

УДК 617.73

## Воспалительные заболевания сосудистой оболочки глаза стрептококковой этиологии

**Н. В. Коновалова**, д-р мед. наук; **В. В. Савко**, д-р мед. наук; **Н. И. Храменко**, канд. мед. наук;  
**О. В. Гузун**, канд. мед. наук; **С. Б. Слободяник**, канд. мед. наук; **Ю. А. Журавок**, канд. мед. наук;  
**В. В. Савко (мл)** канд. мед. наук

ГУ «Институт глазных болезней и  
 тканевой терапии им. В.П.Филатова  
 НАМН Украины»;  
 Одесса (Украина)

*Увеиты стрептококковой этиологии относятся к наиболее тяжелым воспалительным заболеваниям глаз. Часто поражают лиц молодого возраста, приводя к нетрудоспособности и инвалидности. В статье предлагается краткий обзор клинических проявлений, диагностики и лечения данной патологии.*

### Ключевые слова:

увеиты, стрептококковая этиология, диагностика, лечение

Увеиты относятся к наиболее тяжелым воспалительным заболеваниям глаз. Встречаются обычно у лиц молодого трудоспособного возраста и характеризуются большой частотой возникновения осложнений, которые в 10–15% случаев приводят к слабовидению или полной слепоте пораженного глаза, часто в процесс вовлекается и второй глаз. Этим обусловлена социальная значимость данной проблемы [1, 2, 3]. Воспалительные заболевания оболочек глаза подразделяются на инфекционные и неинфекционные. В этиологическом спектре увеитов большой удельный вес (40–50%) занимает системная патология организма: анкилозирующий спондилоартрит, ревматоидный артрит, болезнь Бехчета [1, 3, 5, 6]. Именно для данной группы увеитов характерна выраженная склонность к генерализации внутриглазного воспаления, его рецидивированию и развитию тяжелых осложнений, которые при отсутствии своевременных и эффективных методов лечения могут приводить к необратимой потере зрения [7, 11]. В патогенезе неинфекционных увеитов ведущую роль занимают аутоиммунные механизмы, в реализации которых участвуют большое количество факторов: антигены тканей глаза, токсины и неспецифические агенты, перекрестно-реагирующие антигены, свободные радикалы, оксид азота, провоспалительные цитокины (фактор некроза опухолей, интерлейкины), хемокины, молекулы адгезии, Т- и В-лимфоциты [2, 3, 4]

Ревматизм представляет собой системное воспалительное заболевание соединительной ткани, развивающееся после перенесенной стрептококковой инфекции у генетически предрасположенных лиц с преимущественным поражением сердца и сосудов. Ревматические заболевания характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом. Первичная роль в развитии ревматизма принадлежит стрептококковой инфекции ( $\beta$ -гемолитический стрептококк

группы А), существенное значение при этом имеют иммунные нарушения. Патогенез развития патологического процесса при ревматизме определяется двумя основными факторами: токсическим воздействием вырабатываемых стрептококком ферментов, обладающих кардиотоксическими свойствами, и наличием у некоторых штаммов стрептококка общих антигенных детерминант с тканью сердца и сосудистой оболочкой глаза. Развитие воспаления сосудистой оболочки глаза в 15–20% случаев сопровождается ревматоидным артритом (РА). При серонегативном артрите в 24,1% случаев развивается васкулит сетчатки [13, 19]. Кроме увеита, у таких больных часто выявляются конъюнктивит, склерит, кератит, глаукома и катаракта [10, 11, 19]. Склерит диагностируется у 5–10% пациентов с РА [20].

В этиологии ревматоидного процесса определенную роль играют различные экзогенные, эндогенные (коллаген типа II, стрессорные белки) и неспецифические факторы. Имеются данные о связи ревматоидного артрита с носительством определенных аллелей HLA класса II. В патогенезе развития истинного ревматического поражения предполагается участие аутоиммунных механизмов, на что указывает перекрестная реактивность между антигенами стрептококка и тканями сердца, глаза человека, а также наличие у больных перекрестно реагирующих антител на токсическое действие ряда ферментов стрептококка. В основе тканевых изменений лежат процессы системной дезорганизации соединительной ткани в сочетании со специфическими пролиферативными и неспецифическими экссудативно-пролиферативными реакциями

в тканях, окружающих мелкие сосуды, с поражением сосудов микроциркуляторного русла [11, 12]. Клинически при ревматоидном процессе поражаются сердце (кардиты), суставы (полиартриты), головной мозг (малая хорья, энцефалопатия, менингоэнцефалит), глаза (миозит, эписклерит, склерит, кератит, увеит, вторичная глаукома, ретиноваскулит, неврит), кожа (ревматическая кольцевидная эритема, ревматоидные узелки) и другие органы (плевриты, абдоминальный синдром) [9, 19].

Клиническая симптоматика истинного ревматизма чрезвычайно разнообразна. Различают несколько периодов развития ревматического процесса: первый (скрытый) период болезни – включает промежуток между окончанием ангины, острого респираторного заболевания или другой острой инфекции и начальными симптомами ревматизма (продолжительность от 2 до 4 недель) и протекает бессимптомно или в виде затянувшейся реконвалесценции.

Второй период – ревматическая атака. Третий период проявляется многообразными формами возвратного ревматизма.

Чаще обнаруживаются затяжной и непрерывно-рецидивирующий варианты течения болезни, приводящие к прогрессирующей недостаточности кровообращения, а также к другим осложнениям, определяющим неблагоприятный исход ревматизма [1, 10, 13, 16, 17, 18].

*Глазные симптомы.* Вовлечение в ревматический процесс глаз у больных ревматизмом происходит в виде ревматического тенонита, миозита, эписклерита, склерита, склерозирующего кератита, увеита, ретиноваскулита [5, 6, 10, 19].

Ревматические увеиты встречаются у 3-8% больных ревматизмом. В зависимости от локализации и протяженности процесс может быть передним (ирит, иридоциклит), средним (задний циклит, периферический увеит), задним (ретиноваскулит, хориоидит, хориоретинит) или тотальным (панувеит). В ряде случаев поражение глаз при ревматических заболеваниях носит характер ретиноваскулита и ретинопиллита, при котором в процесс вовлекается зрительный нерв. Ревматический иридоциклит у взрослых имеет острое начало (на фоне ревматической атаки) и бурное течение, у детей – течение более вялое, ареактивное. Поражаться могут оба глаза одновременно или поочередно. Процесс носит диффузный негранулематозный характер. У детей чаще развиваются иридоциклиты с незаметным началом, стертой клинической картиной, отсутствием перикорнеальной инъекции глаза. В пубертатном периоде возникают иридоциклиты с острым началом и симптомами выраженного раздражения глаз, нередко затем появляются ретиноваскулиты, приводящие к потере зрения [1, 6].

В клинической картине обращает на себя внимание наличие яркой перикорнеальной инъекции. При биомикроскопии на фоне отечного эндотелия роговицы

обнаруживаются мелкие и более крупные преципитаты, сгустки полупрозрачного экссудата в передней камере, ступеванный стромальный рисунок радужки. Радужка вялая, отечная, с единичными задними синехиями, мелкими гранулами на крайней периферии радужки и узким зрачком. В стекловидном теле выявляется деструкция со взвесью разрушенных волокон и хлопьями экссудата, мелкозернистой деструкцией передних отделов в виде полиморфной взвеси [6, 7, 8, 9, 10, 11, 20].

При панувеитах на фоне патологически измененного стекловидного тела иногда выявляются более грубые полуфиксированные тяжи и пленки в задних отделах глазного яблока. При ретиноваскулитах в сосудистой стенке артериол и артерий развиваются деструктивно-пролиферативные процессы, которые определяются офтальмоскопически в виде несколько расширенных артерий и вен сетчатки с наличием сероватых муфт-манжеток вокруг сосудов 2-3-го порядка; муфты могут охватывать несколько сосудов или расположенных с одной стороны сосуда «обкладок», напоминающих снег на ветке – патогномичный симптом ревматизма. Также выявляются муфты и скопления экссудата в виде круглых или овальных сероватых комков (в зоне макулы и на периферии глазного дна иногда образуются розово-желтые очаги). При вовлечении в процесс зрительного нерва появляется ступеванность границ и гиперемия диска с развитием симптомов неврита [8, 9, 10, 11, 12, 14].

При ревматизме также может развиваться острое нарушение кровообращения в сосудах сетчатки и зрительного нерва. При распространенном сосудистом поражении с вовлечением в процесс сосудов зрительного нерва на глазном дне наблюдаются явления реактивного папиллита с появлением на диске зрительного нерва экссудата, прикрывающего сосудистую воронку и большую часть поверхности диска. При наличии макулярного отека снижается острота зрения [8, 11].

К редким осложнениям ревматизма относится склерозирующий кератит, а в более тяжелых случаях – прогрессирующий склерит, кератит и перфорирующая склеромаляция с исходом в субатрофию и атрофию глазного яблока. Возможны также острый и подострый ревматический тенонит и миозит одной или всех экстраокулярных мышц [1, 10, 12, 20].

Диагностика ревматоидного заболевания включает определение титра антистрептококковых антител (антистрептолизин О) в сыворотке крови, подтверждающее перенесенное инфекционное заболевание стрептококковой этиологии; определение СОЭ, С-реактивного белка и уровня сиаловых кислот, что позволяет оценить интенсивность воспалительного процесса. Анализ периферической крови: содержание тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов - СОЭ. При остром начале болезни уже в первые дни наблюдается развитие нейтрофильного лейкоцитоза, увели-

чение СОЭ, часто сохраняемое в течение длительного времени после исчезновения клинических признаков. Повышение антистрептококковых антител в титре более 1:250 наблюдается у  $\frac{2}{3}$  больных. При бактериологическом исследовании мазка из зева обнаруживают  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А. При однократном посеве стрептококк выявляют в 20-45% случаев, более информативным является обнаружение стрептококков в серийных посевах [6, 13].

Анализ биохимических показателей: общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы. Анализ иммунологических показателей (иммуноглобулины А, М, G, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, наличие антинуклеарного фактора – АНФ. Исследование антиген HLA-B27 – специфического белка, обнаруживаемого на поверхности иммунных клеток, носительство которого ассоциировано с повышенным риском развития заболеваний из группы серонегативных спондилоартритов. HLA-B27 антиген выявляется у 90-95% больных с болезнью Бехтерева, 75% пациентов с синдромом Рейтера, 80-90% пациентов с ювенильным анкилозирующим спондилоартритом и 60-90% пациентов с энтеропатическим артритом. Наличие антигена HLA-B27 у пациентов с заболеваниями суставов (подагра, септический артрит) не превышает 7-8%. Учитывая эту особенность, выявление антигена HLA-B27 имеет большое диагностическое значение в клинике ревматологических болезней [9, 18, 19].

Кроме того, электрокардиография, ультразвуковое исследование брюшной полости, сердца, почек, рентгенологическое обследование грудной клетки, пораженных суставов, при необходимости позвоночника, крестцово-повздошных сочленений.

Проведение эхокардиографии целесообразно для выявления пороков сердца и перикардита. ЭКГ важна для уточнения характера нарушений сердечного ритма. Ревматические заболевания связаны с нарушениями иммунной системы. В какой-то момент организм начинает вырабатывать антитела, токсичные для собственных белков, инициируя хронический воспалительный процесс. Решающую роль в патогенезе этих состояний играют иммунные нарушения в виде недостатка Т-супрессоров, преобладания Т-хелперов и повышения активности В-лимфоцитов. Взаимодействие бактерий с иммунной системой может привести к развитию нескольких исходных вариантов: стимулирование протективного иммунитета; иммуносупрессия; развитие неблагоприятных иммунных реакций, которые могут вызвать повреждение тканей хозяина.

В-гемолитический стрептококк (особенно группы А) чаще всего вызывает локализованную инфекцию верхних дыхательных путей, кожи, глаза. Повреждение тканей может быть вызвано различными продуктами стрептококка. Сюда входят специфические токсины (стрептолизины и пирогенный экзотоксин), которые

лизируют ткань и циркулирующие клетки, включая лейкоциты, специфические ферменты (гиалуронидаза и стрептокиназа), способствующие распространению инфекции, и поверхностные компоненты стрептококковой клеточной стенки. Все эти белки являются иммуногенными, а М-протеин – главным фактором вирулентности. Локальное воспаление приводит к лейкоцитозу в периферической крови с последующей инфильтрацией места воспаления лейкоцитами и к локальному образованию гноя. Специфические антитела появляются не ранее четвертого дня и, как считают, не играют важной роли в ограничении острой первичной стрептококковой инфекции. Важным звеном воспаления является аутоаллергия. Способность лимфоцитов и макрофагов распознавать антигенные детерминанты собственных клеток (аутоантигены), рассматривается не как патология, а как необходимое условие функционирования иммунной системы. Образование аутоантител, комплексов антиген-антитело также является физиологическим механизмом, обеспечивающим выведение из организма потенциально патогенных субстанций и продуктов клеточной деструкции. В ряде случаев аутоаллергический и иммунокомплексный процессы приобретают патологический характер, при определенных условиях происходит структурное и функциональное повреждение нормальных компонентов тканей, собственно измененные ткани выступают в роли чужеродных антигенов с последующей выработкой аутоантител к тканям пораженного органа [7, 8, 12, 13, 15, 17, 19, 20]. Возможность развития аутоаллергического состояния при увеитах обусловлена тем, что ткани глаза обладают выраженной органной специфичностью. Белки переднего отдела сосудистого тракта специфичны и отличаются от таковых заднего отдела. В то же время, цилиарное тело, радужка и сосудистая оболочка имеют антигены общие между собой, а также с сетчаткой, зрительным нервом, тканью мозга, сосудами почек [3]. Приведенные данные позволяют в определенной степени объяснить возможность развития не только изолированных иридоциклитов, но и панувеитов, увеитов при системных заболеваниях организма (при ревматизме, синдроме Рейтера). Экспериментально аутоаллергический хориоретинит и панувеит были воспроизведены водорастворимым антигеном наружных сегментов сетчатки –S-антигеном [2, 8].

Лечение тяжелых форм неинфекционных увеитов является сложной задачей. При системной аутоиммунной патологии иммуносупрессивная терапия одновременно воздействует и на сосудистую оболочку глаза, и на системные проявления заболевания. Назначение системной терапии при увеитах применяется независимо от наличия или отсутствия системных проявлений [6, 9, 15]. Препаратами первой линии общепризнаны глюкокортикостероиды. Однако их применение даже в высоких дозировках не всегда приводит к купированию воспаления, что определяется резистентностью к ле-

чению, развитием серьезных побочных эффектов, возникновением обострения увеита при снижении дозы кортикостероидов, поздним началом лечения. При недостаточной эффективности стероидной терапии, развитии побочных эффектов и осложненном течении увеита с угрозой потери зрения назначают иммуносупрессивную терапию. Однако около 40% неинфекционных увеитов и ретиноваскулитов относится к идиопатическим воспалительным процессам глаз при которых углубленное обследование пациента не выявляет каких-либо системных заболеваний. Получены данные об увеличении терапевтической эффективности и снижении побочных эффектов при комбинации низкой дозы метотрексата и преднизолона [14, 15]. При назначении малых доз (от 5 до 25 мг в неделю) метотрексат оказывает не антипролиферативный эффект, а противовоспалительный, что ассоциируется с высвобождением противовоспалительных цитокинов. Кроме того, эффективным оказалось назначение циклоспорина А. Назначение малых доз препарата (до 5,0 мг/кг/сутки) не вызывает серьезных побочных эффектов [3].

Явления ретиноваскулита, характерные для ревматоидного поражения сетчатки требуют нейропротекции. Ишемическое поражение приводит к выпадению клеток, включая потерю аксонов, миелиновых оболочек и клеток глии. Фактором риска развития нейроретинита является гипоперфузия в задних цилиарных артериях. При сосудистых заболеваниях сетчатки и зрительного нерва наиболее эффективно снижают давление простагландины и их аналоги [3, 4, 12].

В фармакотерапии ревматоидных заболеваний произошла эволюция лекарственных препаратов: от моноклональных антител к фактору некроза опухоли- $\alpha$  до ингибиторов малых молекул. Расшифровка патогенеза ревматоидного артрита, открытие многих новых молекул и сигнальных путей, участвующих в патогенезе этого заболевания, дали возможность создать лекарственные препараты, посредники активации иммунной системы, влияющим на основные клинические симптомы ревматоидных проявлений, механизмы прогрессирования и обеспечивают основную цель лечения — ремиссию. Дана характеристика новым биологическим препаратам, влияющих на В-клетки, стимуляцию Т-клеток. Представлена новая группа лекарств — биологических агентов. К ним относятся: Инфликсимаб, Ритуксимаб, Абатацепт, Тоцилизумаб, Цертолизумаба пэгол [17].

Таким образом, комбинация антибактериальных, биологических, иммуносупрессивных и гормональных препаратов позволяет добиться более раннего купирования воспалительного процесса. Использование прямой и непрямой нейропротекции способствует улучшению биохимических и регенеративных свойств нервной клетки, способствует стимуляции ионообменных насосов и рецепторов, оказывает противоотечное действие, ингибирует апоптоз.

## Выводы

1. Для проведения патогенетически обоснованного лечения необходимо провести разностороннее комплексное обследование, включающее как морфометрические, так и функциональные методы исследования.

2. Рациональное использование антибактериальных, биологических, иммуносупрессивных и гормональных препаратов позволяет добиться раннего купирования воспалительного процесса и добиться ремиссии.

## Литература

1. **Арбеньева Н. С.** Сравнительный анализ заболеваемости пациентов с увеитами / Н. А. Арбеньева, Т. А. Чехова, Г. В. Братко, В. В. Черных // Актуальные проблемы офтальмологии: Все-рос. науч. конф. молодых ученых, 7-я: Сб. науч. работ. — М.: Офтальмология, 2012. — С. 28–29.
2. **Дроздова Е. А.** Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов / Е. А. Дроздова // РМЖ. Клиническая Офтальмология. — 2016. — № 3. — С. 155–159.
3. **Панова И. Е., Дроздова Е. А.** Увеиты: Руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство, 2014. — 144 с.
4. **Burkholder B. M., Moradi A., Thorne J.E., Dunn J.P.** The Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious uveitis: practice patterns among uveitis specialists // *Ocular Immunology and Inflammation*. — 2015. — Vol. 23, № 6. — P. 444–453
5. **Chan C. C., Inrig T., Molloy C.B. et al.** Prevalence of inflammatory back pain in a cohort of patients with anterior uveitis // *Am. J. Ophthalmol.* — 2012. — Vol. 153(6). — P.1025–1030.
6. **Daguano C. R., Bochnia C. R., Gehlen M.** Anterior uveitis in the absence of scleritis in a patient with rheumatoid arthritis: case report // *Arq. Bras. Oftalmol.* — 2011. — V.74(2). — P.132–133.
7. **Darke C., Coates E.** One-tube HLA-B27/B2708 typing by flow cytometry using two "Anti-HLA-B27" monoclonal antibody reagents // *Cytometry B Clin Cytom.* — 2010. — Jan; 78(1). — P.21–30.
8. **Dayani P. N.** Posterior uveitis: an overview // *Advanced ocular care*. — 2011. — №1. — P. 32–34.
9. **Din N. M., Taylor S. R., Isa H., et al.** Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in eyes with hypertensive uveitis // *JAMA Ophthalmology*. — 2014. — Vol.132(7). — P.859–865.
10. **El Maghraoui A.** Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications // *Eur. J. Intern. Med.* — 2011. — V. 22(6). — P. 554–560.
11. **Fardeau C., Champion E., Massamba N., LeHoang P.** Uveitic macular edema // *Journal Français d'Ophtalmologie*. — 2015. — Vol. 38. — P.74–81.
12. **Fonollosa A., Adan A.** Uveitis: a multidisciplinary approach // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* — 2011. — Vol. 86(12). — P. 393–394.
13. **Lee S. Y., Chung W. T., Jung W. J. et al.** Retrospective study on the effects of immunosuppressive therapy in uveitis associated with rheumatic diseases in Korea // *Rheumatol. Int.* — 2011. — Vol. 24 (12). — P.77–83.



14. **Moore D. B., Jaffe G. J., Asrani S.** Retinal nerve fiber layer thickness measurements: uveitis, a major confounding factor // *Ophthalmology*. – 2015. – Vol.122(3). – P.511–517.
  15. **Nobre-Cardoso J., Champion E., Darugar A. et al.** Treatment of noninfectious uveitic macular edema with the intravitreal Dexamethasone implant // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2016.
  16. **Morović-Vergles J., Culo M.I.** Extra-articular manifestations of seronegative spondyloarthritides // *Reumatizam*. – 2011. – Vol. 58 (2). – P. 54–56.
  17. **Nölle B., Both M., Heller M. et al.** Typical questions from the rheumatologist to the ophthalmologist and cooperating radiologist // *Z. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 67(5). – P. 360–371.
  18. **Rosenbaum J. T., Rosenzweig H. L.** Spondyloarthritis: the eyes have it: uveitis in patients with spondyloarthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 8(5). – P.249–250.
  19. **Seo BY, Won DI.** Flow cytometric human leukocyte antigen-B27 typing with stored samples for batch testing. *Ann Lab Med.* 2013 May;33(3):174-83
  20. **Zurutuza A., Andonegui J., Berástegui L. et al.** Bilateral posterior sclerites // *An. Sist. Sanit. Navar.* – 2011. – Vol. 34(2). – P. 313–315.
- Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, которые могли бы повлиять на их мнение относительно предмета или материалов, описанных и обсуждаемых в данной рукописи.*

Поступила 18.11.2019