. Дроздова. — М.: Медицинское информационное агентство. — 2014. — 144 с.
3. Aqueous humor polymerase chain reaction in uveitis — utility and safety / A. Chronopoulos [et al.] / BMC Ophthalmology. — 2016. — Vol. 16. — P. 189.
4. Иванова, Н. В. Перспективы диагностики и лечения передних эндогенных увеитов (обзор литературы) / Н. В. Иванова, А. И. Копаенко / Клиническая офтальмология. — 2014. — № 3. — С. 172.
5. Устинова, Е. И. К классификации эндогенных увеитов / Е. И. Устинова / Ophthalmology J. — 2016. — № 9(2). — С. 74–80.
6. Foster, C. S. Diagnosis and Treatment of Uveitis / C. S. Foster, A. T. Vitale / Jaypee Brothers Medical Publishers. — 2013. — Second Edition. — 1276 p.
7. Uveitis: Diagnostic work-up. A literature review and recommendations from an expert committee / P. Sive [et al.] / Autoimmunity Reviews. — 2017. — Vol. 16. — P. 1254–1264.
8. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients / S. P. Chee [et al.] / Am J. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 145(5). — P. 834–840.

## Etiological structure of infectious uveitis

*Marchenko A. A.*

*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus*

Uveitis are one of the main causes of disability and blindness in ocular pathology.

The causes of uveitis are various, and could be infectious, autoimmune or other. Determination of etiology of any pathological process plays a main role in treatment choice. This study included 37 patients



aged 23 to 92 with various forms of uveal tract inflammation, including uveitis, keratouveitis, chorioretinitis and endophthalmitis. In 12 cases intraocular fluid were taken by anterior chamber paracentesis for subsequent PCR and bacteriological examination. 8 (66.7 %) of them had CMV in aqueous humor. This explains the etiology of intraocular inflammation, which may allow to prescribe etiotropic therapy. Therefore, we can recommend the use of this technique for a more accurate diagnosis and treatment of patients with suspected infectious uveitis.

**Keywords:** uveitis, cytomegalovirus infection, etiology, polymerase chain reaction.

*Поступила 05.09.2022*