

ОСОБЕННОСТИ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ АУТОИММУННОГО ХАРАКТЕРА

Лукашенко М.В., Басанцова Н.Ю., Шишкин А.Н.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В последние годы увеличивается частота офтальмологических осложнений при аутоиммунных заболеваниях, как в связи с ростом числа аутоиммунной патологии во всем мире, так и в связи с появлением новых диагностических возможностей. По оценкам ВОЗ на 2010 год во всем мире число пациентов всех возрастов с нарушениями зрения оценивается в 285 миллионов человек, из которых 39 миллионов являются слепыми. Среди аутоиммунных болезней существуют нозологии, при которых офтальмологическая патология встречается более часто, такие как сахарный диабет 1-го типа, саркоидоз и болезнь Бехчета. К наиболее распространенным осложнениям со стороны глаз при данных болезнях относятся увеит и синдром сухого глаза.

Цель — описать осложнения со стороны глаз при сахарном диабете 1-го типа, саркоидозе и болезни Бехчета. Обозначить важность исследования данных болезней и разработки единых критериев оказания помощи больным офтальмологического профиля.

В обзоре рассмотрены основные звенья патогенеза, этнические и генетические факторы возникновения глазных патологий, основные вопросы своевременной диагностики и применение различных схем консервативной терапии.

В ходе анализа литературы были представлены исследования, демонстрирующие возможную аутоиммунную природу таких глазных патологий, как увеит и синдром сухого глаза при таких заболеваниях, как сахарный диабет 1-го типа, саркоидоз, болезнь Бехчета. Несмотря на проводимые исследования, в изучении патогенеза остается много нерешенных вопросов, как и в назначении терапии. Поэтому на сегодняшний день лечение аутоиммунных болезней глаз представляет собой сложную задачу, включая в себя купирование основного заболевания и местную терапию органа зрения. В связи с тем, что иммунопатологические нарушения, лежащие в основе описанных выше аутоиммунных заболеваний, требуют дальнейшего изучения, в настоящий момент не представляется возможным точно прогнозировать течение болезни глаз, возможные осложнения и исходы.

В настоящее время нет достаточных сведений для создания единых критериев лечения увеита и синдрома сухого глаза при аутоиммунных болезнях. Их дальнейшая разработка может способствовать корректировке принципов оказания медицинской помощи для улучшения качества лечения и качества жизни пациентов. Необходимы дальнейшие исследования и накопление данных по изучаемому вопросу.

Ключевые слова: аутоиммунитет, аутоиммунный увеит, синдром сухого глаза, болезнь Бехчета, саркоидоз, сахарный диабет I типа

Адрес для переписки:

Басанцова Наталья Юрьевна
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет»
199034, Россия, Санкт-Петербург,
Университетская наб., 7/9.
Тел.: 8 (953) 377-50-41.
E-mail: pushisti.legolas@mail.ru

Address for correspondence:

Basantsova Nataliya Yu.
St. Petersburg State University
199034, Russian Federation, St. Petersburg,
Universitetskaya emb., 7/9.
Phone: 7 (953) 377-50-41.
E-mail: pushisti.legolas@mail.ru

Образец цитирования:

М.В. Лукашенко, Н.Ю. Басанцова, А.Н. Шишкин
«Особенности офтальмологической патологии
при заболеваниях аутоиммунного характера»
// Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 6.
С. 1045-1054. doi: 10.15789/1563-0625-FOO-2036
© Лукашенко М.В. и соавт., 2020

For citation:

M.V. Lukashenko, N.Yu. Basantsova, A.N. Shishkin
“Features of ophthalmic pathology in autoimmune diseases”,
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2020, Vol. 22, no. 6, pp. 1045-1054.
doi: 10.15789/1563-0625-FOO-2036
DOI: 10.15789/1563-0625-FOO-2036

FEATURES OF OPHTHALMIC PATHOLOGY IN AUTOIMMUNE DISEASES

Lukashenko M.V., Basantsova N.Yu., Shishkin A.N.

St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Incidence of the ophthalmic complications in autoimmune diseases is stably increasing over recent years, as well as overall increase in the number of autoimmune pathologies around the world, along with novel diagnostic approaches. According to the WHO estimates, the number of patients with visual impairment is estimated at 285 million people for 2010, causing blindness in 39 million cases. Among autoimmune diseases, diabetes mellitus, sarcoidosis and Behcet's disease are most often complicated by these conditions. Dry eye syndrome is the most common eye complication associated with these diseases. Our aim was to describe eye complications in type I diabetes, sarcoidosis, and Behcet's disease, as well as show the importance of research in the area, and to develop common criteria for the care of patients with ophthalmic conditions. The review considers main pathogenetic links, ethnic and genetic factors of ocular pathologies in autoimmune disorders, the main issues of timely diagnosis and the use of various schemes of conservative therapy. The results obtained upon analysis of the literature contain demonstrate the possible autoimmune nature of such eye pathologies, as uveitis and dry eye syndrome in diseases such as type 1 diabetes mellitus, sarcoidosis, and Behcet's disease. Despite the ongoing research, there are many unresolved issues in the study of pathogenesis, as well as in therapeutic strategy. Therefore, the treatment of autoimmune eye diseases is a difficult task today, including treatment of the underlying disease, and local therapy of the visual organ. Since the primary immunopathology in the mentioned autoimmune diseases requires further studies, it is not possible to accurately predict the course of eye disease, possible complications and outcomes at the present time. Currently, there is only scarce information for creating uniform criteria for the treatment of uveitis and dry eye syndrome in autoimmune diseases. Their further development can contribute to establishment of the principles of medical care, in order to improve efficiency of treatment and quality of life in the patients. Further research and accumulation of data in the field are needed.

Keywords: autoimmunity, autoimmune uveitis, dry eye syndrome, Behcet's disease, sarcoidosis, type I diabetes mellitus

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

Актуальность проблемы

С каждым годом диагностируется все больше случаев как изолированного поражения глаз аутоиммунной природы, так и офтальмологических осложнений аутоиммунных заболеваний. В связи с недостаточной изученностью иммунопатогенеза и отсутствием общепринятой клинической классификации данных состояний, представляется сложным разработать единый эффективный подход для проведения терапии.

У пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями, выделяют множество различных офтальмологических осложнений, среди которых имеют место поражения придаточного аппарата глаза (блефариты, конъюнктивиты), роговицы (кератиты), различных отделов сосудистой оболочки глаза (увеиты, ириты, иридоциклиты). Поражения внутренней оболочки глаза и зрительного нерва могут встречаться как в виде осложнений основного заболевания, так и в виде изолированного поражения сетчатки (хореоретинопатия Бирдшот) и зрительного нерва (оптикомиелит Девика) [11, 35]. Наиболее часты-

ми формами офтальмологических осложнений являются увеиты различной локализации и синдром сухого глаза (сухой кератоконъюнктивит), которые будут рассмотрены в данном обзоре [16].

По оценкам ВОЗ на 2010 год во всем мире число пациентов всех возрастов с нарушениями зрения оценивается в 285 млн человек, из которых 39 млн являются слепыми, что примерно на 10% обусловлено прогрессированием увеита [31]. До 50% наблюдений в структуре всех увеитов занимают аутоиммунные поражения, характеризующиеся наиболее сложным и тяжелым течением [6]. До половины всех больных офтальмологического профиля отмечают развитие синдрома сухого глаза (ССГ). Несмотря на то, что данная патология вызывает меньшую обеспокоенность как у медицинских работников, так и пациентов, недавние исследования нейропатии малых волокон позволяют рассматривать ССГ как частный случай нейродистрофических процессов, что, в свою очередь, при отсутствии лечения, неизменно приводит к снижению зрения [19].

При развитии определенных системных заболеваний аутоиммунного или иммуно-опосредованного генеза, поражение органа зрения развивается наиболее часто. К таким заболеваниям можно отнести сахарный диабет 1-го типа, sarcoidosis, болезнь Бехчета и некоторые другие [6].

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) – это аутоиммунное заболевание, развивающееся у генетически предрасположенных лиц, при котором хронически протекающий лимфоцитарный инсулит приводит к опосредованной Т-клетками деструкции β -клеток с последующим развитием абсолютной инсулиновой недостаточности. Наиболее частым осложнением данной патологии является диабетическая ретинопатия (специфическое поражение сетчатки глаза и ее сосудов, характеризующееся образованием экссудативных очагов, ретинальных и преретинальных кровоизлияний, ростом новообразованных сосудов, тракционной отслойкой сетчатки, развитием рубеозной глаукомы) [23]. Реже в литературе упоминают такое осложнение сахарного диабета, как синдром сухого глаза. В последние годы стало возможным проведение исследований по нейропатии малых волокон (НМВ), которая была выявлена при многих аутоиммунных заболеваниях, в том числе при СД1 [1]. До недавнего времени только биопсия сурального нерва и биопсия кожи позволяли оценить степень поражения нервных стволов, в том числе волокон наименьшего диаметра типов А-дельта и С, однако для больных сахарным диабетом с полинейропатией проведение инвазивных процедур может иметь неблагоприятные прогнозы в связи с частым развитием инфекционных осложнений и затруднением репарации тканей [25]. Конфокальная микроскопия (КМ) глаза позволила расширить диагностические возможности в выявлении ранней полинейропатии. Именно с помощью КМ стало возможным диагностировать НМВ роговицы, при которой нарушения плотности и морфологии нервных волокон напрямую коррелирует со степенью тяжести основного заболевания и дальнейшим прогрессированием осложнений в данной группе пациентов [24]. У больных диабетом чувствительность роговицы снижается из-за потери нервных волокон роговицы, которая приводит к диабетической кератопатии [33], синдрому сухого глаза [12] и подверженности травмам с рецидивирующими эрозиями и язвами [33]. Существует несколько опубликованных исследований роговичных нервов у пациентов с жалобами на сухость глаз, в которых описывались изменения в иннервации роговицы и изучались возможные корреляции между нарушением плотности и морфологии нервов при ССГ [12, 39], однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Саркоидоз – это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранул, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF α) [2]. Саркоидоз является одной из основных причин воспали-

тельных заболеваний глаз. Офтальмопатия может проявляться поражением любой части глаза и его придаточных тканей, в большинстве случаев встречаются проявления в виде увеитов, которые составляют до 40% всех встречаемых увеитов, при этом в 20% дебют саркоидоза начинается с данной патологии [30]. Офтальмологические проявления могут быть изолированными или связанными с вовлечением других органов.

Болезнь Бехчета – редкое заболевание, относящееся к васкулитам, аутоиммунного генеза, включающее в себя триаду признаков: рецидивирующий афтозный стоматит, язвенные изменения слизистой оболочки и кожи половых органов, воспалительное поражение глаз [20]. Распространенность болезни составляет от 0,12 (США) до 370 (Турция) случаев на 100 000 жителей, в связи с эмиграцией уровень заболеваемости в Европе также растет [21]. Согласно критериям Международного Сообщества Болезни Бехчета (International Society for Beh et's Disease, ICBD) офтальмологические поражения встречаются в 53,7% случаев болезни (передний увеит 38,8%, задний увеит 36,9% и ретинальный васкулит у 23,5%), что составляет более половины всех выявленных случаев в исследовании ICBD [21].

В связи с тем, что иммунопатологические нарушения, лежащие в основе описанных выше аутоиммунных заболеваний, требуют дальнейшего изучения, в настоящий момент не представляется возможным точно прогнозировать течение болезни глаз, возможные осложнения и исходы. Лечение аутоиммунных болезней глаз представляет собой сложную задачу, включая в себя купирование основного заболевания и местную терапию органа зрения. Для достижения наилучших результатов лечения как глазных, так и системных проявлений подход к лечению должен быть мультидисциплинарным. Однако в настоящий момент офтальмологи редко привлекаются к лечению системных патологий и курация таких пациентов остается полностью в ведении ревматологов. В то же время первичное исследование органа зрения позволяет с помощью неинвазивных методик выяснить морфологию заболевания (к примеру, преципитаты среднего размера при гранулематозном увеите при саркоидозе), предположить предварительный диагноз, течение и прогнозы основного заболевания.

Синдром сухого глаза как аутоиммунный процесс и осложнение сахарного диабета 1-го типа

Синдром сухого глаза (сухой кератоконъюнктивит) – одно из самых распространенных заболеваний офтальмологического профиля. По разным подсчетам этой болезнью страдает от 5 до 35% людей во всем мире. При данной патологии основными жалобами пациента являются дискомфортные ощущения в глазах (боль, пощипывание, покалывание, зуд, усталость глаз) и/или слезотечение. Симптомы усиливаются при

длительном напряжении глаз без частых морганий (работа за компьютером, чтение, просмотр телевизора) либо в ветреных, холодных или сухих помещениях. Предполагаемые патогенетические механизмы болезни включают гиперосмолярность слезной пленки и воспаление поверхности глаза и слезной железы. ССГ клинически подразделяется на два подтипа: один с пониженной секрецией слезы (ССГ с дефицитом воды) и один с повышенным испарением слезы (ССГ с гиперэвапорацией) [27].

Слезная пленка — это секрет нескольких десятков желез, который омывает глаз и создает стойкую пленку на его поверхности, выполняющую оптическую, трофическую и защитную функции. Первоначально предполагалось, что развитие ССГ связано только с уменьшением объема продукции слезной жидкости, и именно поэтому термин «сухой глаз» отражал суть процесса и соответствовал жалобам пациентов. В последующих многочисленных исследованиях было показано многообразие этиологических факторов возникновения ССГ. Это, в первую очередь, блефариты и блефароконъюнктивиты, при которых объем водного компонента слезной пленки не уменьшается, а нестабильность слезной пленки может быть обусловлена нехваткой липидов или муцина, согласно концепции о трехслойной структуре глазной пленки Холли и Лемпа [7].

В последние десятилетия стали появляться работы по выявлению нейропатии малых волокон, при которой происходит поражение нервных волокон наименьшего диаметра типов А-дельта и С. Данное состояние развивается в результате действия метаболических, генетических или иммуноопосредованных факторов, в том числе при различных системных заболеваниях [1]. Патогенетической основой поражения нервных волокон малого диаметра принято считать системное цитокин-опосредованное воспаление. При иммуноопосредованных нейропатиях отмечается повышение концентрации в периферических тканях таких цитокинов, как IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF α , что не позволяет исключить аутоиммунный генез данного осложнения. Было сделано предположение, что нервные волокна роговицы малого диаметра, снижение их плотности в эпидермисе или нарушение морфологии могут составлять патофизиологическую основу синдрома сухого глаза либо быть его осложнением. International Dry Eye WorkShop определил заболевание сухого глаза как расстройство слезной функциональной единицы (СФЕ), включающей слезные железы, поверхность глаза (роговица, конъюнктивы и мейбомиевы железы) и веки, а также иннервирующие их сенсорные и двигательные нервы [29]. Важной частью СФЕ в поддержании регуляции выделения слезы является роль, которую играют сенсорные импульсы с поверхности глаза. Болезнь или повреждение

любого компонента СФЕ (афферентные чувствительные нервы, эфферентные вегетативные и двигательные нервы и слезные железы) могут дестабилизировать слезную пленку и привести к заболеванию глазной поверхности, которое проявляется в виде ССГ [15].

Изучение нейропатии малых волокон приобрело актуальность менее 30 лет назад [12], в связи с этим существует малое количество публикаций касательно данной проблемы. Были найдены некоторые исследования, показавшие, что гипосекреция слез может привести к снижению чувствительности роговицы [37], в то время как другие исследования показали повышение чувствительности роговичных нервов [17] на суббазальной стороне роговицы. Большинство исследований наблюдали значительное снижение плотности суббазального нерва у пациентов с синдромом Шегрена и изолированным синдромом сухого глаза по сравнению с контрольной группой, что коррелирует с описываемыми жалобами этих пациентов [17]. Однако в нескольких исследованиях Zhang и соавт. не было отмечено различий в плотности суббазального нерва, но выявили патологическую морфологию нерва (наличие нервных отростков, аномальную извилистость, образование «бусинок» и истончение пучков нервных волокон). Исследовательская группа связала это с попыткой регенерации роговичных нервов, предположительно после дегенерации нерва у пациентов с сухим глазом.

Известно, что поврежденные нервы развивают гиперчувствительность (гипералгезию) или становятся источником самопроизвольных аллодиний, объясняющих гипералгезию у некоторых пациентов с ССГ и расхождения в результатах различных исследований, отмеченных ранее. Однако корреляция между тяжестью течения ССГ и изменением плотности и морфологии суббазального нерва остается открытым вопросом. В недавнем исследовании Labbe и соавт. показали значительную корреляцию между тяжестью ССГ, плотностью суббазального нерва и чувствительностью роговицы. Данное исследование показало, что ответ пациентов данной группы на лечение может зависеть от индивидуальной плотности и вариабельности суббазального нерва пациента. Пациенты с плотностью суббазального нерва, близкой к нормальной, показали лучший ответ на терапию ССГ.

Таким образом, результаты различных исследований у пациентов с ССГ предполагают, что плотность и морфология роговичного нерва в патогенезе синдрома сухого глаза как аутоиммунного процесса играет ведущую роль. Несоответствие между клинической картиной и результатами исследований, а также прогрессирование болезни, связанные с потерей чувствительности роговицы, возникновение эрозий и язв, могут быть объяснены повреждением нервных окончаний

ний роговицы из-за первичных воспалительных процессов. С другой стороны, гипосекретция слез при сухости глаз может привести к патологическим изменениям в роговичных нервах и к снижению чувствительности роговицы, вследствие чего ССГ приобретает хроническое течение.

Синдром сухого глаза часто сопровождается таким аутоиммунным заболеванием, как сахарный диабет 1-го типа. Диабетические нейропатии имеют разнообразную клиническую картину, затрагивая различные структуры нервной системы, и разнообразные клинические проявления. По распространенности они могут быть очаговыми или диффузными, но наибольшую встречаемость среди них имеют хронические сенсомоторные дистальные симметричные полиневропатии и вегетативные невропатии. В исследовании «Эпидемиология диабетического вмешательства и осложнений» (EDIC) [24] было показано, что пациенты с СД1 имели аномально глубокие сухожильные рефлексy, у них отмечались нарушения вегетативной регуляции и чувства вибрации, измеренные с помощью биоэстезиометра. Основное внимание в связи с последствиями повреждения нервных волокон при диабете уделялось потере чувствительности в ступнях, predisполагающей к развитию диабетических язв на стопах и ведущей к развитию «диабетической стопы» и ампутациям нижних конечностей, однако роговица из-за большего скопления малых волокон в ней раньше подвержена дистрофическим процессам, а значит, ее исследование может использоваться как маркер раннего повреждения нервных волокон малого диаметра [24]. На фоне описанных выше механизмов может быстрее развиваться синдром сухого глаза и дальнейшие дегенеративные процессы, угрожающие зрению. В современной литературе появляется все больше и больше сведений по исследованию нейропатии волокон роговицы для количественной оценки диабетической невропатии. С помощью использования конфокальной микроскопии роговицы было продемонстрировано снижение плотности суббазального нерва роговицы и увеличение извилистости волокон при диабете, коррелирующие со стадией или степенью тяжести периферической невропатии [24].

В недавнем исследовании была также продемонстрирована корреляция между потерей роговичных нервных волокон и тяжестью диабетической ретинопатии [26] при СД1. Можно сделать вывод, что определение плотности и морфологии роговичных волокон с помощью конфокальной микроскопии имеет умеренно высокую специфичность для диагностики не только ССГ, но, скорее всего, аутоиммунный характер при СД1, но и для диагностики основных осложнений сахарного диабета, в том числе таких, как ретинопатия.

В контексте проблемы сухого глаза стоит кратко упомянуть некоторые исследования, посвященные изучению данной патологии в рамках первичного синдрома Шегрена, так как данная болезнь, так же как и диабет 1-го типа, относится к классическим аутоиммунным заболеваниям [10]. В исследовании Tuominen и соавт. были получены следующие результаты: использовалась конфокальная микроскопия *in vivo* со сквозной фокусировкой для изучения морфологии роговицы и измерения толщины подслоя роговицы. Суббазальные пучки нервных волокон показали патологическую морфологию, а толщина центральной роговицы была уменьшена за счет истончения стромы [38], также в работе Tuisku и соавт. наблюдали изменения в морфологии нерва у пациентов с первичным синдромом Шегрена в сравнении с контрольной группой: конусоподобные структуры роста нервов наблюдались у 20% пациентов [36]. Полученные данные совпадают с информацией, полученной при исследованиях синдрома сухого глаза при диабете 1-го типа, что также может служить косвенным подтверждением аутоиммунного патогенеза обсуждаемой патологии глаз.

Лечение синдрома сухого глаза на первый взгляд не представляет трудностей, включая в себя препараты натуральной слезы различной длительности действия. Однако, если роль НМВ в патогенезе ССГ будет доказана, то подход к терапии пациентов данной группы должен стать системным. Существуют исследования, указывающие на положительный эффект при лечении нейропатической боли трициклическими антидепрессантами и антиконвульсантами, также при выраженном болевом эффекте могут быть использованы инъекции лидокаина и капсаицина [1]. Работ, описывающих лечение ССГ как нейродистрофический процесс с преимущественным поражением нервов роговицы, найдено не было.

Увеит как аутоиммунный процесс при саркоидозе

Увеиты – наиболее частая форма осложненных аутоиммунных болезней, представляющая собой воспаление сосудистой оболочки глаза, однако механизмы воспалительного процесса, непосредственно патогенез болезни, как аутоиммунного процесса, в настоящий момент изучены недостаточно. Считается, что первичными антигенами, способными запускать процессы аутоиммунного воспаления при увеитах, могут являться как собственно аутоантигены тканей глаза (S-антиген, родопсин и др.), так и мимикрирующие эпитопы, то есть белки микробного происхождения, обладающие перекрестной реактивностью с увеаретинальными антигенами [41]. Клоны аутореактивных к тканям глаза клеток представлены лимфоцитами двух типов – аутореактивными Т- и В-клетками [13, 41]. В индукции начальных стадий аутоиммунного увеита особую

роль играют CD4⁺T-лимфоциты, взаимодействие которых с В-лимфоцитами обеспечивает в конечном итоге инициацию синтеза высокоаффинных антиувеальных аутоантител, в период же активного увеита концентрация Т-хелперов в периферической крови увеличивается, а соотношение CD4⁺/CD8⁺ (иммунорегуляторный индекс), оказывается выше нормы [13]. Мишенями для Т-клеток становятся либо названные выше собственные аутоантигены тканей глаза и мимикрирующие эпитопы микробного происхождения, либо идиотипические детерминанты V-области молекулы аутоантител [8]. Далее образованные иммунные комплексы, в состав которых входят и аутоантитела, и первичный аутоантиген, и также идиотопы, начинают поглощаться высокоспециализированными антигенпрезентирующими клетками (АПК) с последующей презентацией аутореактивным Т-лимфоцитам. Такие Т-лимфоциты, приобретая специфичность в отношении соответствующих идиотипов, взаимодействуют с В-клетками, в результате чего происходит продукция антиувеальных аутоантител [8]. Значимость данной модели патогенеза аутоиммунного увеита в том, что она предлагает вариант скрининга болезни на доклинической стадии, так как при индукции аутоиммунного конфликта в сыворотке крови появляются первично IgM, а затем IgG, направленные против увеаретинальной ткани либо против определенных микробных белков. Также по нагрузке Т-хелперов можно прогнозировать клиническое течение увеита. По мере снижения воспаления процентное содержание CD4⁺T-клеток снижается, а иммунорегуляторный индекс стремится к норме [4], что может служить основанием для офтальмолога сменить медикаментозную терапию, обоснованную патогенетически.

По этиологии увеиты классифицируются на инфекционные или экзогенные (туберкулез, герпес, токсоплазмоз), что является редкостью в развивающихся странах, и неинфекционные или эндогенные. Причины эндогенных увеитов могут быть аутоиммунными либо идиопатическими, то есть протекать как самостоятельный процесс, а не внутри системного заболевания. Часто увеит оказывается первым проявлением системных болезней и, следовательно, может иметь ключевое значение для ранней диагностики болезни [4]. Дебют с увеита особенно характерен для такого заболевания, как саркоидоз.

Клиническая картина при саркоидном увеите в целом не отличается от картины острого увеита при любом другом системном заболевании и включает в себя слезотечение, светобоязнь, гиперемию и боль в глазном яблоке. Но так как саркоидоз — это само по себе гранулематозное заболевание, то и в глазу при исследовании на щелевой лампе можно увидеть гранулематозные роговичные крупные преципитаты по типу «ба-

раньего жира», распределенные более плотно к периферии роговицы.

По анатомической классификации можно выделить передние увеиты (ириды и иридоциклиты), промежуточные либо периферические и задние увеиты, также панувеиты, при которых в воспалительный процесс вовлечена вся сосудистая оболочка [5]. Передний увеит диагностируется в дебюте саркоидоза у трети больных, немного реже встречается промежуточная форма увеита, задний увеит и панувеит. Наиболее часто передний увеит встречается в составе так называемой увеаротидной лихорадки, известной как синдром Хеерфорда–Вальденстрема, который сам по себе является довольно редким острым проявлением системного саркоидоза. Симптомы могут быть как полными классическими, т.е. двустороннее поражение околоушных желез и двусторонний передний увеит, так и неполными (чаще односторонний передний увеит при двустороннем поражении желез). В описании клинического случая Ramachandran и соавт. сообщается о редком изолированном поражении правого глаза в виде переднего увеита и расширением правой околоушной железы у женщины европеоидной расы. Случаи изолированных поражений глаз в виде переднего увеита как единственного проявления саркоидоза в различных источниках обнаружены не были.

В исследовании Coulon и соавт. была представлена зависимость возникновения увеитов различных отделов глаза в связи с этнической принадлежностью. В исследование были включены три этнические группы: европейцы, североафриканцы и афрокарибцы. Так, передний увеит чаще встречался у афрокарибов (59,1%), тогда как у европейцев чаще встречался промежуточный увеит. Также, глазное вовлечение было двусторонним в 77,8% случаев, и почти половина пациентов при дальнейшем прогрессировании болезни имела панувеит (48,5%). Опираясь на изложенные выше данные, можно говорить об этнических различиях в отношении клинических проявлений увеита [18], также было установлено, что в 72,7% случаев зрение восстановилось полностью в группе афрокарибцев, а в двух других этнических группах этот процент был значительно ниже. Можно полагать, что имела место быть определенной генетической составляющей, играющая роль в прогнозировании течения как саркоидного увеита, так и саркоидоза в целом.

В таблице 1 приведены основные выявленные в различных работах гены HLA, при которых обнаруживались внелегочные проявления саркоидоза, также синдром Лефгрена, характеризующийся внутригрудной лимфаденопатией, острым артритом, поражением кожи и глаз.

На основе анализа вышеизложенных работ, можно говорить о том, что носительство гена HLA-DRB1*03, 15, а также HLA-B08 может пред-

полагать развитие у пациента как глазных осложнений, так и саркоидоза в целом при воздействии неопределенных триггеров либо условий окружающей среды. Также стоит отдельно отметить аллель 01 гена HLA-DRB1, носящий протективный эффект, играющий немаловажную роль в защитном действии в отношении саркоидоза. Однако, несмотря на многочисленные работы в области генетики, до сих пор невозможно предсказать, будет ли наличие того или иного гена служить основанием для утверждения, что у носителя разовьется саркоидоз, а тем более его такое внелегочное осложнение, как увеит.

Увеит как аутоиммунный процесс при болезни Бехчета

Иначе дело обстоит с увеитом при болезни Бехчета (ББ), который является одним из обязательных проявлений данной патологии. Это заболевание также называется болезнью Шелкового пути, так как наибольшая ее распространенность отмечается в странах, расположенных на маршруте древнего торгового пути. Известно, что в странах Среднего Востока среди больных преобладают мужчины, в то время как в Японии и Корее чаще заболевают этой болезнью женщины [34], а в европейских странах диагности-

ТАБЛИЦА 1. ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ

TABLE 1. GENETIC PREDISPOSITION IN VARIOUS CLINICAL MANIFESTATIONS OF PULMONARY SARCOIDOSIS

Имя первого автора, год First author name, year	Болезнь Disease	Генотипы Genotypes	Количество больных/ общее количество пациентов (N/n), % Number of patients / total number of patients (N/n), %
Бревертон Д.А., 1977 Brewerton D.A., 1977	Острая форма саркоидоза Acute form of sarcoidosis	HLA-B08	8/65, 12%
	Артриты Arthritis		45/65, 69,2%
	Увеит Uveitis		12/65, 18,5%
Берлин М., 1997 Berlin M., 1997 Богуня-Кубик К., 2001 Bogunia-Kubik K., 2001	Острая форма саркоидоза, благоприятное течение, внелегочные проявления Acute sarcoidosis, favorable course, extrapulmonary manifestations	HLA-DRB1*03	122/250, 48,8%
Планк А., 2002 Plunck A., 2002	Хроническое течение саркоидоза, внелегочные проявления, благоприятный прогноз Chronic course of sarcoidosis, extrapulmonary manifestations, favorable prognosis	HLA-DRB1*15 HLA-DQB1*0201	67/138, 48,5%
Фoley, 2001 Foley, 2001 Кишор, 2013 Kishore, 2013 Моллер, 2017 Moller, 2017	Синдром Лefгрена Lefgren's syndrome	HLA-DRB1*01/04 HLA-B08 HLA-DRB1*03:01	–
Грюнвальд, 2010 Grunewald, 2010	Синдром Лefгрена Lefgren's syndrome	HLA-DRB1*01 – протективный эффект HLA-DRB1*01 – protective effect HLA-DRB1*03	302/754, 40,0%

рование подобной патологии является довольно исключительным и редким случаем, что свидетельствует об определенной этнической и генетической предрасположенности.

Патогенез заключается в развитии аутоиммунного васкулита иммунокомплексной природы. В качестве движущей силы активации Т-клеток выступают несколько антигенов, такие как белки herpes simplex virus, HSP (heat shock protein), В-crystallin. Касательно глаз это также S-антиген, как и при саркоидозе, что опосредованно указывает на общность аутоиммунного патогенеза увеита при описываемых болезнях. Увеличение количества CD4⁺Т-клеток и дальнейшее увеличение продукции CD8⁺Т-клетками провоспалительных цитокинов с вовлечением в процесс аутоантител, таких как антиэндотелиальные клетки (АЕСА), антилимфоцитарные и антикардиолипиновые антитела, обуславливает воспалительную реакцию в сосудах [14]. Хотя ББ не обладает признаками классического аутоиммунного заболевания, в некоторых работах сообщается о В-клеточной активности, таких как повышенная спонтанная секреция иммуноглобулина [40].

У 100% больных обнаруживаются рецидивирующие афтозные язвы слизистой оболочки полости рта, слизистой оболочки губ, задней стенки глотки, мягкого неба, языка; поражения кожи в виде узелковой эритемы, псевдофолликулита, папулопустулезных или акнеподобных высыпаний. Поражения глаз в виде двустороннего переднего и (или) заднего увеита встречаются у 75-80% больных и у 1/3 пациентов предшествуют манифестации системных симптомов. Как и при саркоидозе, при исследовании на щелевой лампе на роговице могут наблюдаться преципитаты, однако в отличие от гранулематозного увеита при саркоидозе для негранулематозного увеита при болезни Бехчета преципитаты будут иметь вид так называемой «пыли» на внутренней поверхности роговицы. Больные жалуются на затуманенность зрения и плавающие «точки» перед глазами. Также характерно снижение внутриглазного давления и визуса в случае заднего увеита при вовлечении в воспалительный процесс фовеальной либо парамакулярной областей [9].

Не так давно была обнаружена достоверная генетическая связь развития патологии глаз с HLA-B51 антигеном. В исследовании Mizuki и соавт. было изучено влияние HLA-B51 на каждое клиническое проявление пациентов с болезнью Бехчета. Пациенты, которые соответствовали международным критериям болезни Бехчета (ICBD) и установлено имели антиген HLA-B51, были отобраны и проанализированы. В результате исследования 3044 пациентов распространенность отдельных проявлений составила 98,5% для изъязвления полости рта, 85,5% для поражения

кожи, 42,1% для поражения глаз, 69,1% для изъязвления половых органов и 29,0% для желудочно-кишечного симптома. Среди всех анализируемых случаев до 95% больных имели более высокий риск поражения глаз и более низкий риск поражения половых органов и желудочно-кишечного тракта. Никаких существенных различий при вовлечении других органов у HLA-B51 позитивных пациентов не наблюдалось [22]. Существует также множество исследований, подтверждающих прямую связь между носительством HLA-B51 антигена и поражением глаз, в связи с этим HLA-типирование должно быть неотъемлемой частью диагностики увеита при болезни Бехчета.

Лечение аутоиммунного увеита при любой системной патологии представляет собой сложную задачу, подход в лечении должен быть разносторонним и обязательно проходить при участии как офтальмолога, так и врачей других специальностей, так как зачастую излечение системной патологии приводит к выздоровлению всех пораженных органов. К сожалению, это не всегда так, поэтому наиболее распространенным медикаментозным лечением увеитов на сегодняшний день является применение местных глюкокортикостероидов. Однако, по наблюдению многих клиницистов, терапевтическая эффективность стероидов высока при лечении острого увеита, при хронизации процесса она составляет 50% и обеспечивает лишь частичную нестойкую ремиссию на 2-3 недели [9]. Стероиды используют в форме капель, а также субконъюнктивальных и иногда интравитреальных инъекций. При сочетанном использовании стероидов и цитостатиков (азатиоприн, циклоспорин) возможно достижение более стойкой ремиссии, эффективность терапии в данном случае составляет 75-80% [32]. Также к настоящему времени накоплен немалый опыт в использовании препарата ФНО-альфа (инфликсимаб). Клинические испытания инфликсимаба показали положительные результаты при лечении увеитов при болезни Бехчета, преимущественно задних [3]. Одним из иммуносупрессантов, полученных в последние годы, является FTY 720, который ослабляет тяжесть и интенсивность аутоиммунного увеита. Препарат снижает сывороточный уровень аутоантител к S-антигену и подавляет пролиферацию антиген-специфических аутореактивных Т-лимфоцитов [28], данное лекарство действует патогенетически, согласно принятой в последние годы модели заболевания, что позволяет надеяться на положительный терапевтический эффект при его применении.

Заключение

В ходе анализа были показаны различные исследования, демонстрирующие возможную ау-

тоиммунную природу таких глазных патологий, как увеит и синдром сухого глаза при таких заболеваниях, как сахарный диабет первого типа, саркоидоз, болезнь Бехчета. Несмотря на проводимые исследования, в изучении патогенеза и назначении терапии при данных заболеваниях остается много нерешенных вопросов, в связи с чем вопрос офтальмологических осложнений аутоиммунных заболеваний требует дальнейшего изучения.

При проведении анализа литературы не было обнаружено единых критериев оказания помощи больным офтальмологического профиля с описанными патологиями. Их дальнейшая разработка может способствовать корректировке принципов оказания медицинской помощи для улучшения качества лечения и качества жизни пациентов.

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Старшинова А.А., Яблонский П.К. Особенности диагностики нейропатий малых волокон при различных заболеваниях (обзор литературы) // Педиатр, 2018. Т. 9, № 6. С. 101-110. [Basantsova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Starshinova A.A., Yablonsky P.K. Diagnosis evaluation of small-fiber neuropathies in various diseases (review). *Pediatr = Pediatrician*, 2018, Vol. 9, no. 6, pp. 101-110. (In Russ.)]
2. Визель А.А. Саркоидоз: монография. М.: Атмосфера, 2010. 416 с. [Wiesel A.A. Sarcoidosis: Monograph]. Moscow: Atmosphere, 2010. 416 p.
3. Годзенко А.А. Перспективы лечения увеита при ревматических заболеваниях // Современная ревматология, 2011. Т. 2, № 37. С. 42. [Godzenko A.A. Prospects for the treatment of uveitis in rheumatic diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology*, 2011, Vol. 2, no. 3, p. 42. (In Russ.)]
4. Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты. М.: Медицина, 1984. 318 с. [Zaitseva N.S., Katsnelson L.A. Uveitis]. Moscow: Meditsina, 1984. 318 p.
5. Кански Д. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. Пер. с англ. М.: Логосфера, 2006. С. 744. [Kanski D. Clinical ophthalmology: a systematic approach. Engl. Transl.]. Moscow: Logosphere, 2006. 744 p.
6. Плеханов А.Н., Фомина А.С., Сверкунова О.П., Иванова Ю.В. Аутоиммунные увеиты. Обзор // Офтальмология, 2019. Т. 16, № 1. С. 5-11. [Plekhanov A.N., Fomina A.S., Sverkunova O.P., Ivanova J.V. Autoimmune Uveitis. Review. *Oftalmologiya = Ophthalmology*, 2019, Vol. 16, no. 1, pp. 5-11. (In Russ.)]
7. Полуниин Г.С., Сафонова Т.Н., Полунина Е.Г. Особенности клинического течения различных форм синдрома сухого глаза – основа для разработки адекватных методов лечения // Вестник офтальмолога, 2006. Т. 102, № 5. С. 17-20. [Polunin G.S., Safonova T.N., Polunina E.G. Features of the clinical course of various forms of dry eye syndrome – the basis for the development of adequate treatment methods. *Vestnik oftalmologa = Bulletin of Ophthalmology*, 2006, Vol. 102, no. 5, pp. 17-20. (In Russ.)]
8. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. М.: Мир, 2000. 208 с. [Roy A., Brostoff J., Mail D. Immunology. Engl. Transl.]. Moscow: Mir, 2000. 208 p.
9. Устинова Е.И. Эндогенные увеиты (избранные лекции для врачей офтальмологов). СПб: Эко-Вектор, 2017. 204 с. [Ustinova E.I. Endogenous uveitis (selected lectures for ophthalmologists)]. St. Petersburg: Eco-Vector, 2017. 204 p.
10. Шишкин А.Н. Диффузные болезни соединительной ткани / Системная патология соединительной ткани. Рук. Для врачей / Под ред. Ю.И. Строева, Л.П. Чурилова. СПб: Элби-СПб, 2014. С. 282-313. [Shishkin A.N. Diffuse connective tissue diseases / Systemic pathology of connective tissue. Manual for doctors]. St. Petersburg: Elby-SPb, 2014, pp. 282-313.
11. Akiki R.K., Statler B., Greenberg P.B., Janigian R.H. Unilateral birdshot chorioretinopathy in an elderly patient. *R. I. Med. J.*, 2019 Vol. 102, no. 1, pp. 60-61.
12. Alhatem A., Cavalcanti B., Hamrah P. *In vivo* confocal microscopy in dry eye disease and related conditions. *Semin. Ophthalmol.*, 2012, Vol. 27, no. 5-6, pp. 138-148.
13. Avichezer D., Chan C.C., Silver P.B., Wiggert B., Caspi R.R. Residues 1-20 of IRBP and whole IRBP elicit different uveitogenic and immunological responses in interferon gamma deficient mice. *Exp. Eye Res*, 2000, Vol. 71, no. 2, pp. 111-118.
14. Becker M.D., Adamus G., Davey M.D., Rosenbaum J.T. The role of T-cells in autoimmune uveitis. *Ocul. Immunol. Inflam.*, 2000, Vol. 8, no. 2, pp. 93-100.
15. Benitez-Del-Castillo J.M., Acosta M.C., Wassfi M.A., Díaz-Valle D., Gegúndez J.A., Fernandez C., García-Sánchez J. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2007, Vol. 48, no. 1, pp. 173-181.
16. Bose T., Diedrichs-Möhrling M., Wildner G. Dry eye disease and uveitis: A closer look at immune mechanisms in animal models of two ocular autoimmune diseases. *J. Autoimmun. Rev.*, 2016, no. 15 (12), pp. 1181-1192.
17. Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C., Sosenko J.M. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*, 2004, Vol. 27, no. 6, pp. 1458-1486.
18. Coulon C., Kodjikian L., Rochepeau C., Perard L., Jardel S., Burillon C., Broussolle C., Jamilloux Y., Seve P. Ethnicity and association with ocular, systemic manifestations and prognosis in 194 patients with sarcoid uveitis. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2019, Vol. 257, no. 11, pp. 2495-2503.
19. Cruzat A., Qazi Y., Hamrah P. *In vivo* confocal microscopy of corneal nerves in health and disease. *Ocul. Surf.*, 2017, Vol. 15, no. 1, pp. 15-47.

20. Davatchi F. Behçet's disease. *J. Int. Rheum. Dis.*, 2014, Vol. 17, no. 4, pp. 355-357.
21. Davatchi F., Shahram F., Chams-Davatchi C., Shams H., Nadji A., Akhlaghi M., Faezi T., Ghodsi Z., Faridar A., Ashofteh F., Abdollahi B.S. Behçet's disease: from east to west. *Clin. Rheumatol.*, 2010, Vol. 29, no. 8, pp. 823-833.
22. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, Vol. 60, no. 11, pp. 996-1002.
23. Kernel A., Dedorsson I., Johansson B., Wickstrom C.P., Ludvigsson J., Tuvemo T., Neidemd J., Sjostrom K., Malmgreen K., Kanulf P., Mellvig Gjotterberg M., Sule J., Persson L.A., Larsson L.I., Aman J., Dahlquist. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescen with IDDM. A population-based multicentre study. *Diabetologia*, 1997, Vol. 40, no. 3, pp. 307-310.
24. Malik R.A., Kallinikos P., Abbott C.A., van Schie C.H.M., Morgan P., Efron N., Boulton A.J.M. Corneal confocal microscopy: a noninvasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia*, 2003, Vol. 46, pp. 683-688.
25. Malik R.A., Veves A., Walker D., Siddique I., Lye R.H., Schady W., Boulton A.J. Sural nerve fibre pathology in diabetic patients with mild neuropathy: relationship to pain, quantitative sensory testing and peripheral nerve electrophysiology. *Acta Neuropathol.*, 2001, Vol. 101, pp. 367-374.
26. Messmer E.M., Schmid-Tannwald C., Zapp D., Kampik A. *In vivo* confocal microscopy of corneal small fiber damage in diabetes mellitus. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2010, Vol. 248, no. 9, pp. 1307-1312.
27. Messmer E.M. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl. Int.*, 2015, Vol. 112, no. 5, pp. 71-81.
28. Morgan J.P., Robins R.A., Dua H.S., Tighe P.J. S antigen specific effector T cell activation detected by cytokine flow cytometry. *Br. J. Ophthalmol.*, 2002, Vol. 86, no. 5, pp. 517-520.
29. No authors listed. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocul. Surf.*, 2007, Vol. 5, no. 2, pp. 75-92.
30. Pasadhika S., Rosenbaum J.T. Ocular Sarcoidosis. *Clin. Chest. Med.*, 2015, Vol. 36, no. 4, pp. 669-683.
31. Pascolini D., Mariotti S.P.M. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br. J. Ophthalmol.*, 2012, Vol. 96, no. 5, pp. 614-618.
32. Raizman M. Corticosteroid therapy of eye diseases. *Arch. Ophthalmol.*, 1996, Vol. 114, no. 8, pp. 1000-1001.
33. Rosenberg M.E., Tervo T.M., Immonen I.J., Müller L.J., Grönhagen-Riska C., Vesaluoma M.H. Corneal structure and sensitivity in type 1 diabetes mellitus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000, Vol. 41, no. 2, pp. 2915-2921.
34. Sakane T., Takeno M., Suzuki N., Inaba G. Behçet's disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999, Vol. 341, no. 17, pp. 1284-1291.
35. Sherman M.A., Ardashev I.V. A case of recurrent Devic's opticomyelitis. *J. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova*, 2015, Vol. 115, no. 2, Pt 2, pp. 38-44.
36. Tuisku I.S., Konttinen Y.T., Konttinen L.M., Tervo T.M. Alterations in corneal sensitivity and nerve morphology in patients with primary Sjogren's syndrome. *Exp. Eye Res.*, 2008, Vol. 86, no. 6, pp. 879-885.
37. Tuisku I.S., Lindbohm N., Wilson S.E., Tervo T.M. Dry eye and corneal sensitivity after high myopic LASIK. *J. Refract. Surg.*, 2007, Vol. 23, no. 4, pp. 338-342.
38. Tuominen I.S., Konttinen Y.T., Vesaluoma M.H., Moilanen J.A., Helintö M., Tervo T.M. Corneal innervation and morphology in primary Sjogren's syndrome. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2003, Vol. 44, no. 6, pp. 2545-2549.
39. Villani E., Baudouin C., Efron N., Hamrah P., Kojima T., Patel S.V., Pflugfelder S.C., Zhivov A., Dogru M. *In vivo* confocal microscopy of the ocular surface: from bench to bedside. *Curr. Eye*, 2014, Vol. 39, no. 3, pp. 213-231.
40. Yazici H. The place of Behçet's syndrome among the autoimmune diseases. *Int. Rev. Immunol.*, 1997, Vol. 14, no. 1, pp. 1-10.
41. Zierhut M., Schlote T., Tomida J., Stiemer R. Immunology of uveitis and ocular allergy. *Acta Ophthalmol.*, 2000, Vol. 78, pp. 22-25.

Авторы:

Лукашенко М.В. — студент медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Басанцова Н.Ю. — ассистент кафедры факультетской терапии медицинского факультета; младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Шишкин А.Н. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Lukashenko M.V., Student, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Basantsova N.Yu., Assistant Professor, Department of Faculty Therapy, Faculty of Medicine; Junior Research Associate, Autoimmunity Mosaic Laboratory, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Shishkin A.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Faculty Therapy, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 24.04.2020
Принята к печати 17.05.2020

Received 24.04.2020
Accepted 17.05.2020