

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Конькова Анна Юрьевна

**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ  
В ОПРЕДЕЛЕНИИ ЭТИОЛОГИИ ЭНДОГЕННЫХ УВЕИТОВ  
(МЕСТО И ЗНАЧЕНИЕ)**

03.02.03 – Микробиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор,

заслуженный деятель науки РФ

**Э.С. Горовиц;**

доктор медицинских наук,

профессор **Т.В. Гаврилова**

Пермь – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....   | 4  |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ.....   | 11 |
| 1.1 Увеиты как медико-социальная проблема .....   | 11 |
| 1.2 Принципы диагностики эндогенных увеитов.....  | 13 |
| 1.2.1 Этиологическая диагностика.....   | 13 |
| 1.2.2 Клинические методы .....  | 24 |
| 1.3 Клинические особенности эндогенных увеитов различной этиологии.....   | 26 |
| 1.3.1 Герпетические увеиты.....   | 26 |
| 1.3.2 Токсоплазмозные увеиты.....   | 28 |
| 1.3.3 Хламидийные увеиты .....  | 30 |
| 1.3.4 Туберкулезные увеиты .....  | 32 |
| 1.3.5 Сифилитические увеиты .....   | 36 |
| 1.3.6 Увеиты на фоне некоторых системных и синдромных заболеваний.....  | 37 |
| 1.3.7 Увеиты на фоне стрептококковой и стафилококковой инфекции .....   | 39 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....   | 41 |
| 2.1 Материалы работы.....   | 41 |
| 2.2 Методы исследования .....   | 44 |
| 2.2.1 Микробиологические методы.....  | 44 |
| 2.2.2 Клинико-лабораторные методы исследования.....   | 48 |
| 2.2.3 Эпидемиологический анализ .....   | 49 |
| 2.2.4 Построение математической модели.....   | 49 |
| 2.2.5 Статистические методы обработки данных .....  | 50 |
| ГЛАВА 3. АНАЛИЗ МНОГОЛЕТНЕЙ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ<br>УВЕИТАМИ В ПЕРМСКОМ КРАЕ .....   | 51 |
| 3.1 Динамика общей и первичной заболеваемости болезнями глаза и его<br>придаточного аппарата населения Российской Федерации, Приволжского<br>федерального округа и Пермского края ..... | 51 |

|   |     |
|---|-----|
| 3.2 Анализ многолетней динамики заболеваемости увеитами населения Пермского края .....                        | 58  |
| 3.3 Заболеваемость увеитами туберкулезной этиологии.....  | 60  |
| ГЛАВА 4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ РАСШИФРОВКИ ЭТИОЛОГИИ ЭНДОГЕННЫХ УВЕИТОВ.....           | 66  |
| 4.1 Бактериологическое обследование .....   | 66  |
| 4.2 Использование серологических методов диагностики для определения этиологии эндогенных увеитов .....       | 80  |
| ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭНДОГЕННЫХ УВЕИТОВ.....                                      | 87  |
| 5.1 Характеристика больных, находившихся под наблюдением и клинические особенности эндогенных увеитов .....   | 87  |
| 5.2 Клинические особенности эндогенных увеитов в зависимости от этиологии заболевания.....                    | 94  |
| 5.3 Исследование прокальцитонина в слезной жидкости и сыворотке крови у пациентов с эндогенными увеитами..... | 99  |
| 5.4. Разработка программного комплекса для определения этиологии эндогенных увеитов.....                      | 104 |
| 5.4.1 Математическая постановка задачи.....   | 106 |
| 5.4.2 Методика определения причины возникновения эндогенного увеита по результатам обследования пациента..... | 108 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....  | 115 |
| ВЫВОДЫ .....  | 128 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....  | 130 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....  | 131 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....  | 133 |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Увеиты – гетерогенная полиэтиологичная группа заболеваний глаз, общим признаком которых является воспаление сосудистого тракта. Причинами увеитов в большинстве случаев являются эндогенные факторы – следствие различных инфекционных и соматических заболеваний [90, 127, 174, 212]. В настоящее время известно почти 150 различных соматических заболеваний, которые могут рассматриваться как возможные причины увеитов [258].

Увеиты развиваются в любом возрасте, но чаще поражают людей молодых и трудоспособных [209]. Хроническое рецидивирующее течение воспаления зачастую приводит к развитию осложнений, влекущих за собой нарушения или полную потерю зрения, следовательно, и снижение качества жизни пациентов [182, 246]. Удельный вес увеитов среди причин слепоты и слабовидения в развитых странах составляет 10 – 15% [169]. В РФ сведения о доле увеитов в структуре инвалидности, также как и актуальные данные об их распространенности, отсутствуют.

Несмотря на многолетнюю историю изучения этой патологии, наличие широкого спектра современных методов клинической и лабораторной диагностики, определение этиологии эндогенных увеитов представляет значительные трудности, при этом у 30 – 40% пациентов причину заболевания так и не удается установить [189, 212]. В таких случаях обычно ставится диагноз идиопатического увеита [212]. Вопросы использования неинвазивных микробиологических методов для этиологической диагностики эндогенных увеитов, их эффективности до сих пор остаются недостаточно изученными. Данные по сравнительной оценке результативности различных неинвазивных методов микробиологического анализа, возможности их использования для расшифровки этиологии заболевания практически отсутствуют. В то же время определение этиологии любого патологического процесса играет решающую роль при выборе адекватной лечебной тактики и определения прогноза заболевания.

Таким образом, эндогенные увеиты на современном этапе остаются серьезной медико-социальной проблемой отечественного здравоохранения, требующей дальнейшего изучения и, прежде всего, совершенствования этиологической диагностики заболевания.

**Цель исследования** – анализ диагностических возможностей неинвазивных микробиологических методов исследования при определении этиологии эндогенных увеитов и оценка целесообразности их использования.

#### **Задачи исследования**

1. Провести исследование многолетней динамики заболеваемости увеитами в Пермском крае. Определить ее основные тенденции.
2. Изучить видовое разнообразие, сопоставить основные биологические свойства бактерий, выделенных из различных биотопов больных эндогенными увеитами различной этиологии и оценить их этиологическую значимость.
3. Определить геномпрофиль и возможные геномоварианты штаммов *Staphylococcus aureus*, изолированных из различных биотопов одних и тех же больных эндогенным увеитом.
4. Исследовать уровень прокальцитонина в слезной жидкости и сыворотке крови больных эндогенным увеитом. Определить возможность использования данного маркера для оценки степени выраженности воспалительной реакции.
5. Определить клинические особенности эндогенных увеитов в зависимости от этиологии заболевания.
6. Разработать и оценить эффективность использования программного комплекса для определения этиологии эндогенных увеитов.

**Научная новизна работы.** На примере Пермского края проведен анализ многолетней динамики заболеваемости увеитами (2003 – 2017 гг.) в крупном промышленном регионе. В сравнительных наблюдениях подтверждена информативность неинвазивных микробиологических методов, применяемых при определении этиологии эндогенных увеитов. Установлено, что серологическое обследование больных эндогенными увеитами с использованием

иммуноферментного анализа (ИФА) является наиболее результативным неинвазивным методом диагностики. Изучение avidности специфических иммуноглобулинов (*Ig*) в сочетании с анализом «парных» сывороток позволяет практически у трети больных диагностировать вирусную природу заболевания, а также выявлять в качестве этиопатогенов атипичные бактерии (хламидии, трепонемы) и простейшие (токсоплазмы). Показано, что бактериологическое исследование слезной жидкости (СЖ) и использование молекулярно-генетических методов ее анализа малоинформативны при определении этиологии заболевания.

Изучен бактериальный спектр СЖ у больных эндогенными увеитами различной этиологии и основные биологические свойства изолированных бактерий доминантных видов. Установлено, что видовой состав выделенных бактерий аналогичен таковому здоровых лиц и не зависит от этиологии воспалительного процесса сосудистого тракта глаза. Видовое разнообразие микроорганизмов, колонизирующих СЖ, в значительной степени определяется особенностью микробиоты носоглотки этих пациентов.

Проведено сравнительное исследование биологических свойств бактерий рода *Staphylococcus* и геномовариантов *S. aureus*, выделенных из СЖ, зева и носа одних и тех же пациентов с эндогенными увеитами с целью определения степени родства изолятов. На основании анализа фено- и генотипических характеристик штаммов *S. aureus*, изолированных из различных биотопов конкретных больных, выявлено, что контаминация СЖ у больных эндогенными увеитами происходит за счет бактерий, колонизирующих носоглотку. Установлено, что на фоне резидентного бактерионосительства штаммов *S. aureus*, наличия в анамнезе фокальных гнойно-воспалительных заболеваний и отсутствия других возможных причин возникновения эндогенных увеитов, представители *S. aureus* у таких пациентов могут рассматриваться в качестве этиологических агентов воспаления сосудистого тракта глаза. Сделан вывод о том, что резидентное бактерионосительство *S. aureus* может служить одним из факторов риска развития эндогенного увеита.

Проведено сравнительное исследование уровня прокальцитонина (ПКТ) в СЖ и сыворотке крови (СК) у пациентов с эндогенными увеитами, а также другой офтальмопатологией. В СЖ здоровых людей обнаружено присутствие ПКТ в концентрации, значительно превышающей содержание данного белка в СК. Развитие увеитов не сопровождается изменениями уровня ПКТ ни в СК, ни в СЖ. Прямой корреляционной зависимости между содержанием ПКТ в СК и СЖ у пациентов во всех группах не выявлено. Установлено, что традиционный маркер воспаления не может служить показателем степени выраженности воспалительного процесса при эндогенных увеитах.

Показано, что сочетанное клиничко-анамнестическое и лабораторное обследование с использованием комплекса неинвазивных микробиологических методов исследования позволяет определить этиологию эндогенных увеитов в большинстве (76,6%) случаев, что дает возможность проведения адекватной этиопатогенетической терапии.

Разработан программный комплекс с использованием теории нечетких множеств, который способствует определению этиологии эндогенных увеитов. Опыт его практического применения свидетельствует о перспективности его использования.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Полученные данные расширяют представления о возрастающей роли эндогенных увеитов в офтальмопатологии и о значимости их этиологической диагностики.

С учетом частоты распространенности и роста уровня заболеваемости, тяжелым течением с частыми рецидивами и развитием тяжелых осложнений (глаукома, катаракта, субатрофия глазного яблока), приводящих к слепоте и инвалидности, а также существенному снижению качества жизни пациента, показана медико-социальная значимость эндогенных увеитов. Анализ фенотипических характеристик штаммов *S. aureus*, изолированных из различных биотопов конкретного больного эндогенным увеитом, показал, что инфицирование СЖ происходит за счет культур *S. aureus*, вегетирующих в носоглотке. Показано, что резидентные бактерионосители *S. aureus* представляют

группу риска возникновения бактериальных увеитов. Выявлено, что видовой состав бактерий, колонизирующих СЖ больных эндогенным увеитом, аналогичен видовому составу бактерий, выделенных от практически здоровых лиц.

Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной информативности бактериологического и молекулярно-генетического методов исследования СЖ для определения этиологии эндогенных увеитов. С этой целью целесообразно использовать серологическое обследование в динамике заболевания с изучением avidности выявленных специфических *Ig*. Решающую роль в постановке диагноза играет комплексное использование клинико-анамнестических и лабораторных данных.

В группе обследованных больных эндогенным увеитом с установленной этиологией чаще регистрировали инфекционную и инфекционно-аллергическую природу заболевания, в том числе туберкулезную, тогда как системная и синдромная патология была причиной увеитов у 21,1% пациентов.

Комплексный подход к диагностике эндогенных увеитов с использованием микробиологических и клинических методов обследования позволил установить этиологию воспаления у 76,6% пациентов .

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Многолетняя динамика заболеваемости увеитами в Пермском крае характеризуется ростом ее показателей, при этом значительно увеличивается количество случаев заболеваний с невыясненной этиологией.

2. Параллельное использование неинвазивных методов микробиологического исследования способствует определению этиологии эндогенных увеитов более, чем у трети пациентов.

3. Клинические особенности эндогенных увеитов в существенной мере определяются этиологическими факторами заболевания.

4. При определении этиологии эндогенных увеитов целесообразно и эффективно использовать программный комплекс, разработанный по результатам клинико-анамнестического, микробиологического обследования и применения теории нечетких множеств.

**Апробация и публикация материалов исследования.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференции молодых ученых ФГБОУ ВО «Пермский государственный университет имени академика Е.А. Вагнера» (Пермь, 2013, 2015, 2019), заседаниях Пермского отделения Общества офтальмологов России (Пермь, 2013, 2015, 2019); V Международном молодежном медицинском конгрессе (Санкт-Петербург, 2013); Поволжской научно-практической конференции "ОКО-2014" (Уфа, 2014); межрегиональной научно-практической конференции «Южно-Уральская офтальмологическая панорама» (Челябинск, 2015); научной конференции с международным участием «Вакцинология как ответ биологическим угрозам» (Москва, 2019).

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 7 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК (в том числе 3 в журналах, входящих в базу данных Scopus).

**Степень достоверности результатов.** Степень достоверности результатов исследования основывается на общепризнанных апробированных методах микробиологической диагностики и клинического обследования, достаточном и репрезентативном объеме выборок, применении современных методов исследования, использовании современных методов обработки информации и статистического анализа, включая параметрические и непараметрические тесты.

**Структура и объем диссертационной работы.** Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, списка сокращений, введения, главы «Обзор данных литературы», главы «Материалы и методы исследования», 3-х глав «Результаты собственных исследований», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 13 рисунками и 26 таблицами. Список цитируемой литературы содержит 259 источников, в том числе 141 отечественный и 118 зарубежных.

**Связь работы с научными программами и собственный вклад автора.** Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской

работы ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ (номер государственной регистрации темы 0120.0800814).

Личный вклад соискателя состоит в его участии на всех этапах диссертационного исследования. Основная идея, планирование научной работы, цели и задачи, определение методологии и общей концепции диссертации выработывались совместно с научными руководителями д.м.н., профессором Э.С. Горовицем и д.м.н., профессором Т.В. Гавриловой. Автором лично проведены анализ статистической документации по заболеваемости в Пермском крае и медицинской документации (истории болезни); офтальмологическое обследование пациентов; забор материала для лабораторных исследований; обобщение полученных результатов. Автор принимал участие в проведении микробиологических исследований. Статистическая обработка, критический анализ и интерпретация результатов исследований выполнены автором лично. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме эндогенных увеитов проведен лично диссертантом. Написание и оформление рукописи диссертации, представление результатов работы в научных публикациях и докладах на конференциях осуществлялись соискателем лично.

**Внедрение результатов работы в практику.** Теоретические и практические положения, разработанные в диссертационном исследовании, внедрены в научно-практическую деятельность и учебный процесс кафедр микробиологии и вирусологии, а также офтальмологии ФГБОУ ВО "Пермский государственный университет имени академика Е.А. Вагнера", включены в материалы сертификационного цикла и цикла профессиональной переподготовки. Они используются в клинической работе трех офтальмологических отделений Пермской краевой клинической больницы, офтальмологического отделения МУЗ ГKB № 2 имени доктора Ф. Х. Граля.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Увеиты как медико-социальная проблема

Увеиты – гетерогенная полиэтиологичная группа иммуноопосредованных заболеваний глаз, общим признаком которых является воспаление в увеальном тракте глаза [60, 173]. Ведущую роль в этиопатогенезе заболевания играет развитие множества ответных реакций иммунной системы при нарушении целостности оболочек глазного яблока или внедрении патогена. В качестве причины этой патологии могут рассматриваться любые инфекционные или соматические заболевания, при которых происходит активация иммунной системы организма [35, 90, 174, 212].

Увеиты распространены в популяции и регистрируются во всем мире, при этом показатели заболеваемости широко варьируют в зависимости от расы, возраста, причины заболевания и региона проживания пациента: во Франции – 38 на 100 тыс. человек [218], в Финляндии – 68-76,6 на 100 тыс. человек [218], в США – 50 – 100 на 100 тыс. человек [182, 240]; в Индии – 310 – 317 на 100 тыс. человек [222], на Тайване – 620 на 100 тыс. человек [190]. В Российской Федерации в 1970 – 1980 гг. заболеваемость составляла 30 – 50 на 100 тыс. человек [35]. В общей структуре офтальмопатологии удельный вес увеитов составляет от 5 до 30% [49, 109, 142]. В последующие годы в отечественной литературе имеются лишь единичные публикации о результатах исследований, выполненных в регионах. Так, по данным А.В. Сурова заболеваемость увеитами на территории Омской области в 1995–2004 гг. составила в среднем 67,1 на 100 тыс. населения [119]. Анализ динамики общей глазной заболеваемости по обращаемости больных с воспалительной патологией переднего отрезка глаза в Республике Башкортостан за период с 2001 по 2013 гг. выявил, что доля передних увеитов среди взрослых пациентов была 91,6%. У детей до 14 лет передние увеиты (иридоциклиты) встречались чаще, чем у подростков в соотношении 1,7:1. Установлено также снижение доли заболевших увеитами детей с 9,6 до 6,3% [10].

Увеиты развиваются у людей любого возраста, но наиболее часто они встречаются у лиц молодых и трудоспособных (20 – 50 лет), что определяет социальную и экономическую значимость патологии [49, 209]. Хронический рецидивирующий характер воспалительного процесса обуславливает появление серьезных осложнений (вторичная глаукома, осложненная катаракта, фиброзы стекловидного тела, отслойка сетчатки, кистозный макулярный отек и др.) практически у половины пациентов [26, 28, 2013, 208, 249, 226]. Осложнения могут привести к развитию слепоты и инвалидности по зрению в 35% случаев [49, 67] и, как следствие, к снижению качества жизни и социальной дезадаптации пациентов [246]. В развитых странах увеиты и их последствия являются пятой по распространенности причиной потери зрения и составляют около 10 – 15% случаев полной слепоты и до 20% слабовидения [169, 241]. В РФ в силу различных причин отсутствуют структурированные данные об удельном весе увеитов в структуре инвалидности.

Существует целый ряд классификаций увеитов. Наиболее популярны рекомендации международной рабочей группы по стандартизации номенклатуры увеитов (Standartisation of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group, 2005), которые прошли доработку, а затем были утверждены повсеместно [167, 235]. Согласно данной классификации увеиты подразделяются в зависимости от анатомической локализации воспаления (передние, периферические, задние, панувеиты), вызвавшей его причины (инфекционные, неинфекционные, травматические, маскарадные синдромы) и патоморфологии процесса (гранулематозные и негранулематозные). Существует также градация по степени тяжести (легкая, средняя, тяжелая), началу воспалительного процесса (острое, первично-хроническое), типу течения (острый, хронический и рецидивирующий).

На основании большого количества исследований установлено, что самой частой формой по анатомической локализации являются передние увеиты, они составляют 37 – 62%, реже развиваются задние – в 9 – 38% и панувеиты – в 7 – 38%, а периферические – в 4 – 17% случаев [6, 19, 28, 30, 50, 57, 144, 148, 155, 164, 209]. Более чем в половине случаев заболевание приобретает хронический

характер течения. Чаще встречаются негранулематозные воспаления, это наиболее характерно для передних увеитов. Среди этиологических групп более многочисленны увеиты неинфекционной природы [9, 90, 202]. На фоне системных заболеваний организма развиваются 25 – 30% увеитов, причем в последние десятилетия их количество растет. Это ассоциируют с изменениями иммунологической реактивности населения и повышением качества диагностики аутоиммунных поражений [28, 42, 232]. Несмотря на многолетнюю историю изучения этой патологии, наличие широкого спектра современных методов клинической и лабораторной диагностики, определение этиологии увеитов встречает большие трудности. По данным разных авторов причину заболевания так и не удастся установить в 20 – 70% [33, 35, 84, 212]. В таких случаях диагностируют идиопатические увеиты [212].

## **1.2 Принципы диагностики эндогенных увеитов**

### **1.2.1 Этиологическая диагностика**

Инфекционные агенты различной природы могут быть основной причиной воспалительного процесса в глазу (этиологическая роль), провоцировать развитие заболевания другой этиологии (триггерная роль) или усугублять течение основного заболевания (отягощающий фактор) [50]. Следовательно, для выбора правильной лечебной тактики важное значение имеет точная этиологическая диагностика и определение инфекций, роль которых в развитии увеита не настолько очевидна [121].

Для этиологической диагностики применяют широкий спектр микробиологических методов. Набор используемых диагностических методик зависит от уровня оснащения и опыта исследователей [50].

Методы лабораторного обследования различаются по чувствительности, специфичности, простоте постановки и экономичности. На результат исследования могут влиять: особенности течения инфекции (латентная,

персистирующая, острая, хроническая), фаза репликативного цикла возбудителя, во время которой взят анализ; адекватность метода исследования в этой фазе; активность воспалительного процесса в глазу; предшествующее лечение [4].

Существуют следующие основные методики диагностики заболевания: выявление этиопатогена или его структур – генома антигена; регистрация иммунологического ответа: обнаружение специфических *Ig* и клеточных реакций; постановка очаговых внутрикожных и локальных проб (аллергопробы) с инфекционными антигенами.

По методу забора материала методы исследования можно разделить на инвазивные и неинвазивные. Объектом исследования служат материалы, полученные от пациента: СК, СЖ, 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. Хотя забор образцов ВГЖ и СТ в качестве материала для анализа является относительно безопасной процедурой, однако в редких случаях может привести к развитию осложнений [242]. Кроме того, объем образцов ВГЖ и СТ ограничен (0,2 мл), что затрудняет индикацию и идентификацию возбудителя. В этой связи 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 [156].

**Бактериологическое исследование** является «золотым стандартом» этиологической диагностики различных инфекционных заболеваний [63]. Забор материала для посева у офтальмологических пациентов (соскоб, мазок, аспирация, биопсия) осуществляет клиницист. Объем материала, как правило, очень невелик, но для полноценного анализа он должен быть достаточен с учетом посева на несколько питательных сред и приготовления мазков

(бактериоскопическое исследование). Эти методы при инфекционном поражении глаз имеют большое диагностическое значение [22]. Для выделения накопленных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов наиболее часто применяют жидкую питательную среду – тиогликолиевый бульон, а из плотных питательных сред – кровяной агар, желточно-солевой, шоколадный и среду Сабуро. Идентификация выделенных микроорганизмов традиционна. Чувствительность выделенных штаммов микроорганизмов, как правило, определяют диско-диффузионным методом с использованием стандартных дисков, содержащих в них определенное количество антибиотика в мкг [183, 198, 211].

Исследования, проведенные в 80-х годах двадцатого столетия, показали, что в конъюнктивальной полости здоровых людей микроорганизмы обнаруживаются в 80% случаев, несмотря на достаточный потенциал к их элиминации [46, 72, 104, 251]. В последние годы в литературе появились данные о значении микрофлоры в поддержании местного гомеостаза и в этиопатогенезе различных заболеваний глаз [47, 81, 123].

Данные о микробном спектре здоровой конъюнктивальной полости противоречивы. Так, Т. Rosebury (1962) установлено, что для спектра наиболее характерны КОС (*S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. capitis*, *S. intermedius*, *S. wameryi*, *S. lugdunensis*), *S. aureus* и аэробные коринебактерии [224]. В работах других исследователей указывается на большее разнообразие микрофлоры, которая представлена как КОС, так и золотистым стафилококками, альфа-гемолитическими стрептококками, коринебактериями, грамотрицательными бактериями, микрококками. Есть мнение также, что микрофлора в большей степени представлена монокультурой и реже имеет смешанный характер [46, 72, 104, 251].

В последние годы описаны изменения состава конъюнктивальной микрофлоры при различных воспалительных заболеваниях глаз. Так, В.А. Шаимова (2006) при сравнительных исследованиях микрофлоры конъюнктивы здоровых и глаз с бактериальными кератитами, обнаружила скудность видового и

количественного состава постоянной микрофлоры конъюнктивы и роговицы здоровых глаз. В небольших количествах были выделены непатогенные коринебактерии и нейссерии, эпидермальные стафилококки, сарцины. Встречались также золотистые стафилококки, пневмококки, зеленящие стрептококки, микоплазмы, энтеробактерии. Обнаружение этих бактерий в больших количествах в течение длительного времени, по мнению автора свидетельствует о снижении самоочищающей функции конъюнктивы, что может быть вызвано самим заболеванием или воздействием бытовых и профессиональных вредностей. Автор обращает особое внимание на то, что представленная эпидермальным стафилококком условно-патогенная флора выделяется как на здоровых глазах, так и при бактериальном кератите [137].

По данным И.Н. Околова с соавт. (2009) при обследовании пациентов с острыми и хроническими конъюнктивитами, основными микроорганизмами при бактериальной инфекции глаз являлись КОС, доля которых составила более 75% [82].

Группой авторов Хабаровского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» МЗ РФ проведено 1726 бактериологических исследований биологического материала (мазки с конъюнктивы, соскобы с роговицы, аспираты операционных полостей) с целью изучения этиологических факторов воспалительных заболеваний глаз (увеиты, конъюнктивиты, дакриоциститы, кератиты, эндофтальмиты, блефариты) и оценка чувствительности микроорганизмов к современным антибиотикам, применяемым в офтальмологической практике. Различные бактерии были выделены в 42,8%. Грамположительная микрофлора, изолированная в 94,72% случаев, была представлена *S. aureus* (19,76%), *S. epidermidis* (42,9%), *S. haemolyticus* (12,2%), *S. intermedius* (1,9%), *S. hominis* (1,5%), *S. hyicus* (1,1%), *S. mutans* (1,5%), *S. salivarius* (1,6%), *S. viridans* (0,4%), *Enterococcus faecalis* (1,7%). Грамотрицательная микрофлора составила 5,28%. Наиболее часто встречались: *Klebsiella oxytoca* (0,7%), *Escherichia coli* (0,5%), *Citrobacter* (0,5%), *Proteus* (0,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (1,0%). Наибольшая чувствительность выделенных микроорганизмов

установлена к препаратам, содержащим тобрамицин (87%), офлоксацин (72%), ципрофлоксацин (71%). Авторы подчеркивают, что КОС в монокультуре или в ассоциации со *S. aureus* имеют лидирующее значение в этиологии воспалительных заболеваний глаз [11].

При сравнении результатов исследований, полученных при обследовании здоровых лиц и пациентов с воспалительной патологией глаза, установлено, что многие микроорганизмы (*S. epidermidis*, *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, *St. pneumoniae*) высевают в обоих случаях. Этот факт по мнению С.А. Кочергина (2012) можно рассматривать как свидетельство сдерживания роста условно-патогенной микрофлоры «силами» иммунной системы у здоровых лиц. При нарушении иммунологического «спокойствия» под действием различных факторов (травмы, хирургического вмешательства, инфекции, дистрофии, системных обменных изменений и пр.) происходит резкое возрастание численности популяции микробов-сапрофитов, что приводит к бурному размножению бактерий, проникновению внутрь глаза экзо- и аутоантигенов и активному воспалительному повреждению тканей глаза, вплоть до развития панофтальмита [59].

Бактериологическое обследование пациентов с инфекционными эндофтальмитами позволило установить, что чаще всего возбудителями этих процессов являются представители КОС, *S. aureus*, бета-гемолитические стрептококки, грамотрицательные бактерии [193, 201, 236]. Реже инфекционные эндофтальмиты могут быть вызваны грибами (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*) и простейшими [193].

По мнению В.О. Анджелова с соавт. (2007) для диагностики заболеваний увеального тракта, сетчатки и зрительного нерва наиболее эффективна оценка специфического гуморального и клеточного иммунного ответа на предполагаемый возбудитель [4].

**Серодиагностика – иммуноферментный анализ** – широко распространенный метод этиологической диагностики, позволяющий выявить специфические *Ig M* (ранние антитела, показатель острой инфекции) и *Ig G*

(показатель хронической инфекции) ко множеству возбудителей специфических инфекций, вызывающих воспаление в сосудистой оболочке глаза. В связи с простотой выполнения реакции и быстротой получения результатов, высокой чувствительностью и специфичностью метод был внесен в медико-экономические стандарты обследования пациентов с увеитами.

Критерии оценки результатов серологического обследования зависят от конкретного возбудителя и использованного варианта ИФА. При этом, независимо от возбудителя, диагностически значимым считается четырехкратное увеличение титра антител при повторной постановке реакции через 2 – 4 недели в период острого воспаления.

В офтальмологии имеется достаточное количество работ, посвященных применению ИФА для определения этиологии различных заболеваний глаз. Приводим основные из них.

В.Ю. Максимов с соавт. (2003) методами ИФА и иммунофлюоресценции (МФА) определяли роль герпесвирусной и хламидийной инфекций в этиологической структуре воспалительных заболеваний глаз. В результате герпетическую этиологию увеита удалось установить в 26,9%, хламидийную – в 28,8%, цитомегаловирусную – в 5,8%. Смешанная инфекция выявлена у 19,2% пациентов, из них у 7,6% – герпесвирусная и цитомегаловирусная инфекция, у 11,6% – герпесвирусная и хламидийная инфекция [74].

С помощью исследования в ИФА сыворотки крови больных М.А. Ковалевская с соавт. (2007) доказали этиологическую роль токсоплазм и хламидий при задних увеитах, а также установили наличие антител к микробным сообществам (токсоплазмы-хламидии-герпесвирусы, токсоплазмы-трихомонады, токсоплазмы-трихомонады-герпесвирусы-уреаплазмы, герпесвирусы-хламидии-микоплазмы, хламидии-микоплазмы, токсоплазмы-трихомонады-хламидии), которые традиционно не считались причинными агентами задних увеитов [54].

Общеизвестно, что обнаружение *Ig M* к *Herpes simplex virus (HSV)* и *Citomegalovirus (CMV)* является свидетельством первичной инфекции или реактивации латентного вируса. Определение диагностической значимости *Ig G* к

возбудителям широко распространенных хронических инфекций с пожизненным сохранением возбудителя в организме (*HSV*, *Toxoplasma gondii*) представляет большие трудности. Частота выявления антител к этим возбудителям в СК у офтальмологических пациентов по данным разных авторов достигает 100% [44, 47, 58, 64, 113, 102, 103, 120]. В.Б. Мальханов с соавт. (2012) отмечают, что общепринятое однократное определение антител классов *Ig G* и *Ig M* к вирусам по различным причинам может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты [75].

Установлено, что наиболее достоверную информацию о вирусной этиологии увеитов дает определение методом ИФА *Ig G* во влаге передней камеры или СТ с расчетом коэффициента Гольдмана-Витмера. Метод можно применить, если инфицирование было более 1 недели назад. Показана высокая чувствительность и специфичность диагностики вирусной природы увеита при определении внутриглазных антител с расчетом коэффициента Гольдмана-Витмера, которая составляет 75% [163, 227].

Применение ИФА имеет важное значение и при хламидийном поражении роговицы, склеры, сосудистой оболочки, сетчатки и зрительного нерва при болезни Рейтера [132]. Установлено, что серологическая диагностика продолжительной и осложненной хламидийной инфекции позволяет судить о длительности и тяжести течения воспалительного процесса и объективно оценивать результаты лечения. Однако отрицательные результаты серологических тестов не исключают наличия текущей (особенно острого начала) или перенесенной хламидийной инфекции [16].

ИФА используется и для вспомогательной диагностики туберкулеза. Установлено, что в сыворотке крови у пациентов с туберкулезом обнаруживается  $\gamma$ -интерферон, вырабатываемый Т-клетками в ответ на антигены *Micobacterium tuberculosis* [171].

В качестве скринингового диагностического теста для определения сифилитической этиологии патологии глаз также используют ИФА или реакцию связывания комплемента (реакцию Вассермана) [212].

**Полимеразная цепная реакция (ПЦР)** – метод селективной амплификации одной или нескольких копий фрагмента ДНК, в результате чего генерируются миллионы или более копий определенной последовательности ДНК. Характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, возможностью получения ДНК этиологического агента из малого количества исследуемого материала [194, 228]. Методика применяется с целью этиологической диагностики вирусных и паразитарных заболеваний глаз, ретинального некроза, хориоретинитов и панuveитов тяжелого течения [50, 243, 244]. 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 [107, 108, 125, 192, 237].

Доказано, что ПЦР более чем в 90% чувствительна при выявлении *Varicella zoster virus*, *HSV* и *CMV* [177, 206, 231]. В работе Х.М. Камилова с соавт. (2005) сообщается об обнаружении с помощью ПЦР ДНК герпес-вирусов в конъюнктивальном соскобе 130 пациентов с воспалительной офтальмопатологией и подозрением на герпесвирусную инфекцию в 95,5% случаев при остром, в 93,2% случаев – при рецидивирующем и в 91,2% случаев при хроническом течении заболевания [44].

По данным А.В. Сурова (2006) исследование в ПЦР соскоба конъюнктивы у пациентов с различными клиническими формами заболеваний глаз эффективно в 62,7%. Причем информативность метода снижается по мере углубления воспалительного процесса в глазу (при изолированных передних и задних увеитах). ПЦР крови при всех клинических формах заболевания глаз имеет низкий процент этиологической расшифровки – 7,84% [119]. По данным С.М. Кнох с соавт. (1999), которые исследовали в ПЦР образцы стекловидного тела у 37 пациентов (38 глаз) с задними увеитами, ДНК *HSV* или *CMV* была обнаружена в стекловидном теле у 24 человек (64,9%) [195].

Метод ПЦР успешно применяется и для диагностики офтальмотоксоплазмоза. J.G. Montoya с соавт. (1999) смогли обнаружить ДНК *T.*

*gondii* в образцах стекловидного тела 15 пациентов с хориоретинитом и подозрением на глазной токсоплазмоз в 80% случаев [210]. L.L. Dworkin с соавт. (2002) считают, что ПЦР в режиме реального времени может использоваться в качестве быстрого и чувствительного метода для количественной оценки наличия *T. gondii* в образцах жидкостей и тканей глаза [170].

Установлено, что оценка титра внутриглазных антител наряду с ПЦР дает более высокую чувствительность. F. Aouizerate с соавт. (1993) показали, что ПЦР в сочетании с определением коэффициента Гольдмана-Витмера повышает вероятность диагностики глазного токсоплазмоза, при этом чувствительность составляет до 72% [147]. В. Mahalakshmi с соавт. (2006) получили положительные результаты ПЦР у пациентов с клиническими признаками глазного токсоплазмоза в 51,9% случаев, при этом коэффициент Гольдмана-Витмера был незначительно выше – 72,7% [205].

Therese K.L. с соавт. (1998) исследовали в ПЦР образцы СТ пациентов с эндофтальмитами и провели сравнительную оценку эффективности метода с бактериологическим исследованием. Хотя бактериологическое исследование считается «золотым стандартом» в микробиологической диагностике, отрицательными оказались 30% посевов. При этом проведение ПЦР с использованием рибосомного праймера 16S (все бактерии имеют общие и часто повторяющиеся последовательности ДНК для своей рибосомальной РНК 16S) для отрицательных при бактериологическом исследовании случаев эндофтальмита дало более быстрый и точный результат. Бактериальная причина эндофтальмита по результатам ПЦР была установлена во всех случаях с положительными результатами посева и в 44% с отрицательными. У оставшейся трети пациентов была подтверждена грибковая этиология процесса [239].

C. Chiquet с соавт. (2007) проанализировали образцы ВГЖ у 30 пациентов с эндофтальмитами, развившимся после экстракции катаракты. Положительные результаты были получены в 32% образцов при бактериологическом исследовании и в 61% – при ПЦР. Однако, при использовании комбинации

бактериологического исследования и ПЦР, этиологию удалось установить в 71% случаев [158].

F. F. Santos с соавт. (2011) доказали, что у пациентов с увеитами наиболее информативными для диагностики в ПЦР являются образцы СТ и жидкости передней камеры [230].

Многочисленные работы по исследованию ВГЖ в ПЦР при увеите показали ее информативность при подозрении на конкретную инфекционную этиологию [146, 161, 165, 186, 189, 206, 227]. А. Chronopoulos с соавт. (2016) считают, что наиболее информативно применение ПЦР ВГЖ в случаях с атипичным и тяжелым рецидивирующим течением увеитов, и при неэффективности терапии [159]. Однако, по результатам исследования О.С. Слеповой с соавт. (2015), которые проводили ПЦР проб крови, соскобов роговицы, влаги передней камеры, стекловидного тела, субретинальной жидкости на вирусы группы герпеса (ВПГ 1,2, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6) 174 пациентов с различными клиническими формами заболеваний глаз, ПЦР-положительными оказались треть образцов крови (30,3%), более половины роговичных биоптатов (54,1%) и лишь 1 (9,1%) из 11 проб ВГЖ [111].

Доказано, что применение ПЦР для исследования ВГЖ не является рутинным и остается спорным из-за низкой доли изменений лечебной тактики на основе его результатов и инвазивности, несущей возможность осложнений [146, 186, 227]. На этом основании исследователи ставят под сомнение необходимость использования методики, а также не рекомендуют ее применение при передних увеитах [145, 146]. В последние годы предпочтительным считается исследование СТ [146, 162, 230]. Однако, по мнению С.Э. Аветисова с соавт. (2018), применение ПЦР для исследования биоптата СТ может быть рекомендовано лишь для идентификации возбудителя в тяжелых случаях панuveита и не информативно в легких случаях задних увеитов со стертыми клиническими проявлениями [1].

Таким образом, несмотря на разноречивые данные, применение ПЦР помогает в короткие сроки установить инфекционные агенты, играющие этиологическую роль при увеите и скорректировать лечение, а отрицательные

результаты могут быть использованы для исключения инфекционной этиологии. Будучи простым, быстрым, чувствительным и специфичным методом, ПЦР стала полезным дополнением к существующим диагностическим методикам лабораторной диагностики. Однако, важно подчеркнуть, что ПЦР результативна лишь при использовании инвазивных методов взятия материала для исследования.

**Постановка проб с инфекционными антигенами (аллергические пробы)** – еще одно направление этиологической диагностики увеитов, основанное на принципе обострения воспалительного процесса в глазу в ответ на внутрикожное введение специфического антигена. Несмотря на все более редкое использование, данные тесты нашли свое применение в диагностике офтальмотуберкулеза и офтальмотоксоплазмоза, хотя в настоящее время используются гораздо реже [52, 134].

Туберкулинодиагностику осуществляют путем проведения кожных туберкулиновых проб *in vivo* с различными разведениями специфического аллерегена до получения очаговой реакции в глазу. В доантибактериальный период применялись малые дозы туберкулина – разведения 1:10/25, 1:10/20, 1:10/10. В настоящее время, в связи с изменением чувствительности к туберкулину, требуются более высокие дозы – 2, 5, 10, 20, 50 ТЕ, которые повышаются постепенно до получения очаговой реакции в глазу [128, 245]. Исследование проводят под наблюдением фтизиоофтальмолога и фтизиатра при отсутствии противопоказаний (генерализованный процесс, заболевание единственного глаза, беременность, онкологические, инфекционные заболевания, сердечно-сосудистая декомпенсация). Как правило, ее начинают с пробы Манту, в которой в качестве антигена используют очищенный туберкулин – *purified protein derivative* – смесь более чем 200 антигенов, полученных из микобактерий видов *humanus* и *bovis* (у нас в стране), которые также находятся и в других микобактериях [62, 68]. Оценку пробы проводят по общей, местно-уколочной и очаговой реакциям [128, 245].

В настоящее время для диагностики туберкулеза все большее распространение получает внутрикожный диагностический тест, получивший название «Диаскин-тест», который представляет собой рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, продуцируемый *E. coli* [62, 68].

Данные многочисленных исследований подтверждают высокую чувствительность «Диаскин-теста» (доля лиц с положительным результатом теста среди больных, имеющих данное заболевание), которая составляет до 96,7% у детей и до 81,5% у взрослых [69, 70, 114, 115]. Установлено, что при внелегочных формах туберкулеза и отсутствии у пациентов ВИЧ-инфекции этот показатель был 89,7%, а при ее наличии – лишь 43,5% [114 – 116]. При исследовании чувствительности теста у пациентов с туберкулезом глаз она составила 83,3% [141].

Следует отметить, что несмотря на возможности применения большого объема клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования у 30-40% больных увеитами диагностировать природу заболевания не удастся [90]. Таким образом, вопросы использования микробиологических методов для этиологической диагностики эндогенных увеитов требуют дальнейшего изучения.

### **1.2.2 Клинические методы**

Клиническая диагностика увеитов имеет серьезное значение в определении этиологии увеита и при выборе адекватной схемы лечения. Ее проводят основываясь на идентификации клинических и морфологических признаков, появляющихся в течение воспаления. Они заключаются в определении анатомической локализации, наличии активного воспаления, его выраженности, степени структурных изменений [53].

Обследование пациента с увеитом начинают с тщательного сбора анамнеза. При этом значение имеют перенесенные инфекции, наличие очагов хронических инфекций и системных заболеваний, эпидемиологический анамнез (заболевания в окружении больного, контакты с животными), выявление наследственной или

приобретенной аллергии, профессиональных вредностей, характер предшествующего лечения и реакций на него [35]. Для упрощения сбора таких данных составлены анкеты-опросники.

Затем проводят оценку жалоб и клинической картины, что позволяет установить локализацию и активность воспаления и поставить предварительный диагноз. Офтальмологическое обследование включает использование стандартных и дополнительных инструментальных методов. К стандартным относятся наружный осмотр глаза и вспомогательных органов, визометрия, тонометрия, периметрия, биомикроскопия, гониоскопия, различные виды офтальмоскопии. К дополнительным или методам визуализации – флюоресцентная ангиография и ангиография с индоциановым зеленым красителем, двухмерная эхоофтальмография (В-сканирование), высокочастотная ультразвуковая биомикроскопия, оптическая когерентная томография с ангиографией, компьютерная томография, электрофизиологические исследования, термография, лазерная флоро-фотометрия [90].

В качестве возможных причин увеитов на сегодняшний день рассматривается около 150 различных инфекционных и неинфекционных соматических заболеваний организма [258]. В этой связи для оценки состояния всех органов и систем, установления стадии и степени активности сопутствующей патологии, а также для назначения лечения прибегают к помощи других специалистов (терапевт, стоматолог, отоларинголог, дерматолог, ревматолог, уролог, инфекционист, фтизиатр). Применяют также дополнительные лабораторные (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, определение С-реактивного протеина, ревматоидного фактора, антинуклеарных антител, реакция Вассермана, выявление маркеров вирусных гепатитов и ВИЧ) и инструментальные методы обследования (ЭКГ, флюорография или обзорная рентгенография легких, рентгенография орбит и придаточных пазух носа) [50, 90].

### 1.3 Клинические особенности эндогенных увеитов различной этиологии

Клиническая картина – важнейший критерий в ранней этиологической диагностике увеитов. Рассмотрим характерные клинические особенности увеитов различной этиологии.

#### 1.3.1 Герпетические увеиты

Среди офтальмотропных вирусов особое место принадлежит вирусам группы герпеса, вызывающим разнообразные заболевания глаз и организма. Значение герпесвирусной инфекции обусловлено высоким уровнем заболеваемости [2]. Зараженность населения земного шара вирусом простого герпеса составляет от 50 до 100%, что определяет как медицинскую, так и социальную значимость герпетических заболеваний. Рецидивирующими формами инфекции страдают 2–12% пациентов [48, 93, 98, 138].

Герпетическая инфекция является одной из распространенных причин воспаления органа зрения [17, 73, 131, 203]. К офтальмотропным вирусам группы герпеса относят вирусы простого герпеса 1 и 2 типов (ВГЧ-1 или *HSV-1*, ВГЧ-2 или *HSV-2*), вирус *Herpes Zoster Ophthalmicus* (ВГЧ-3, *HZO*), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ, *ВГЧ-4*), цитомегаловирус (ЦМВ или *ВГЧ-5*, или *CMV*), герпесвирусы 6-го и 7-го типов [47, 55, 187]. Поражение тканей глаза может происходить в виде моно- и микстформ инфекции [21, 120].

Вовлечение тканей глаза в процесс воспаления происходит, при преодолении инфекционными агентами общих и местных механизмов защиты. Пути проникновения могут быть следующими: экзогенным – через эпителий и по нервным окончаниям конъюнктивы и роговицы; эндогенным – гематогенно и неврално (по чувствительным, двигательным и симпатическим нервным волокнам) [51, 53, 140].

В структуре эндогенных увеитов, включая кератоувеиты, доля герпетических составляет от 4,8 до 25% [47, 49]. Рецидивирующие формы

заболевания, приводящие к инвалидности, развиваются у 20 – 75% таких пациентов [17, 256].

Характерными признаками, характерными для различных клинических форм воспалений, вызванных герпесвирусами являются: связь с инфекционным заболеванием; наличие сопутствующих герпетических высыпаний на коже лица и слизистой губ; снижение чувствительности роговицы при кератите; чувство боли по ходу ветвей тройничного нерва; замедленная регенерация; безуспешность антибактериальной терапии; склонность к рецидивам. Рецидивы возникают в результате воздействия стрессовых факторов: заболевания, сопровождающиеся лихорадкой (грипп, острые респираторные инфекции, пневмония, ангина, пиелонефрит), переохлаждение, микротравма роговицы, лечение кортикостероидными препаратами, психоэмоциональные и физические стрессы, одонтогенная инфекция, эндокринные сдвиги, гиперинсоляция, аллергия, комбинация нескольких факторов [47].

Передний увеит (ирит, иридоциклит) протекает остро по типу серозного или серозно-фибринозного процесса. При остром начале заболевания отмечают выраженный болевой синдром, покраснение глаза, слезотечение, снижение остроты зрения, смешанную инъекцию, отложение на эндотелии роговицы преципитатов и незначительной экссудацией в переднюю камеру. Радужка при этом гиперемирована и отечна, возможно формирование задних плоскостных синехий. Характерно повышение офтальмотонуса, которое наблюдается в 20% случаев и ведет к развитию вторичной глаукомы. Двустороннее поражение отмечено у 18% больных. При хроническом течении воспаления перикорнеальная инъекция имеет слабо выраженный характер, формируется большое количество преципитатов от пылевидных до крупных «сальных». Возможна неоваскуляризация и очаговая атрофия радужки в зоне гранулем. В стекловидном теле выраженный фиброз и воспалительные клетки. При длительном течении процесса с частыми рецидивами развиваются осложненная катаракта и вторичная глаукома [47, 53, 90, 220].

Задние увеиты протекают по типу центральных и парацентральных хориоретинитов. Характерно появление в области заднего полюса и средней периферии глазного дна единичных или множественных очагов беловатого или беловато-желтого цвета, с перифокальными ретинальными геморрагиями, выраженная пролиферация прилежащего стекловидного тела и окружающей сетчатки, склонность к генерализации и вовлечению в процесс цилиарного тела. В исходе воспаления очаг пигментируется и формируется ретинальный фиброз [53, 166, 251].

Для поражений *HZO* типично развитие кератоувеитов, предшествующих характерным кожным высыпаниям, возникающих на их фоне или спустя несколько недель после перенесенной острой инфекции. Точечные, древовидные, стромальные поражения роговицы сочетаются с типичными признаками иридоциклита. В радужке формируются зоны атрофии и деформация зрачка. Частым осложнением является вторичная глаукома [47, 71, 83, 90].

Цитомегаловирусы длительное время ассоциировали с врожденными заболеваниями глаз и ретинитами у иммунокомпетентных пациентов. В настоящее время доказана их этиологическая роль при некоторых передних увеитах: глаукомо-циклитическом кризе, иридоциклитах с гипертензией и секторальной атрофией радужки [238]. Передние увеиты характеризуются острым воспалением негранулематозного характера, отложением преципитатов мелкого и среднего размера и формированием задних синехий в редких случаях. Течение в большинстве случаев рецидивирующее [90].

Таким образом, в большинстве случаев для этой патологии характерно развитие кератоувеитов, снижение чувствительности роговицы, ее помутнения, рецидивирующее течение заболевания.

### **1.3.2 Токсоплазмозные увеиты**

Токсоплазмоз – протозооз, характеризующийся разнообразием вариантов течения и полиморфизмом клинических проявлений, который рассматривается в настоящее время прежде всего как оппортунистическая инфекция [5, 29, 98, 175].

Токсоплазмоз в России в основном встречается у населения в возрасте от 20 до 40 лет и составляет по различным данным от 8 до 23% [25, 91]. Жители сельской местности инфицируются гораздо чаще [25].

По механизмам инфицирования выделяют врожденный и приобретенный токсоплазмоз. Приобретенная инфекция у взрослых лиц в 85% случаев характеризуется бессимптомным течением. Клинические проявления острой стадии, как правило, встречаются у людей с иммунным дисбалансом. Заболевание в 15% случаев излечивается спонтанно. Поражение глаз может быть одним из симптомов токсоплазмоза или единственным клиническим проявлением латентно протекающего хронического токсоплазмоза. По окончании острой стадии заболевание обычно переходит в латентную форму хронической инфекции.

По данным различных авторов токсоплазмоз является причиной главным образом задних увеитов в 4,3 – 63% [31, 35, 112].

Поражение глаз при токсоплазмозе одностороннее, протекает по типу хориоретинита, однако возможна генерализация процесса (генерализованный увеит). В последнем случае воспаление переднего отрезка является токсико-аллергической реакцией на воспаление, протекающее в сетчатке и хориоидее.

При токсоплазмозном поражении глаз больные предъявляют жалобы на снижение остроты зрения, появление «плавающих мушек» перед глазами, «затуманивание зрения». Основными проявлениями заболевания являются очаги на глазном дне и клеточная реакция стекловидного тела. На глазном дне возможно появление трех типов очагов: крупные деструктивные (превышающие по размеру ДЗН); небольшие во внутренних слоях сетчатки и небольшие очаги в наружных слоях сетчатки. Наиболее часто поражается макулярная или перипапиллярная (юкстапапиллярный ретинит Иенсена) зоны, хотя очаги могут располагаться и в периферических отделах глазного дна. Иногда офтальмоскопическая картина принимает вид диссеминированного хориоретинита или экссудативной отслойки сетчатки.

В активную фазу заболевания очаги имеют белую окраску, рыхлую консистенцию и окружены перифокальной зоной отека сетчатки, возможны

кровоизлияния. Экссудат из очага выходит в задние отделы стекловидного тела в виде «шапочки», которая нередко прикрывает сам очаг. Довольно часто очаг в сетчатке и экссудат в стекловидном теле приобретают форму гриба, у которого ножку представляет сам очаг, а экссудат в стекловидном теле его шляпку.

По мере купирования воспаления формируется зона атрофии. В зависимости от глубины поражения оболочек глаза цвет очага может быть от розового (атрофия ПЭ и хориокапиллярного слоя) до белого (поражение сетчатки и хориоидеи до склеры). Для токсоплазмозных атрофических очагов характерна глубокая пигментация. Осложнения, среди которых хориоидальная неоваскуляризация, атрофия ДЗН, вторичная глаукома, отслойка сетчатки, развиваются в 83% случаев.

По данным И.Е. Пановой с соавт. рецидивирование токсоплазмозных увеитов имеет место у 60% пациентов. Обострения характеризуются появлением нового очага на границе старого [32, 86, 90].

Следовательно, основные клинические проявления офтальмотоксоплазмоза связаны с поражением заднего отрезка глаза – в частности развитием воспалительных очагов в центаральной зоне сетчатки.

### 1.3.3 Хламидийные увеиты

В Российской Федерации в 2016 г. заболеваемость хламидийной инфекцией составила 35,3 случая на 100 тыс. населения [61].

Хламидиозы – заболевания, вызванные атипичными бактериями из семейства *Chlamydiaceae*, которое включает два рода – *Chlamydia* и *Chlamydophila*. Из всех хламидий, представителей этих родов, наибольшее значение в патологии человека имеют 4 вида: *C. trachomatis*, *Ch. psittaci*, *Ch. pneumoniae* и *C. pecorum*.

Одной из наиболее распространенных форм хламидийной инфекции являются урогенитальные поражения, однако в последнее время отмечается увеличение заболеваемости также и экстрагенитальными формами хламидиоза,

такими как офтальмохламидиоз, синуситы и фарингиты, бронхиты, пневмонии [16].

Предрасполагающим фактором для поражения сосудистой оболочки глаза служат некоторые анатомо-физиологические особенности этой области (широкое ложе сосудов, замедленный кровоток), способствующие задержке здесь микроорганизмов. В патогенезе переднего и заднего увеитов, панувеитов, увеоретиноневрита хламидийной этиологии, помимо прямого воздействия микробов на сосудистую оболочку и сетчатку, большую роль играют токсические субстанции хламидий, процессы аллергии и иммуноагрессии.

Длительная персистирующая хламидийная инфекция, частые рецидивы заболевания, проводимая, подчас бессистемная, антибактериальная терапия, без учета чувствительности возбудителя приводят к комбинированному иммунодефициту: снижению активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета [117, 191].

Синдром Рейтера (болезнь Рейтера, уретро-окуло-синовиальный синдром) – хронический воспалительный процесс, проявляющийся классической триадой – уретритом, конъюнктивитом, артритом, возможен также стоматит и передний увеит. Поражение глаз при болезни Рейтера носят самый разнообразный характер: от конъюнктивита до более тяжелых поражений – передний увеит, эписклерит, кератит [132]. Молодые (18–40 лет) мужчины болеют в 10 раз чаще в силу генетической предрасположенности. Иридоциклит развивается у 3 – 12% больных с болезнью Рейтера и обычно имеет острое течение. На эндотелии появляются мелкие или средние преципитаты, в передней камере – клеточная реакция, иногда – экссудат, гипопион или гифема. В стекловидном теле определяются воспалительные клетки, изменения на глазном дне могут проявляться нейропатией зрительного нерва, отеком или кистозной дистрофией макулы, а также эпи- и преретинальным фиброзом. По данным литературы, генерализация процесса имеет место в 14 – 22% случаев с развитием витреита, диффузного хориоидита, нейропатии или папиллита, ретиноваскулита и кистозного макулярного отека [28, 53, 135, 143].

Нередко в клинической практике встречаются сочетания офтальмохламидиоза с вирусными и бактериальными инфекциями. Описаны случаи сочетания офтальмохламидиоза с герпетической, туберкулезной и токсоплазменной инфекцией в виде: герпес–хламидийного и туберкулезно–хламидийного переднего увеита, туберкулезно–хламидийного панувеита и токсоплазмозно–хламидийного центрального и диссеминированного хориоретинита [133].

Анализ случаев микст–инфекции показал, что ведущими симптомами этих сочетанных процессов нужно считать диссеминированный характер поражения хориоидеи с вовлечением в процесс переднего отдела глаза, стекловидного тела и сосудов сетчатки. Установлены дополнительные признаки, характерные для смешанной инфекции: двустороннее поражение, сопутствующие ангииты сетчатки, а также развитие новообразованных сосудов радужки и субретинальной неоваскулярной мембраны [35, 133].

#### **1.3.4 Туберкулезные увеиты**

Туберкулез остается одной из основных глобальных проблем здравоохранения. Он занимает второе место среди причин смерти от инфекционных заболеваний после вируса иммунодефицита человека.

Туберкулез глаз является одним из проявлений общей туберкулезной инфекции и по своей тяжести и последствиям занимает особое место среди глазных заболеваний. Частота случаев туберкулезных поражений среди всех заболеваний глаз, по данным разных авторов, колеблется от 1,3 до 5% [35, 118, 134, 154]. Доля туберкулеза глаз значительно возрастает в группе увеитов, хотя колебания также существенны: от 6,8 до 63% [89, 122, 128, 130].

Первичное туберкулезное поражение органа зрения возникает при непосредственном контакте возбудителя со слизистой оболочкой глаза или распространении инфекции с окружающих тканей (при туберкулезе кожи лица, остеомиелите костей орбиты, синусов), однако такие формы встречаются

исключительно редко [105]. Специфическое поражение глаз представляет собой преимущественно вторичный туберкулез и развивается в результате лимфогематогенной диссеминации возбудителя из отдаленных внеглазных туберкулезных очагов на различных этапах течения общего туберкулеза [96, 99, 106, 225]. Локализация туберкулезного воспалительного процесса в глазу в подавляющем большинстве случаев является случайным эпизодом, а развитие выраженной воспалительной картины в сосудистом тракте глаза происходит вследствие сенсibilизации тканей [53]. Туберкулезное поражение органа зрения может локализоваться в любых его отделах [45, 105]. Согласно данным Л.Н. Тарасовой (2001) специфическое поражение переднего отрезка глаза в виде увеита наблюдается в 64% [122].

Гранулематозный ирит – одна из патогномоничных форм туберкулезного поражения переднего отдела глаза. Характерно стертое начало, появление слабой перикорнеальной инъекции, серовато-желтого цвета узелков в радужке (нескольких мелких или одного крупного) с перифокальным отеком вокруг, отека эндотелия, крупных сальных преципитатов. Ремиссия происходит медленно (6-8 месяцев).

Фибринозно-пластический иридоциклит протекает бурно, с резко выраженной перикорнеальной инъекцией, отложением многочисленных сальных преципитатов на эндотелии роговицы, фибрина в передней камере, окклюзией зрачка, помутнением стекловидного тела, частым повышением внутриглазного давления или гипотонией [76].

Серозный иридоциклит обычно начинается подостро с незначительного покраснения глаза, светобоязни, тупых болей в глазу. При осмотре наблюдается умеренная перикорнеальная инъекция, разнокалиберные серозные преципитаты, клетки воспаления в переднем отделе стекловидного тела, транзиторная гипертензия. Радужка отечна, задние синехии тонкие. Заболевание часто имеет короткое течение.

Очаговый хориоретинит встречается преимущественно у женщин разного возраста (от 19 до 65 лет), чаще в виде монолатерального поражения.

Наблюдаются различные клинические формы очагового хориоретинита: центральный, диссеминированный, юкстапапиллярный, конглобированный туберкул хориоидеи.

Центральный очаговый хориоретинит отличается бурным началом, локализацией проминирующих желтоватых очагов в макулярной и парамакулярной зоне, возможностью их слияния с образованием солитарного туберкула, экссудации в задних отделах стекловидного тела. Наиболее частые осложнения – субретинальная неоваскулярная мембрана и увеальная катаракта [88]. Диссеминированный хориоретинит являлся одной из наиболее частых форм поражения заднего отдела увеального тракта в 30 – 60-е годы [92, 106]. Согласно данным И.Е. Пановой с соавт. (2001) эта форма встречается лишь у 7% пациентов [87]. Офтальмоскопически выявляются расположенные парамакулярно свежие очаги желтовато–серого цвета, с нечеткими границами, слегка проминирующие, окруженные перифокальным отеком и старые – имеющие четкие границы и выраженную пигментацию по краю [134]. Обычно поражаются оба глаза [92]. При распространении воспалительного процесса на центральный отдел сетчатки больные отмечают снижение зрения, искривление предметов, фотопсии [134]. При этом в макулярной области обнаруживается серо–аспидного цвета очаг под приподнятой сетчаткой со светлой зоной, с мелкими кровоизлияниями по его периферии и с желтоватыми очажками в других участках глазного дна. Наиболее часто течение заболевания осложняется развитием хориоретинальной дистрофии и субретинальной неоваскулярной мембраны [89].

Юкстапапиллярный хориоретинит Иенсена развивается при локализации хориоретинального очага у самого края диска зрительного нерва. Выраженный перифокальный отек, ватообразная инфильтрация и отек сетчатой оболочки, распространяясь на зрительный нерв и маскируя хориоидальный очаг, прикрывают диск, границы которого становятся стушеванными, что симулирует картину оптического папиллита или неврита [105]. В исходе формируется атрофический слабо пигментированный очаг.

Конглобированный туберкул (туберкулема собственно сосудистой

оболочки) – желтовато–серое образование нескольких слившихся гранулем, проминирующее в стекловидное тело и отслаивающее сетчатую оболочку, чаще развивается в центральном отделе глазного дна. Может сопровождаться выраженными воспалительными изменениями в переднем отделе глаза. Туберкулемы могут рубцеваться, инкапсулироваться, обызвествляться [92].

При диффузном туберкулезном хориоидите специфический процесс характеризуется появлением большого количества гранулем, сопровождается выраженной гиперергической реакцией сетчатки (она отечна, инфильтрирована), массивной экссудацией в стекловидное тело, маскирующей в начальной стадии хориоидальные очаги [92, 105]. Милиарный туберкулезный хориоидит – возникает у детей на фоне общего туберкулеза и туберкулезного менингита. Желтоватые мелкие очаги округлой формы с четкими границами в собственно сосудистой оболочке (туберкулы), не содержат микобактерий туберкулеза. Пигмент в них почти отсутствует. Реакция сетчатки слабо выражена [95].

Периферический увеит обусловлен воспалением ресничного тела и периферии собственно сосудистой оболочки с вовлечением в процесс периферических ретинальных сосудов [35, 134]. Начинается со снижения остроты зрения вследствие помутнения стекловидного тела. На периферии глазного дна – экссудативный хориоретинит. В нижней половине глазного дна выявляются: массивная экссудация в параоральной зоне в виде диффузной инфильтрации периферии собственно сосудистой оболочки или отдельных экссудативных очагов, панваскулиты (периваскулиты, эндоваскулиты, перифлебиты), в единичных случаях – тромбозы. В стекловидном теле сначала заметны экссудация, воспалительные клетки, преципитаты, позднее – нитчатая и зернистая деструкция, швартообразование, отслойка. Выявляются также макулопатии, явления папиллита и деколорация диска зрительного нерва. В некоторых случаях наблюдаются преципитаты, ретиношизис, тракционные разрывы и отслойка сетчатки. Заболевание осложняется развитием компликантной катаракты.

Туберкулезный перифлебит Ильса является одной из наиболее тяжелых форм поражения заднего отдела увеального тракта, носит хронически–

рецидивирующий характер течения с длительной ремиссией, встречается преимущественно у молодых мужчин (20 – 39 лет) на обоих глазах. В раннем его периоде на периферии глазного дна – вены сетчатки извиты, неравномерного калибра с периваскулярными муфтами (перифлебит), появляются новообразованные сосуды, в ряде случаев заметны хориоидальные и хориоретинальные очаги. Возможно сочетание этих изменений с тромбозом ветвей центральной вены сетчатки. Массивные кровоизлияния локализуются под сетчаткой и в ее слоях. Ввиду массивного швартообразования стекловидного тела развитие осложнений (гемофтальм, тракционная отслойка сетчатки, осложненная катаракта, вторичная глаукома) наблюдается в 29% [89, 134].

Таким образом, для туберкулезных увеитов характерно разнообразие клинических проявлений, при этом поражение глаз, как правило, возникает на фоне других форм туберкулезной инфекции.

### **1.3.5 Сифилитические увеиты**

В последнее десятилетие в РФ отмечается снижение общей заболеваемости сифилисом (с 68,6 до 23,5 на 100 тыс. населения), а также изменение ее структуры: растет число поздних форм инфекции (с 1,9 до 3,9 на 100 тыс. населения), в том числе нейросифилиса [61]. Доля сифилитических увеитов в структуре воспалительных заболеваний глаз в нашей стране в конце 90-х годов составляла 6% [85]. Согласно данным И.Е. Торшиной с соавт. в 1996-2008 гг. офтальмосифилис регистрировали чаще у пациентов со вторичным сифилисом (56,3%) и давностью заболевания свыше 6 месяцев, и у пациентов с поздним и нейросифилисом (40,6%) [124]. В зарубежных источниках указано на поражение структур глаза при вторичном сифилисе в 7,9%, а среди пациентов с нейросифилисом – до 51% [215].

Сифилитический увеит как правило протекает в виде острого экссудативного или фибринозно-пластического ирита, иридоциклита или хориоретинита. Иридоциклиты носят гранулематозный характер. На радужке

появляется множество мелких узелков, после рассасывания которых остаются обширные задние синехии и атрофия стромы. Задние увеиты начинаются с прогрессирующего снижения остроты зрения в течение 2–4 недель. Заболевание носит двухсторонний асимметричный характер. При диффузном хориоретините наблюдают отек сетчатки с кровоизлияниями и множественными инфильтратами в виде бляшек кремового цвета на глазном дне, воспалительную реакцию стекловидного тела разной выраженности. Типичными осложнениями являются вторичная глаукома, компликантная катаракта, атрофия зрительного нерва [85, 90]. Диагностике этиологии сифилитических увеитов, как и туберкулезных, как правило, способствует наличие специфических клинических признаков этих заболеваний и соответствующих методов лабораторной диагностики.

### **1.3.6 Увеиты на фоне некоторых системных и синдромных заболеваний**

#### **Увеит при анкилозирующем спондилоартрите (болезнь Бехтерева)**

Анкилозирующий спондилоартрит – хроническое системное воспалительное заболевание осевого скелета с преимущественным двусторонним воспалением сакроилеальных суставов. Заболевание встречается в 2–3 раза чаще у мужчин. В этиопатогенезе предполагается триггерная роль бактериальных антигенов и антигена HLA-B27, который встречается у 90-96% больных. Наиболее частой внесуставной манифестацией анкилозирующего спондилоартрита (20 – 40%) является передний увеит, который носит негранулематозный характер [19, 53, 143]. Воспаление манифестирует преимущественно в первые 10 лет болезни (84,4%) [19]. Его развитие и тяжесть не коррелируют с выраженностью суставного синдрома. Начало воспаления острое с болевого синдрома, фотофобии и снижения зрения. В некоторых случаях начало бывает асимптомным. Отмечают перикорнеальную инъекцию, отложение преципитатов мелкого и среднего калибра на эндотелии роговицы. Во влаге передней камеры наблюдают фибринозный экссудат, в тяжелых случаях гипопион, а в области зрачка –

передние и задние синехии. Изолированное поражение задних отделов глаза не характерно и отмечается в 10-16%, но в некоторых случаях воспалительный процесс распространяется на все отделы глаза, трансформируясь в панувеит [168, 223]. Возможно также развитие тяжелого воспаления стекловидного тела, папиллита, васкулопатии сетчатки. Затяжные и тяжелые случаи увеита могут осложниться кистозным макулярным отеком, увеальной катарактой и вторичной глаукомой [28, 53, 90]. Типично поочередное поражение глаз, а одновременное встречается довольно редко [18, 226]. Увеит при болезни Бехтерева отличается склонностью к рецидивам, с обострениями до нескольких раз в год, однако прогноз воспаления благоприятный: атаки редко продолжаются более 2 – 3 недель, хорошо поддаются местному лечению противовоспалительными каплями и инъекциями, редко ведут к значительному снижению зрения [181, 253].

**Увеит при ревматоидном артрите.** Ревматоидный артрит – воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим симметричным эрозивным артритом периферических суставов и системным воспалительным поражением внутренних органов. Чаще встречается у женщин и начинается в возрасте 25-50 лет. Поражение глаз относится к системным проявлениям ревматоидного артрита. Характерно развитие синдрома «сухого глаза» разной степени выраженности [28]. Патогномоничным для ревматоидного артрита является некротизирующий склерит, который в тяжелых случаях приводит к развитию панувеита [212].

Развитие увеита нетипично, однако передний увеит может сопровождать чистую язву роговицы и склерит. У большей части пациентов увеит характеризуется острым или подострым началом, а вялотекущее течение встречается у пациентов старшего возраста (после 50 лет). По характеру экссудации в переднюю камеру возможно развитие серозного (73%) или фибринозно-пластического иридоциклита (27%), формирование гипопиона не характерно [90].

### 1.3.7 Увеиты на фоне стрептококковой и стафилококковой инфекции

Воздействие на глаз бактерий рода *Streptococcus* осуществляется из хронических очагов фокальной инфекции или при остром стрептококковом заболевании [35]. В литературе описаны случаи развития стрептококковых увеитов после перенесенного тонзиллита [172, 200], фарингита [160, 176, 188], гломерулонефрита [184].

Стрептококковые увеиты характеризуются разнообразными клиническими проявлениями. При обследовании пациентов можно наблюдать гиперемию бульбарной конъюнктивы, отек роговицы [152, 216]; мелкие преципитаты [150, 152, 160, 195, 252, 217]; преципитаты среднего и большого размера [259]; преципитаты в виде бараньего жира [151]. Степень клеточной реакции во влаге передней камеры может варьировать от легкой [216] до образования гипопиона [150]. Воспалительные клетки в стекловидном теле могут оседать в передних его отделах [152, 195, 252, 217], нижних [160, 200] или на задней поверхности хрусталика [160]. Из осложнений описаны вторичная глаукома [196]; гиперемия диска зрительного нерва [252], ретинит [196], хориоидит, отслойка пигментного эпителия сетчатки и кистозный макулярный отек [151]. Повышенный титр антистрептолизина-О можно рассматривать как дополнительный диагностический критерий [176].

Увеиты стафилококковой природы по патогенезу делят на эндогенные и экзогенные. Эндогенные развиваются путем метастазирования бактерий в ткани глаза по кровеносным и лимфатическим сосудам (метастатическая офтальмия, эндогенный эндофтальмит, панофтальмит) при бактериемии на фоне эндокардита, инфекций мочевых путей, использовании постоянных центральных венозных катетеров, внутривенных инъекций, после проведения эндоскопии [35, 214]. Экзогенные возникают после проникающей травмы глаза (посттравматический и послеоперационный эндофтальмит) [35, 193, 201, 213, 234, 236]. Чаще развиваются инфекционно-аллергические стафилококковые увеиты,

обусловленные сенсбилизацией организма к стафилококку из очагов хронической инфекции [35].

В случаях эндогенного эндофтальмита правый глаз поражается в 2 раза чаще левого. Двустороннее поражение наблюдается у 15 – 25% пациентов. При обследовании выявляют отек век и конъюнктивит, отек роговицы, гипопион, микроабсцессы радужки. Более характерны изменения в заднем отрезке глаза – экссудация в стекловидное тело, инфильтраты и ретинальные кровоизлияния с белым центром в некоторых случаях. Тяжелое течение воспаления приводит к распространению инфекции на ткани орбиты и развитию панофтальмита [219].

Таким образом, бактериальные увеиты обычно развиваются на фоне наличия у пациентов очагов гнойной инфекции, что дает возможность предположить соответствующую природу заболевания.

Вышесказанное подтверждает, что увеиты остаются серьезной медико-социальной проблемой современной офтальмологии. Заболевание имеет высокую социальную значимость, обусловленную распространенностью, тяжестью течения и исходов. Вопросы этиологической диагностики увеитов далеки от своего решения, что связано с широким кругом возможных причин возникновения заболевания. При этом, в соответствии с данными литературы, для этиологической диагностики с разной эффективностью используются главным образом методические приемы, основанные на использовании инвазивных способов взятия материала. Лишь ряд исследователей указывает на возможность применения серологических методов диагностики (ИФА). Однако, интерпретация результатов проведения подобных реакций встречает значительные сложности, поскольку при целом ряде вирусных увеитов, так же как хламидийных и токсоплазмозных, специфические *IgM* (показатели острой инфекции и ее обострения) удается выявить лишь в ряде случаев. В то же время от применения эффективных микробиологических методов зависит выбор своевременной адекватной лечебной тактики и определение прогноза заболевания.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационное исследование выполнено на базе кафедр микробиологии, вирусологии и офтальмологии ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России в период с 2013 по 2018 г., а также трех офтальмологических отделений ГБУЗ ПК «Пермская Ордена «Знак почета» краевая клиническая больница» (ПККБ), отделения № 7 для больных глазным, урогенитальным и костно-суставным туберкулезом ГБУЗ ПК «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр». Микробиологические исследования проводили в бактериологической лаборатории ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница № 7». Молекулярно-генетические исследования выполнены в лаборатории биохимии микроорганизмов и молекулярной микробиологии и биотехнологии ФГБУН ПФИЦ ИЭГМ УрО РАН совместно с д.м.н., профессором Кузнецовой М.В. Исследования прокальцитонина выполнены на кафедре клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е. А. Вагнера МЗ РФ совместно с д.м.н., доцентом Сосниным Д.Ю. Разработку компьютерного программного комплекса осуществляли на кафедре вычислительной математики, механики и биомеханики ФГБОУ ВО ПНИПУ совместно с зав. кафедрой, д.ф.-м.н., профессором Гитманом М.Б.

### 2.1 Материалы работы

Проведен:

анализ состояния и динамики заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата населения Пермского края на основе материалов годовых отчетов лечебно-профилактических учреждений: общей – за 18 лет (2000 – 2017 гг.), первичной – за 17 лет (2001 – 2017 гг.);

анализ состояния заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата населения Приволжского федерального округа и Российской Федерации по

официальным данным Госкомстата, территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Пермскому краю, годовым отчетам о деятельности офтальмологической службы Министерства здравоохранения и социального развития Пермского края: общей – за 10 лет (2008 – 2017 гг.), первичной – за 18 лет (2000 – 2017 гг.) [36 – 41];

анализ состояния и динамики общей и первичной заболеваемости увеитами в Пермском крае на основе материалов годовых отчетов лечебно-профилактических учреждений за 15 лет (2003 – 2017 гг.);

анализ структуры увеитов, основанный на данных историй болезни 947 пациентов (1002 глаза), находившихся на лечении с диагнозом увеит в трех офтальмологических отделениях ПККБ за 13 лет (2005 – 2017 гг.);

анализ состояния общей заболеваемости туберкулезом глаз в Пермском крае за 15 лет (2003 – 2017 гг.), а также доли увеитов среди офтальмопатологии туберкулезной этиологии, основанные на данных годовых отчетов отделения №7 для больных глазным, урогенитальным и костно-суставным туберкулезом ГБУЗ ПК «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр» за 10 лет (2008 – 2017 гг.).

**Общая характеристика участников исследования и условий его проведения.** В группу исследования включены пациенты с эндогенными увеитами различной локализации и этиологии.

Критериями включения в исследование явились:

1. Возраст пациентов  $\geq 18$  лет.
2. Наличие симптомов и клинической картины воспаления увеального тракта глаза.
3. Подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования относились:

- наличие травм и операций органа зрения в анамнезе;
- беременность, лактация.

Комплексное клинико-лабораторное исследование проведено 107 взрослым пациентам (114 глаз) с эндогенными увеитами различной локализации и этиологии, находившимся на стационарном лечении в трех офтальмологических отделениях ПМКБ, отделении №7 для больных глазным, урогенитальным и костно-суставным туберкулезом ГБУЗ ПК «Противотуберкулезный клинический диспансер № 1 «Фтизиопульмонология». Возраст лиц варьировал от 19 до 83 лет (средний  $45,2 \pm 2,8$  лет), из них мужчин было 57 ( $53,3 \pm 9,6\%$ ), женщин – 50 ( $46,7 \pm 9,6\%$ ). Возрастной и гендерный состав пациентов представлен в таблице 2.1: <20 лет – 1 человек, 20 – 29 лет – 17, 30 – 39 лет – 22, 40 – 49 лет – 22, 50 – 59 лет – 25, 60-69 лет – 17, 70 – 79 лет – 2, 80 – 89 лет – 1 человек. Большую часть составили пациенты трудоспособного возраста – 82 человека (76,6%).

Таблица 2.1– Характеристика пациентов по полу и возрасту

| Пол     |      | Возраст (лет) |       |       |       |       |       |       |       | Всего |
|---------|------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|         |      | < 20          | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-89 |       |
| Мужчины | Абс. | -             | 9     | 16    | 10    | 12    | 8     | 2     | -     | 57    |
|         | %    | -             | 15,8  | 28,1  | 17,5  | 21,1  | 14    | 3,5   | -     | 53,3  |
| Женщины | Абс. | 1             | 8     | 6     | 12    | 13    | 9     | -     | 1     | 50    |
|         | %    | 2             | 16    | 12    | 24    | 26    | 18    | -     | 2     | 46,7  |
| Всего   | Абс. | 1             | 17    | 22    | 22    | 25    | 17    | 2     | 1     | 107   |
|         | %    | 0,9           | 15,9  | 20,6  | 20,6  | 23,3  | 15,9  | 1,9   | 0,9   | 100   |

Всем пациентам проводили общепринятое офтальмологическое обследование.

Выполнено бактериологическое исследование 198 образцов различного материала, полученного от пациентов с эндогенными увеитами, в том числе из СЖ (114 проб), мазков из зева и отделяемого носа (по 42 пробы), а также 28 образцов СЖ практически здоровых лиц (контроль). Из различных биотопов пациентов с эндогенными увеитами выделено и идентифицировано 233 культуры бактерий. Из СЖ практически здоровых лиц изолировано 13 культур представителей различных видов.

Всем пациентам проводили также традиционное серологическое обследование. Оно включало выявление в ИФА специфических *Ig* различных классов к *HSV I, II типов, CMV*, атипичным бактериям *S. trachomatis*, а также простейшим – *T. gondii*. Всего исследовано 107 образцов сыворотки, из них 62 в динамике. С целью определения авидности специфических *Ig G* изучено 107 серопозитивных проб.

Методом ИФА определяли концентрацию прокальцитонина в СЖ и СК у 16 пациентов с увеитами (основная группа), 14 пациентов с невоспалительной патологией органа зрения (группа сравнения) и у 15 условно здоровых лиц-добровольцев (контрольная группа).

С помощью ПЦР исследовали СЖ на наличие антигенов *HSV I, II типов, CMV*, атипичных бактерий *S. trachomatis* у 30 пациентов.

Родство выделенных из различных биотопов от 5 пациентов штаммов *S. aureus* изучали методом RAPD-ПЦР.

## **2.2 Методы исследования**

В процессе работы использовали микробиологические (бактериологические, серологические), молекулярно-генетические, клинические, эпидемиологические и статистические методы.

### **2.2.1 Микробиологические методы**

*Бактериологическое исследование.* Материалом для бактериологического исследования служили СЖ, мазки из зева, отделяемое носа. Материал собирали при поступлении пациентов в стационар до выполнения лечебных и диагностических процедур в соответствии с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной организации здравоохранения (WMA Declaration of Helsinki). Сбор СЖ проводили с помощью стерильной

микропипетки из нижнего конъюнктивального свода без использования дополнительных раздражителей (аммиак) и исследовали без дополнительной обработки. Забор и доставку материала осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями, посев осуществляли в ближайшие 2-3 часа после взятия [3, 15, 63, 77, 79, 97].

Бактериологическое исследование проводили общепринятым способом, в отношении основных групп микроорганизмов. Для выделения стафилококков исследуемый материал засеивали параллельно на желточно-солевой и кровяной агары; стрептококков – кровяной агар; дрожжеподобных грибов и грибов рода *Candida* – среду Сабуро; энтеробактерий – среды Эндо, Левина и Плоскирева. Выделенные культуры микроорганизмов идентифицировали до вида на основании изучения морфологических, культуральных, а также биохимических свойств, используя соответствующие наборы стафи-, стрепто- и энтеротестов («ERBA LACHEMA», Чехия). Оценивали также способность бактерий коагулировать плазму, гемолитическую, лецитовителлазную и ДНКазную активность.

Плазмокоагулирующую активность оценивали традиционным методом при внесении «петли» изучаемой чистой культуры в пробирку с 0,5% мл разведенной стерильной кроличьей плазмой. Формирование сгустка контролировали через 2, 4, 6 и 18 часов при инкубации в условиях термостата. В случае образования сгустка в первые 4 часа результат считали положительным. Отсутствие свертывания плазмы в течение всего срока наблюдения расценивали как отрицательный результат.

Лецитовителлазную активность изучали при посеве культур на желточные среды, гемолитическую – на кровяном агаре. При наличии фермента вокруг выросших колоний регистрировали специфический венчик.

Для изучения ДНК-зной активности суточную культуру засеивали коротким штрихом на поверхность двухпроцентного подсушенного питательно агара, который помещали в термостат на 18 – 24 часа, затем поверхность агара заливали 5 мл 3 моль/л раствора HCl. Через 2 минуты кислоту сливали и оценивали результаты – в случае появления вокруг культуры зоны просветления,

превосходящей не менее чем в 4 раза зону роста бактерий, результат оценивали как положительный. Количественную оценку ДНК-зной активности проводили в соответствии с рекомендациями Е.М. Гординой [20], гемолитической – по Н.Г. Ходаковой [129].

У изолированных культур определяли наличие факторов персистенции: антилизоцимную (АЛА) и атикомплементарную активность (АКА), биопленкообразование (БПО). Наличие факторов персистенции определяли по О.В. Бухарину [13], а также И.А. Шагинян с соавт. [136].

Традиционным диско-диффузионным методом на агаре Мюллера-Хинтона исследовали чувствительность к антибактериальным препаратам. В качестве тестируемых использовали препараты основных групп, рекомендованных соответствующими методическими указаниями [79]: беталактамы (оксациллин), аминогликозиды (гентамицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин), линкозамиды (линкомицин), тетрациклины (доксициклин), макролиды (эритромицин).

*Серологическое обследование.* Методом венепункции локтевой вены забирали кровь. СК получали путем центрифугирования крови при 3000 об/минуту на центрифуге ОПН-3. Всем пациентам с помощью ИФА определяли наличие специфических *Ig M* и *Ig G* к возбудителям широко распространенных офтальмотропных инфекций – *HSV I, II типов, CMV*, атипичных бактерий *S. trachomatis*, а также простейших – *T. gondii* (наборы реактивов фирмы ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Определяли наличие специфических *Ig M* и *Ig G*. У ряда больных (62 человека) исследовали «парные» сыворотки с интервалом в 10-14 суток. Постановку твердофазного варианта ИФА и оценку результатов проводили в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя тест-систем. В случае обнаружения специфических *Ig G* к вирусам группы герпеса и токсоплазмам проводили исследование avidности антител традиционным способом [24].

*Молекулярно-генетическое исследование.* С помощью ПЦР исследовали СЖ на наличие фрагментов генома *HSV I, II типов, CMV*, атипичных бактерии *S. trachomatis*. Применяли наборы для ПЦР в режиме реального времени с

гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс HSV I, II-FL», «АмплиСенс CMV-FL», «АмплиСенс *C. trachomatis/ Ureaplasma/ Micoplasma Hominis*-МУЛЬТИПРАЙМ-FL», используя соответствующие наборы реагентов серии МУЛЬТИПРАЙМ фирмы ИнтерЛабСервис. ПЦР проводили традиционным способом, амплификацию осуществляли с помощью термоциклера «Rotor-Gene 3000», Австралия.

Выполняли генотипирование 15 штаммов *S. aureus*, изолированных из СЖ, а также материала зева и носа для определения их родства. Применяли RAPD-ПЦР метод с праймером M13, традиционно используемым с этой целью. Тотальную ДНК *S. aureus* выделяли по J. Marmur. Амплификацию выполняли на термоциклере DNA Engine Dyad Thermal Cycler («Bio-Rad», США). Температурный режим реакции состоял из денатурации при 94° С в течение 30 сек., отжига праймеров при 36° С в течение 30 сек. Элонгацию проводили при 72° С в течение 120 сек. Электрофоретическое разделение продуктов реакции проводили в 1,2% агарозном геле, напряженность электрического поля составила 6 Всм. Для визуализации полос и документирования результатов использовали систему гельдокументации Gel-DocXR («Bio-Rad», США). Маркер молекулярных масс 1kb+1,5 kb служил индикатором (ЦНИИ Эпидемиологии, Москва). Результаты определяли по наличию или отсутствию фрагментов ДНК на диаграммах. Их построение осуществляли с использованием компьютерного обеспечения Quantity One (версия 4.6.1., «Bio-Rad», США). Штаммы считали близкородственными в случае идентичности результатов амплификации продуктов ДНК изолятов по двум и более праймерам.

*Определение прокальцитонина.* Концентрацию прокальцитонина в СЖ и СК определяли методом твердофазного ИФА с использованием коммерческой тест-системы «Прокальцитонин – ИФА – БЕСТ» (А 9004) («Вектор – Бест», Россия), с чувствительностью по данным производителя – 0,01 нг/мл. Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness, США).

## 2.2.2 Клинико-лабораторные методы исследования

Клинико-лабораторные методы исследования включали изучение социального статуса, анамнеза, выявление соматической патологии. Проводили офтальмологическое и лабораторное обследование (общий и биохимический анализы крови, определение сахара крови, маркеров гепатитов В и С, ВИЧ, С-реактивного белка, ревматоидного фактора, проведение микрореакции на сифилис, общий анализ мочи). По показаниям проводили пробу Манту, диаскин-тест, туберкулинодиагностику с последующей оценкой общей и очаговой реакции.

*Соматический статус* пациентов оценивали по данным консультации терапевта; по показаниям – фтизиоокулиста, ревматолога, невропатолога, стоматолога, оториноларинголога, дерматовенеролога, инфекциониста, рентгенолога. Рентгенографические исследования включали рентгенограмму придаточных пазух носа, рентгенологическое исследование легких и стандартную рентгенографию суставов при их поражениях, позвоночника.

*Офтальмологическое обследование.* Проводили в динамике общепринятое офтальмологическое обследование, которое в зависимости от особенностей патологического процесса включало следующее:

- определение центральной статической остроты зрения по таблицам Головина – Сивцева для дали и шрифтовым таблицам для близи;
- определение светоощущения с обязательной проверкой цветоощущения;
- рефрактометрия методом скиаскопии и на авторефрактометре «Grand Seika» (Япония);
- биомикроскопия с помощью щелевой лампы «Carl Zeiss»;
- пальпаторное определение уровня цилиарной болезненности;
- гониоскопия с помощью гониоскопа Краснова или линзы Goldmann – при наличии офтальмогипертензии;
- офтальмоскопия в прямом и обратном виде;

- исследование офтальмотонуса пальпаторно, тонометрия по Маклакову (грузом 10 г);
- периметрия на автоматическом периметре PTS 100 «Optopol»;
- статическая периметрия на автоматическом периметре «Периком» (Москва);
- обзорная рентгенография орбит;
- электрофизиологические исследования с определением порога электрической чувствительности сетчатки и лабильности зрительного нерва на аппарате «ЭСОМ» (Уфа, Россия).

### **2.2.3 Эпидемиологический анализ**

Уровень общей и первичной заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата, а также уровень заболеваемости увеитами рассчитывали на 1000 населения. Удельный вес увеитов неустановленной этиологии в общей структуре увеитов определяли в процентах.

Эпидемиологические показатели по туберкулезу, в том числе внелегочному рассчитывали на 100 тыс. населения. Удельный вес увеитов в структуре офтальмопатологии туберкулезной этиологии определяли в процентах.

Для оценки многолетней динамики указанных показателей использовали программу Microsoft Excel-2010.

### **2.2.4 Построение математической модели**

Проведено построение математической модели связи результатов комплексного обследования пациента и этиологии увеита на основании применения элементов теории нечетких множеств, в частности, использовании нечеткого условного предложения и составного правила выбора. Математические приемы, использованные при построении математической модели подробно изложены в главе 5.

### 2.2.5 Статистические методы обработки данных

Статистическая обработка данных проводилась с помощью встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016), авторского (© В.С. Шелудько, 2001-2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) "Stat2015". [139]. Для анализа количественных признаков применялись средняя арифметическая ( $M$ ), ошибка репрезентативности (стандартная ошибка) средней арифметической ( $m$ ). При отклонении от нормального распределения применялись медиана ( $Me$ ) и квартили ( $Q_1, Q_3$ ). Для анализа качественных признаков применялись абсолютные частоты встречаемости (при необходимости), показатели распределения (%) и стандартная ошибка относительных долей ( $m$ ).

В тексте и таблицах полученные на выборке средние и относительные величины представлены (с целью распространения выводов на генеральные совокупности) в виде доверительных интервалов: средние величины –  $M \pm 2m$  или  $Me (Q_1 \dots Q_3)$ , относительные величины –  $\% \pm 2m$ .

При оценке статистической достоверности различий ( $p$ ) использовались  $t$ -критерий и критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) [139]. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### **ГЛАВА 3. АНАЛИЗ МНОГОЛЕТНЕЙ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ УВЕИТАМИ В ПЕРМСКОМ КРАЕ**

Охрана зрения является одной из важнейших медико-социальных проблем, что обусловлено неповторимой ролью зрительного анализатора в познании и мира, а также с достаточно высоким уровнем распространенности слепоты и слабовидения в популяции [67; 221]. Наиболее значимым критерием, который характеризует здоровье населения, является заболеваемость органа зрения.

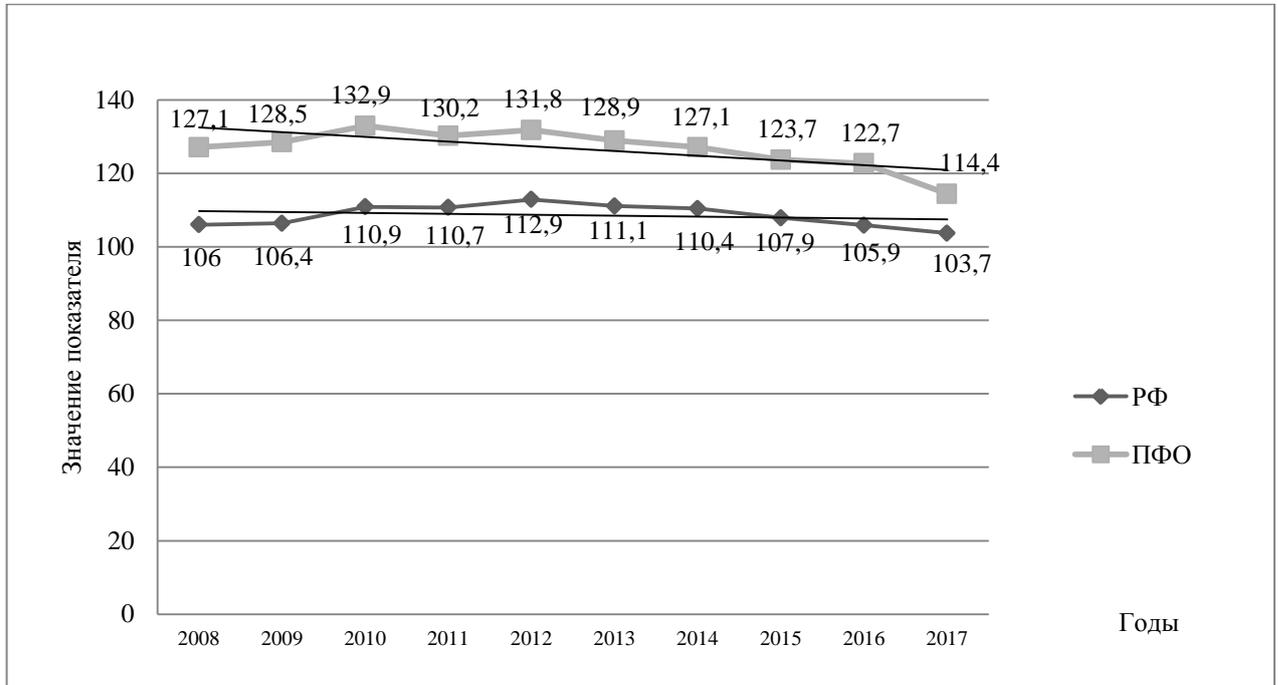
#### **3.1 Динамика общей и первичной заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата населения Российской Федерации, Приволжского федерального округа и Пермского края**

На основе изучения официальных статистических данных Госкомстата, территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Пермскому краю, годовым отчетам о деятельности офтальмологической службы Министерства здравоохранения и социального развития Пермского края проведен ретроспективный анализ динамики заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата [36–41].

Уровень общей заболеваемости по классу болезней глаза и его придаточного аппарата населения РФ в 2017 г. составил 103,7 на 1000 населения, став наименьшим за десятилетний период наблюдений. Анализ динамики этого показателя в период с 2008 по 2017 гг. позволил установить его рост на 6,5% с 2008 по 2012 гг., и последующее постепенное снижение. Общая тенденция за десятилетний период характеризовалась снижением показателя на 2,2% (со 106 до 103,7 на 1000 населения) со среднегодовым темпом прироста – 0,2%.

Приволжский федеральный округ (ПФО) по показателю общей заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата в 2017 г. занимал второе место (114,8 на 1000 населения) после Сибирского (120,8). Этот показатель был выше на 10,7% среднего уровня по РФ (103,7). Анализ динамики изменений

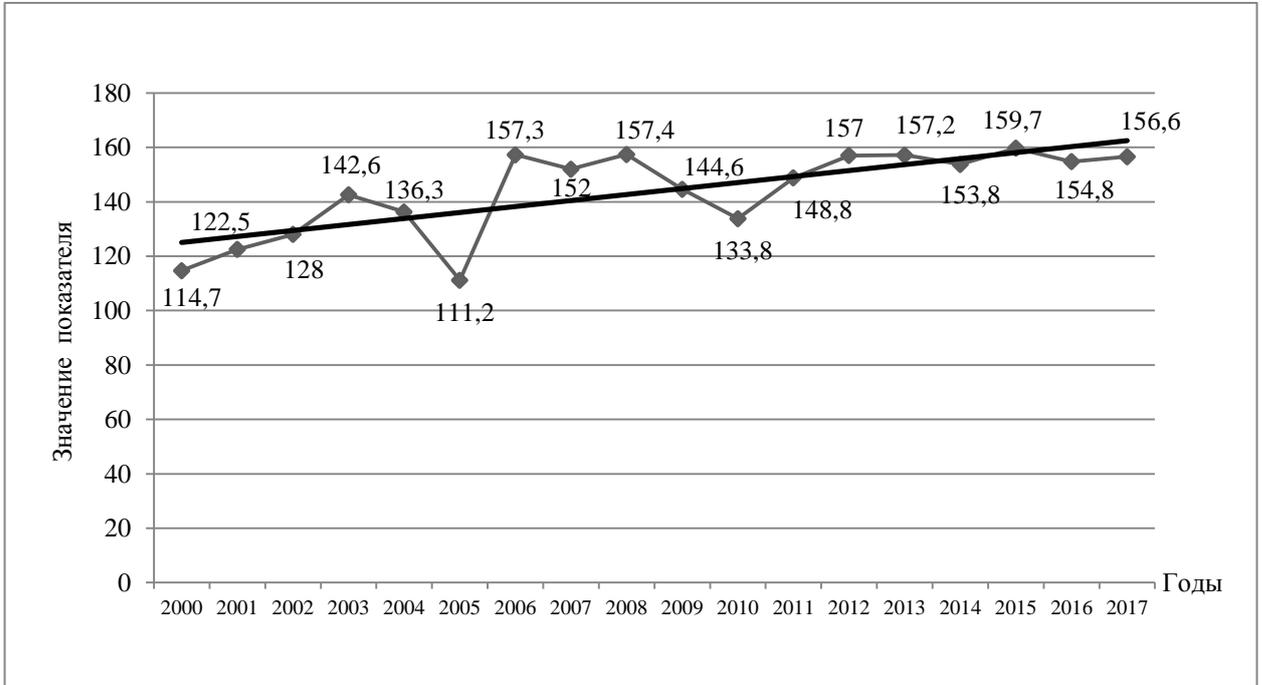
данного показателя выявил его рост до 2010 г., когда он составил 132,9 (увеличение на 4,6% по сравнению с уровнем 2008 г.), а общая тенденция так же, как и в целом по РФ, характеризовалась снижением, со среднегодовым темпом прироста – 1,2% (рисунок 3.1).



**Рисунок 3.1 – Динамика общей заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата населения РФ и ПФО в 2008 – 2017 гг. (на 1000 населения).**

Как следует из представленных данных, несмотря на тенденцию снижения уровня общей заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата в РФ, он остается достаточно высоким, особенно в ПФО. Что касается Пермского края, то в отличие от РФ и ПФО уровень общей заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата среди населения Пермского края с 2000 по 2017 гг. увеличился на 36,5% (со 114,7 до 156,6), несмотря на колебания в различные периоды наблюдения, среднегодовой темп прироста составил 1,8% (рисунок 3.2). Кроме того, важно отметить, что на протяжении всего периода наблюдений цифровые значения данного показателя по Пермскому краю были достоверно выше на 21 – 51%, чем в РФ и в ПФО. В 2017 г. среди всех регионов ПФО по

данному показателю Пермский край находился на восьмом месте. Следует отметить, что рост общей заболеваемости является свидетельством увеличения количества обращений пациентов с хроническими формами заболеваний глаз.



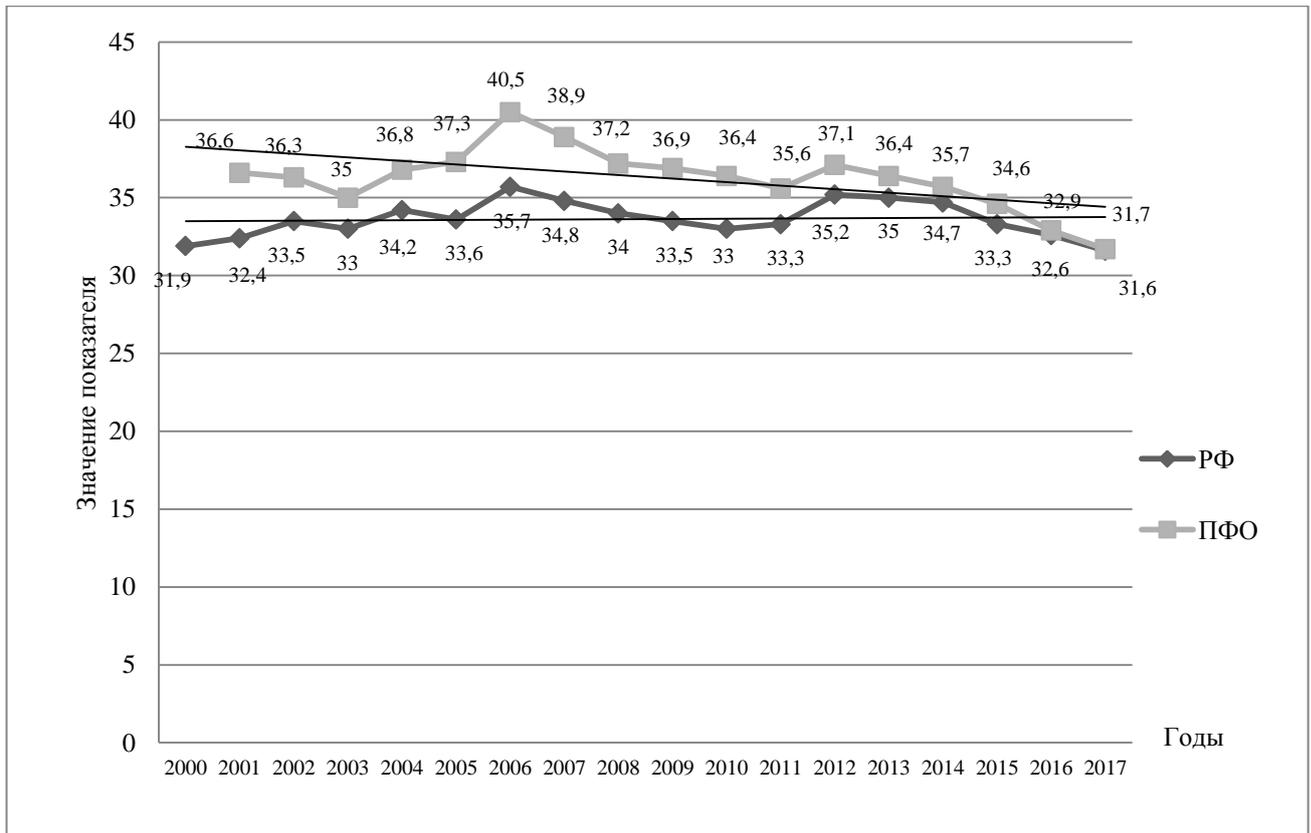
**Рисунок 3.2 – Динамика общей заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата населения Пермского края в 2000–2017 гг. (на 1000 населения).**

В структуре общей заболеваемости населения Пермского края болезни глаза и его придаточного аппарата в 2017 г. среди шестнадцати классов занимали шестое ранговое место после болезней органов дыхания, системы кровообращения, костно-мышечной системы и соединительной ткани, органов мочеполовой системы и пищеварения, составив 6,9% (рисунок 3.3).



**Рисунок 3.3 – Структура общей заболеваемости населения Пермского края в 2017 г. (на 1000 населения).**

Показатель первичной заболеваемости по классу болезней глаза и его придаточного аппарата населения РФ в 2017 г. составил 31,6 на 1000. Анализ динамики этого показателя в период с 2000 по 2017 гг. выявил его незначительные колебания с максимальным значением 35,7 на 1000 в 2006 г., однако в целом он остался практически без изменений (среднегодовой прирост составил – 0,1%) (рисунок 3.4).

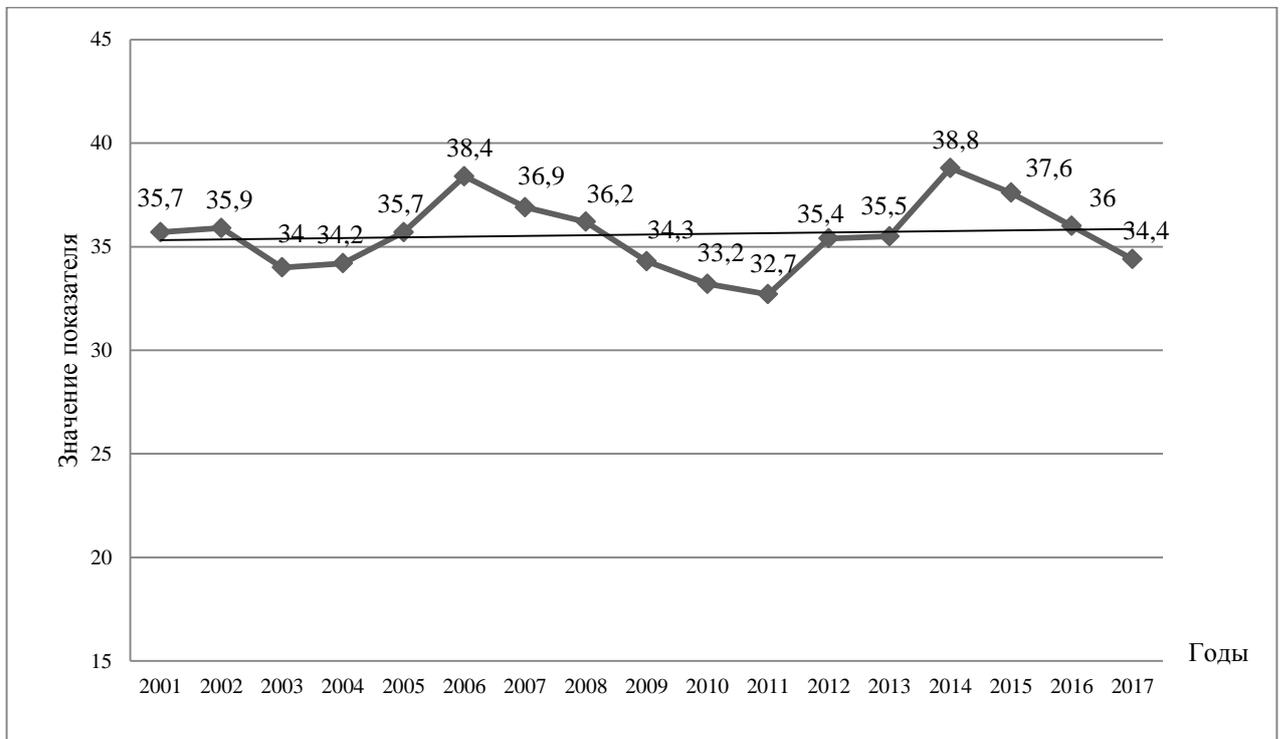


**Рисунок 3.4 – Динамика первичной заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата населения РФ и ПФО в 2000-2017 гг. (на 1000 населения).**

В ПФО уровень первичной заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата в 2017 г. практически не отличался от среднего уровня по РФ и составил 31,7 на 1000, при этом он находился на пятом месте после Сибирского, Северо-Кавказского, Уральского и Северо-Западного округов. При анализе динамики уровня заболеваемости в период с 2001 по 2017 гг. выявлены незначительные колебания в различные периоды наблюдения, с максимальным значением 40,5 в 2006 г. На протяжении всего исследуемого периода цифровые значения данного показателя в ПФО были достоверно выше, чем в РФ. Общая направленность динамики в 2001 – 2017 гг. характеризовалась снижением, которое составило 13,4% (среднегодовой прирост составил – 0,9%) (см. рисунок 3.4). Следовательно, в отношении динамики первичной заболеваемости

болезнями глаза и его придаточного аппарата у населения РФ и ПФО выявлены закономерности, схожие с таковыми для общей заболеваемости.

В Пермском крае уровень первичной заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата в 2017 г., также как и показатель общей заболеваемости, был достоверно выше среднего по РФ и ПФО, и составил 34,4 на 1000 населения (рисунок 3.5). В период с 2001 по 2017 гг. значения показателя варьировали. Максимальные подъемы зафиксированы в 2006 г. – 38,4 и в 2015 г. – 38,8. В 2017 г. среди 14 регионов ПФО по данному показателю Пермский край занимал шестое место.



**Рисунок 3.5 – Динамика первичной заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата населения Пермского края в 2001-2017 гг. (на 1000 населения).**

В структуре первичной заболеваемости населения Пермского края болезни глаза и его придаточного аппарата в 2017 г. среди шестнадцати классов занимали седьмое ранговое место (3,5%) после заболеваний органов дыхания, травм и отравлений, болезней мочеполовой системы, болезней кожи и подкожной

клетчатки, болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезней органов пищеварения (рисунок 3.6). Эти семь классов определяли уровень первичной заболеваемости жителей ПК на 81,9%.



**Рисунок 3.6 – Структура первичной заболеваемости населения Пермского края в 2017 г. (на 1000 населения).**

Весомая доля в структуре общей и первичной заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата населения Пермского края и отмечаемый рост общей заболеваемости указывают на актуальность изучения тенденций офтальмологического здоровья.

В структуре общей заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата у взрослого населения Пермского края в 2017 г. лидирующие позиции занимали такие нозологические формы как: заболевания хрусталика (18%), аномалии рефракции (17%), глаукома (9%), заболевания конъюнктивы (8%); доля увеитов составила 0,9%.

Важно отметить, что несмотря на незначительный вклад в структуру заболеваемости, увеиты отличаются тяжестью течения и чаще поражают лиц

молодого и трудоспособного возраста [209]. Воспалительный процесс при этой патологии характеризуется хроническим рецидивирующим течением, что приводит к развитию осложнений, влекущих за собой снижение или полную потерю зрения на больном глазу, следовательно и снижение качества жизни пациентов [182, 246]. Удельный вес увеитов среди причин слепоты и слабовидения в развитых странах составляет 10–15% [169]. Следует подчеркнуть, что в РФ в настоящее время данные о доле увеитов в структуре инвалидности, также как и актуальные данные об их распространенности, отсутствуют.

### 3.2 Анализ многолетней динамики заболеваемости увеитами населения Пермского края

Нами проведен анализ многолетней динамики общей и первичной заболеваемости увеитами среди населения Пермского края за 15 лет в период с 2003 по 2017 гг. (рисунок 3.7) с использованием материалов годовых отчетов лечебно-профилактических учреждений Пермского края.

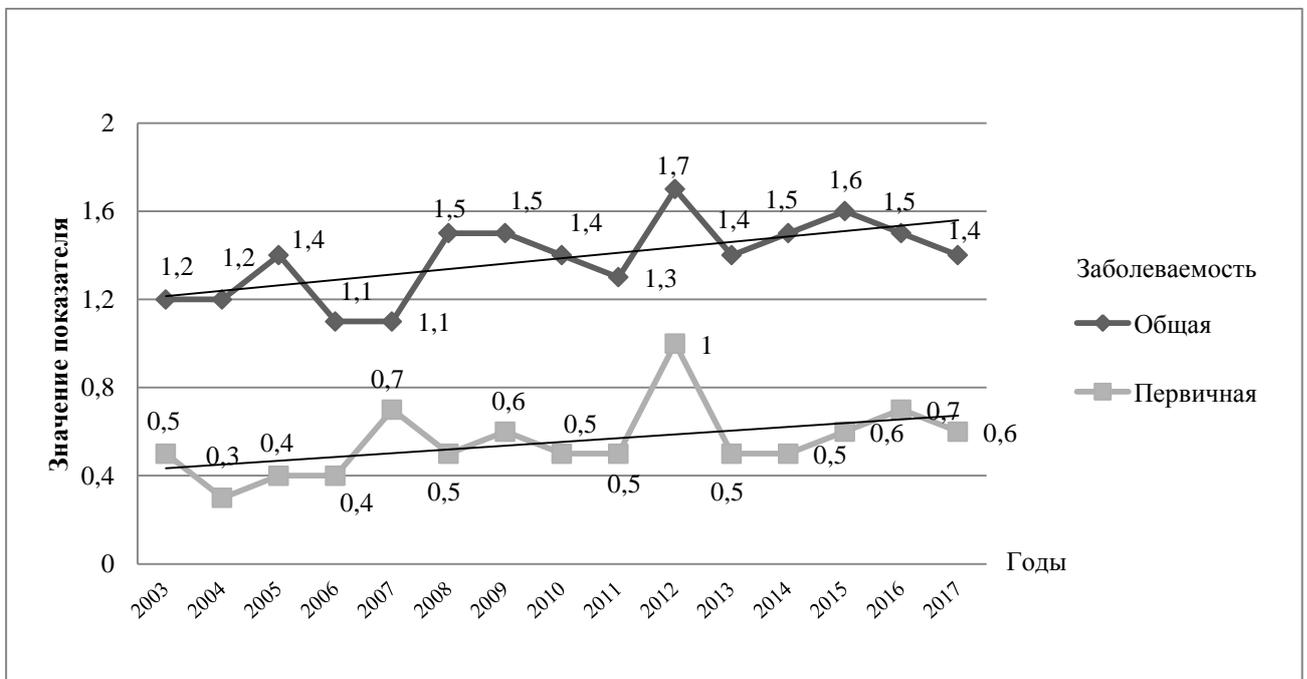


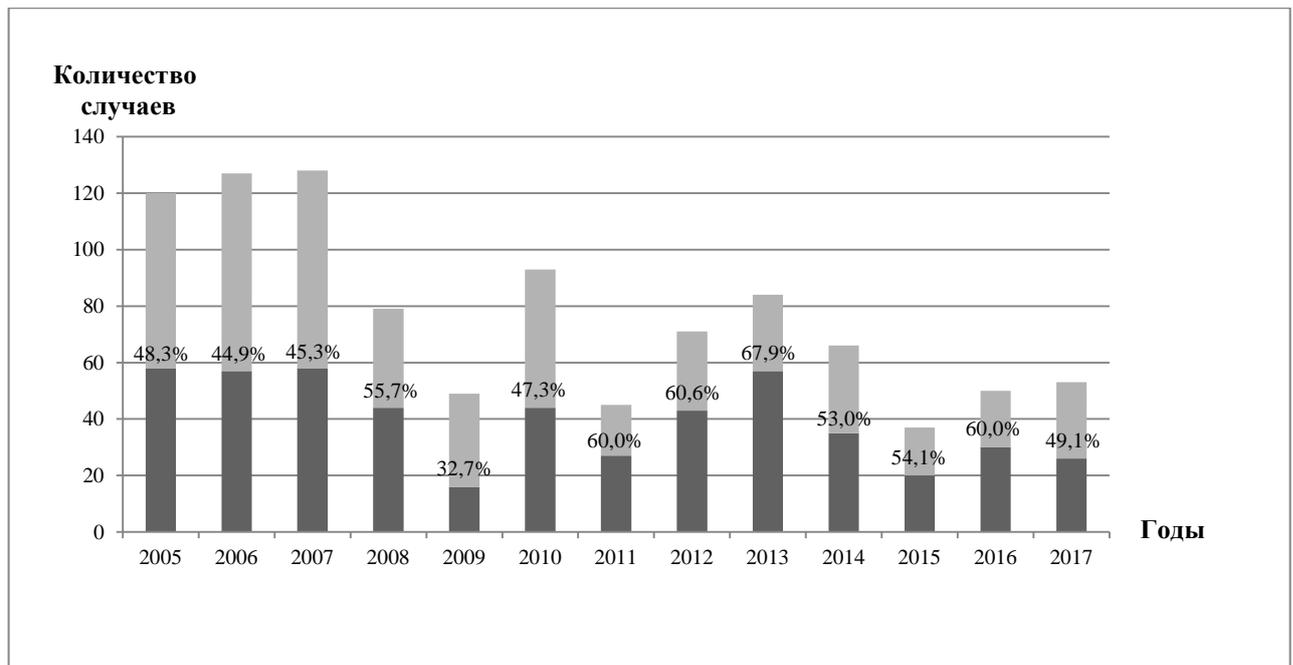
Рисунок 3.7 – Динамика общей и первичной заболеваемости увеитами населения Пермского края в 2003-2017 гг. (на 1000 человек).

Установлено, что показатели уровня заболеваемости как общей, так и первичной за период наблюдения варьировали, но тренд динамики характеризовался тенденцией к повышению со среднегодовым темпом прироста общей заболеваемости +1,1%, первичной +1,3%. В целом рост показателей заболеваемости составил: общей – 16,7% (с 1,2 до 1,4‰), первичной – 20% (с 0,5 до 0,6‰). Следует отметить, что рост первичной заболеваемости увеитами происходил более быстрым темпом, чем таковой по классу болезней органа зрения в целом, что свидетельствует о негативных тенденциях в отношении уровня заболеваемости увеитами в регионе.

Важным этапом «борьбы» с увеитами, снижением уровня заболеваемости является установление этиологии заболевания, однако, несмотря на многолетнюю историю изучения этой патологии, наличие широкого спектра современных методов клинической и лабораторной диагностики, решение этой задачи представляет большие трудности, как следствие, у 30-40% пациентов причину заболевания так и не удается установить [35, 182, 189, 212]. В таких случаях обычно ставится диагноз идиопатического увеита [182, 212].

С целью выявления доли увеитов неустановленной этиологии в Пермском крае проведен ретроспективный анализ историй болезни 947 взрослых пациентов (1002 глаза), проходивших лечение по поводу увеитов в трех офтальмологических отделениях ПМКБ за 13 лет (2005-2017 гг.) (рисунок 3.8).

Из представленных данных следует, что на протяжении всего периода наблюдения доля увеитов неясной этиологии оставалась достаточно высокой, ее цифровые значения колебались от 32,7 до 67,9% и в среднем составляли  $52,2 \pm 9,1\%$ . При этом отмечается рост количества случаев таких увеитов, увеличение за 13 лет наблюдения составило 25,3%.



**Рисунок 3.8 – Динамика доли увеитов неустановленной этиологии в Пермском крае в 2005-2017 гг.**

Эта неблагоприятная тенденция свидетельствует о необходимости повышения качества лабораторной диагностики данной патологии, с целью расшифровки этиологии заболевания для проведения своевременной и адекватной этиопатогенетической терапии, что в свою очередь будет способствовать повышению эффективности лечения больных увеитами.

### **3.3 Заболеваемость увеитами туберкулезной этиологии**

Туберкулез остается одной из основных глобальных проблем здравоохранения. По данным ВОЗ в мире в 2017 г. зарегистрировано 10 млн новых случаев заболевания туберкулезом, при этом 1,6 млн человек умерли от этой болезни [126]. Российская Федерация входит в число стран с наибольшим бременем туберкулеза (СНБТ). Около 80% зарегистрированных в мире случаев недуга приходится на 22 страны, в число которых входят Китай, Индия, Бразилия, Индонезия, Нигерия, Пакистан и Россия [43].

В последние десятилетия произошли изменения в организации борьбы с туберкулезом в нашей стране: изданы приказы Минздрава РФ, которые легли в основу широкого спектра проводимых мер по повышению эффективности фтизиатрической помощи населению и совершенствованию нормативной базы мероприятий борьбы с туберкулезом. Вследствие предпринимаемых мер эпидемическая ситуация по туберкулезу стабилизировалась и прослеживается тенденция к ее улучшению, о чем свидетельствует динамика основных показателей. За 10 лет (с 2008 по 2017 г.) снизились: заболеваемость туберкулезом – с 85,1 до 48,3 на 100 тыс. населения (на 43,2%); заболеваемость туберкулезом детей 0-14 лет – с 15,3 до 9,7 на 100 тыс. детей (на 36,6%); распространенность туберкулеза – с 190,7 до 109,8 на 100 тыс. населения (на 42,4%); бактериовыделение возбудителя у пациентов с туберкулезом – с 80,3 до 46,0 на 100 тыс. населения (на 42,7%); и, наконец, смертность от туберкулеза – с 17,9 до 6,5 на 100 тыс. населения (на 63,7%) [80].

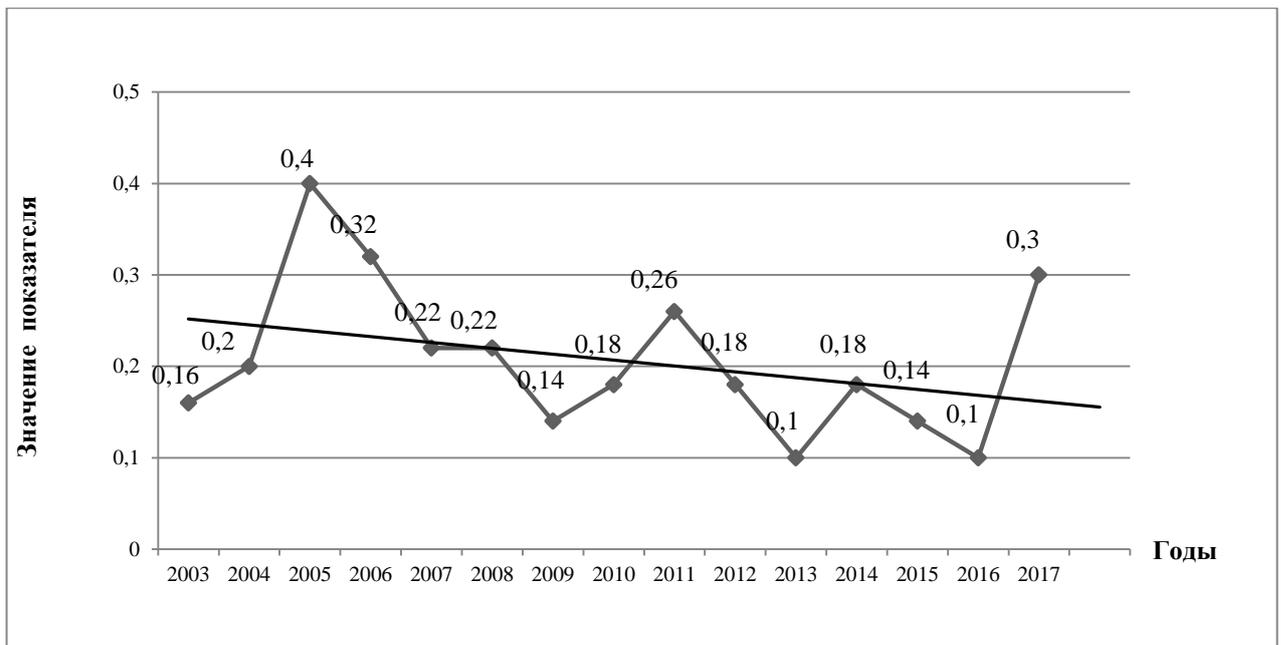
В настоящее время в РФ фтизиатрическая служба уделяет в основном внимание борьбе с туберкулезом органов дыхания, тогда как внелегочные формы туберкулеза требуют не меньшего внимания. Показатели заболеваемости туберкулезом внелегочных локализаций характеризуют не только общую эпидемиологическую ситуацию, но и отражают качественный уровень организации диагностики и диспансеризации больных туберкулезом. Несвоевременное выявление этой группы больных приводит к высокой доле хронических форм и высокому уровню инвалидности среди пациентов. По данным ВОЗ, средняя частота выявления случаев внелегочного туберкулеза в Европейском регионе в 2014 г. составила 4,3 на 100 тыс. населения, в Американском регионе – 3,3 на 100 тыс. населения, в странах Африки – 22 на 100 тыс. населения, в Российской Федерации – 6,1 на 100 тыс. населения [180]. В исследовании, проведенном I. Solovic et al., показано, что этот показатель значительно варьировал в различных европейских странах – от 0,7 на 100 тыс. населения в Чехии до 13 на 100 тыс. населения в Румынии [233]. В странах

Европы доля внелегочного туберкулеза среди всех случаев туберкулеза составляла в среднем 22% в 2011 г. и 17% в 2014 г. [180, 229, 233].

Заболеваемость внелегочным туберкулезом в РФ в 2016 г. составила 1,6 на 100 тыс. населения [110]. Однако, сравнительно небольшое значение показателя является достаточно условным. Последнее связано с тем, что выявление, диагностика и регистрация таких форм заболевания напрямую зависят от соответствующих знаний специалистов общей лечебной сети (урологов, травматологов-ортопедов, гинекологов, дерматологов, окулистов и т. д.), и в меньшей степени от квалификации фтизиатров специализированных противотуберкулезных учреждений. В значительной части регионов РФ специалисты по внелегочному туберкулезу либо отсутствуют, либо их ставки формально заняты совместителями [65, 66].

Туберкулез глаз является одной из форм туберкулеза внелегочных локализаций. Клинические проявления увеитов туберкулезной этиологии характеризуются тяжелым хроническим течением, склонностью к рецидивам и осложнениям, что влечет за собой снижение зрения, длительную потерю трудоспособности, и в тяжелых случаях инвалидизацию. Эти обстоятельства обуславливают высокую социальную значимость исследуемой проблемы.

Ряд пациентов с увеитами (с длительно неустановленной этиологией, тяжелым течением воспаления) для диагностики и лечения направляется в специализированные противотуберкулезные диспансеры и НИИ федерального значения. Учитывая актуальность и значимость этой проблемы мы проанализировали многолетнюю динамику заболеваемости туберкулезом глаз и туберкулезными увеитами в Пермском крае. На рисунке 3.9 представлены данные по общей заболеваемости туберкулезом глаз в 2003-2017 гг. в нашем регионе.



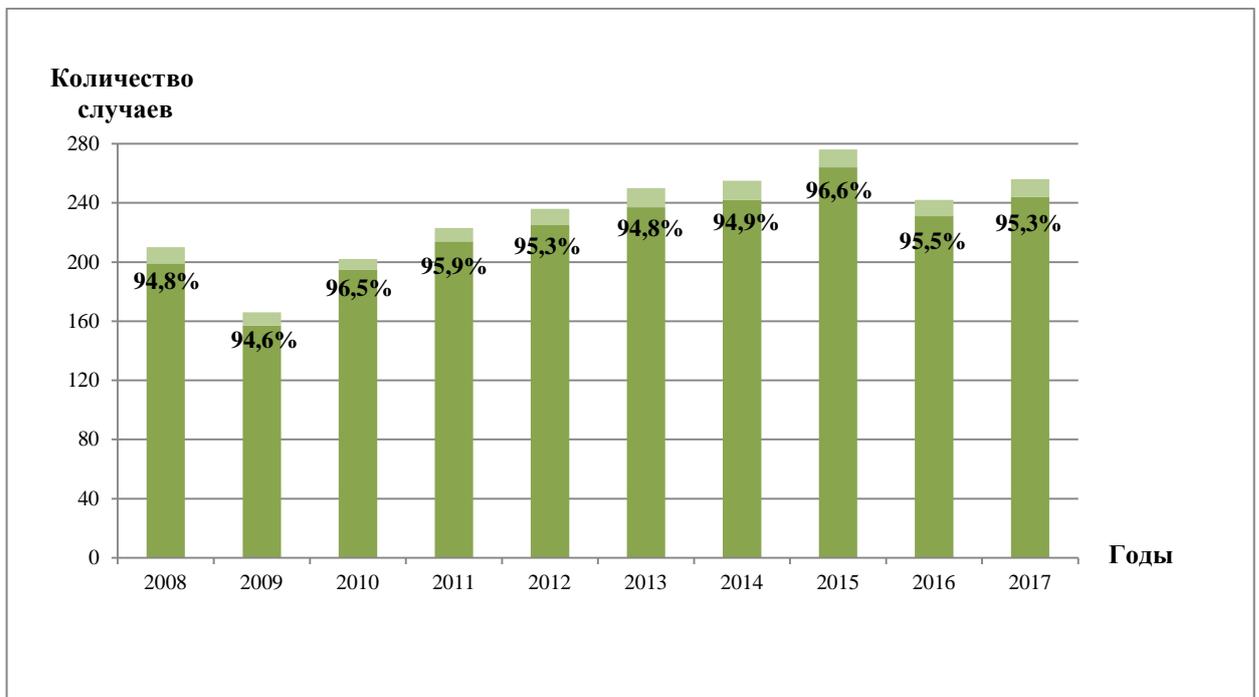
**Рисунок 3.9 – Динамика общей заболеваемости туберкулезом глаз населения Пермского края в 2003 – 2017 гг. (на 100 тыс. населения).**

Анализ уровня заболеваемости туберкулезом глаз в Пермском крае в 2003 – 2017 гг. выявил общую тенденцию к ее снижению (среднегодовой темп прироста составил 4,6%), что представляется логичным и отражает эпидемиологическую обстановку по туберкулезу в целом. При этом показатели уровня заболеваемости в годы наблюдения колебались в широких пределах от 0,4<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> в 2005 г. до 0,14<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> в 2013, 2016 гг. Вместе с тем, цифровые значения показателя заболеваемости туберкулезом глаз в 2017 г. существенно выше, чем в начале срока наблюдения – в 2003 г.

Несмотря на положительные тенденции в динамике основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Пермском крае (снижение показателей первичной и общей заболеваемости и смертности от туберкулеза), низкое значение показателя заболеваемости туберкулезом органа зрения (0,3 на 100 тыс. населения в 2017 г.), очевидно, не в полной мере соответствует действительности. Это обусловлено, прежде всего, «недовыявлением» его врачами общей лечебной сети, а также – ростом количества случаев

генерализованного и полиорганного туберкулеза, когда больные регистрируются по наиболее значимой форме – туберкулезу органов дыхания.

Общепризнано, что для туберкулеза органа зрения характерно преимущественное поражение сосудистой оболочки глаза [128]. В этой связи для оценки доли увеитов среди офтальмопатологии туберкулезной этиологии выполнен ретроспективный анализ годовых отчетов о работе специализированного отделения №7 для больных глазным, урогенитальным и костно-суставным туберкулезом ГБУЗ ПК «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр» за 10 лет (2008 – 2017 гг.) (рисунок 3.10).



**Рисунок 3.10 – Доля увеитов среди офтальмопатологии туберкулезной этиологии в Пермском крае в 2008 – 2017 гг.**

Как и можно было ожидать, увеиты за период наблюдения являлись ведущей клинической формой туберкулезного поражения органа зрения, их доля была стабильно высокой (в среднем  $95,4 \pm 0,7\%$ ).

Таким образом, линия тренда динамики общей и первичной заболеваемости увеитами, в том числе и туберкулезной этиологии, свидетельствует о возрастании

роли этой офтальмопатологии в общей заболеваемости органа зрения. При этом доля так называемых увеитов невыясненной этиологии остается стабильно высокой. Отсутствие данных в отношении возможной причины заболевания существенно осложняет не только выявление этой патологии, но и проведение этиопатогенетической терапии, что в свою очередь отражается на эффективности лечения увеитов.

## **ГЛАВА 4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ РАСШИФРОВКИ ЭТИОЛОГИИ ЭНДОГЕННЫХ УВЕИТОВ**

Для этиологической диагностики эндогенных увеитов проведено комплексное микробиологическое обследование 107 пациентов (114 глаз) с использованием бактериологических, серологических и молекулярно-генетических методов. Параллельное применение различных способов микробиологической диагностики как прямых, основанных на выявлении возбудителя или его структур, так и косвенных (серодиагностика), с одной стороны позволило максимально полно и объективно определить этиологию заболевания, с другой – сопоставить диагностические возможности использованных методов, для решения вопроса об их эффективности и целесообразности применения в клинической практике. Необходимо подчеркнуть, что нами использованы неинвазивные методы исследования.

### **4.1 Бактериологическое обследование**

Является основным методом микробиологической диагностики различных заболеваний. Его принцип основан на выделении из материала больного микроорганизмов с последующей их идентификацией. Материал для бактериологического исследования забирали, как правило, до начала антибиотикотерапии. В качестве исследуемого материала использовали слезную жидкость (142 образца, из них 28 от практически здоровых лиц), отделяемое полости носа (42 пробы) и зева (42 пробы).

Эндогенный увеит – это воспаление сосудистой оболочки глазного яблока, поэтому логичным представляется взятие исследуемого материала непосредственно из очага патологического процесса. Однако, как и в общепринятой клинической практике, мы использовали неинвазивные методы, чтобы не проникать в полость глаза во избежание возможных осложнений, поэтому материалом для исследования служила СЖ, которая омывает глазную

поверхность. Наряду с этим самостоятельный интерес представлял вопрос о микробиоте СЖ у больных эндогенным увеитом и биологических свойствах бактерий ее составляющих.

Из 114 проб слезной жидкости пациентов с увеитами выявили инфицирование 25, полученных от 22 человек, что составило 21,9%. Как правило, микроорганизмы встречались в виде двухкомпонентных ассоциаций, при этом у 3 больных бактерии обнаружили в слезной жидкости, полученной из обоих глаз. Из 28 проб СЖ практически здоровых лиц было выделено 13 культур, полученных от 6 человек. Видовой спектр и количество изолятов представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Видовой состав и количество штаммов микроорганизмов, выделенных из слезной жидкости

| Виды микроорганизмов   | Количество штаммов               |                                       |
|------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
|                        | Абс.<br>% ± 2m                   |                                       |
|                        | Пациенты с увеитами<br>(n = 114) | Практически здоровые лица<br>(n = 28) |
| <i>S. cohnii</i>       | 21<br>48,8 ± 15,2                | 6<br>46,2 ± 27,7                      |
| <i>S. aureus</i>       | 10<br>23,3 ± 12,9                | 3<br>23,1 ± 23,1                      |
| <i>S. haemolyticus</i> | 7<br>16,3 ± 11,3                 | 1<br>7,7 ± 7,7                        |
| <i>S. epidermidis</i>  | 4<br>9,3 ± 8,9                   | 2<br>15,4 ± 15,4                      |
| <i>S. hominis</i>      | 0<br>0                           | 1<br>7,7 ± 7,7                        |
| <i>E.coli</i>          | 1<br>2,3 ± 2,3                   | 0<br>0                                |
| Всего                  | 43<br>100                        | 13<br>100                             |

Как следует из представленных данных, всего из СЖ пациентов с увеитами было изолировано 43 культуры бактерий; все они, за исключением одной, были представителями рода *Staphylococcus*, доминирующим являлся *S. cohnii*. Обращает на себя внимание достаточно высокий процент выделения штаммов *S. aureus* – 23,3%. Остальные изоляты относились к КОС. В одном случае были

получены культуры *E.coli*, которые обладали гемолитическими свойствами. Следует отметить, что штаммы стафилококков, выделенные из СЖ практически здоровых лиц по своему качественному и количественному видовому составу практически не отличались от таковых у больных эндогенными увеитами.

В последующем у выделенных из СЖ пациентов с увеитами культур стафилококков были изучены основные биологические свойства – наличие факторов вирулентности и персистенции (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Факторы вирулентности бактерий рода *Staphylococcus*, изолированных из слезной жидкости пациентов с эндогенными увеитами

| Виды стафилококков     | Кол-во штаммов | Количество штаммов, обладающих признаком |                   |                  |                  |
|------------------------|----------------|--|-------------------|------------------|------------------|
|                        |                | Гемолизины                               | Плазмо-коагулаза  | ДНКза            | Лецитовителлаза  |
| <i>S. cohnii</i>       | 21             | 16<br>76,2 ± 18,6                        | 0<br>0            | 0<br>0           | 1<br>4,8 ± 4,8   |
| <i>S. aureus</i>       | 10             | 10<br>100                                | 10<br>100         | 6<br>60,0 ± 31,0 | 8<br>80,0 ± 25,3 |
| <i>S. haemolyticus</i> | 7              | 5<br>71, ± 34,2                          | 0<br>0            | 0<br>0           | 0<br>0           |
| <i>S. epidermidis</i>  | 4              | 0<br>0                                   | 0<br>0            | 0<br>0           | 0<br>0           |
| Всего                  | 42<br>100      | 31<br>73,8 ± 13,6                        | 10<br>23,8 ± 13,1 | 6<br>14,3 ± 10,8 | 9<br>21,4 ± 12,7 |

Из представленных данных следует, что у 10 пациентов (10 глаз) из слезной жидкости были изолированы *S. aureus*, которые имели определенный набор факторов вирулентности. Все изоляты лизировали эритроциты барана, 80% культур проявляли лецитовителлазную активность, 60% – ДНК-зную. Как и можно было ожидать, для штаммов *S. aureus* был характерен больший набор факторов вирулентности в сравнении с представителями КОС, у которых чаще регистрировали гемолитическую активность, лишь один штамм *S. cohnii* наряду с гемолитической обладал и лецитовителлазной активностью.

В таблице 4.3 представлен сравнительный анализ наличия факторов вирулентности у культур *S. aureus* и КОС.

Таблица 4.3 – Сравнительная характеристика наличия факторов вирулентности у *S. aureus* и представителей КОС

| Микроорганизмы                                      |        | Количество штаммов бактерий рода <i>Staphylococcus</i> , обладающих факторами вирулентности |                         |                          |
|---|--------|---|-------------------------|--------------------------|
|   |        | Гемолизины  | Лецитови-теллаза        | ДНКза                    |
| КОС<br>n = 32                                       | Абс.   | 21  | 1                       | 0                        |
|   | % ± 2m | 65,6 ± 16,8   | 3,1 ± 3,1               | 0                        |
| <i>S. aureus</i><br>n = 10                          | Абс.   | 10  | 8                       | 6                        |
|   | % ± 2m | 100   | 80,0 ± 25,3             | 60,0 ± 31,0              |
| Достоверность различий между КОС и <i>S. aureus</i> |        | t = 4,096<br>p = 0,0002   | t = 5,909<br>p = 0,0001 | t = 3,8735<br>p = 0,0004 |

Как свидетельствуют приведенные в таблице данные, изолированные из слезной жидкости культуры *S. aureus* достоверно чаще обладали изучаемыми факторами вирулентности, чем представители КОС. При этом, как правило, одним и тем же штаммам *S. aureus* были присущи различные ферменты.

Что касается факторов персистенции изолированных бактериальных культур, то, учитывая место вегетации, прежде всего, исследовали их АЛА, а также АКА, и такой интегральный показатель как БПО. Принимая во внимание незначительное количество штаммов *S. haemolyticus* и *S. epidermidis*, полученные результаты суммировали и вместе с данными по *S. cohnii* отнесли к группе КОС (таблица 4.4).

Из приведенных данных следует, что все изученные штаммы *S. aureus* и подавляющее большинство представителей КОС, выделенных из слезы, были устойчивы к лизоциму, что представляется логичным, поскольку этот фермент в значительных количествах содержится в слезной жидкости и в существенной мере отражает антибактериальные свойства этой жидкости. Вегетирующие в слезной жидкости культуры стафилококков характеризовались наличием и других факторов персистенции, в частности – БПО. Последнее было более характерно для штаммов *S. aureus* – 90% против 34,4% у представителей КОС (t = 2,194,

$p = 0,034$ ). Аналогичные закономерности выявлены и в отношении резистентности к комплементу, 90% культур *S. aureus* и 37,5% КОС ( $t = 2,055$ ;  $p = 0,046$ ).

Таблица 4.4 – **Факторы персистенции бактерий рода *Staphylococcus*, изолированных из слезной жидкости пациентов с эндогенными увеитами**

| Микроорганизмы             |        | Количество штаммов бактерий рода <i>Staphylococcus</i> , обладающих факторами персистенции |                |                 |
|----------------------------|--------|--|----------------|-----------------|
|                            |        | АЛА  | АКА            | БПО             |
| КОС<br>n = 32              | Абс.   | 29   | 12             | 11              |
|                            | % ± 2m | 90,6 ± 10,3*   | 37,5 ± 17,1    | 34,4 ± 16,8     |
| <i>S. aureus</i><br>n = 10 | Абс.   | 10   | 9              | 9               |
|                            | % ± 2m | 100,0  | 90,0 ± 10,0 ** | 90,0 ± 10,0 *** |

\*Условные обозначения: АЛА – антилизоцимная активность, АКА – антикомплементарная активность, БПО – биопленкообразование.

\*Статистически достоверные различия для КОС между АЛА и БПО ( $t = 2,851$ ;  $p = 0,006$ ) и между АЛА и АКА ( $t = 2,657$ ;  $p = 0,010$ ).

\*\* Статистически достоверные ( $t = 2,055$ ;  $p = 0,046$ ) различия между КОС и *S. aureus* для АКА.

\*\*\* Статистически достоверные ( $t = 2,194$ ;  $p = 0,034$ ) различия между КОС и *S. aureus* для БПО.

Таким образом, значительное количество обнаруженных в слезной жидкости бактерий рода *Staphylococcus* наряду с факторами вирулентности обладали и факторами персистенции, причем в большей мере те и другие были присущи культурам *S. aureus*.

Как уже указывалось, параллельно с исследованием слезной жидкости 42 пациентам проведено бактериологическое исследование отделяемого полости носа и зева. Всего из полости носа и зева выделено 190 штаммов микроорганизмов – представителей различных таксонов, в том числе из зева – 116 культур (61,1%), из полости носа – 74 (38,9%) (таблица 4.5). При этом бактерии рода *Staphylococcus* были изолированы из полости носа в 41 пробе (97,6%), из зева – в 28 (66,7%).

Таблица 4.5 – Видовой состав и количество штаммов микроорганизмов, выделенных из полости носа и зева пациентов с эндогенными увеитами

| Виды микроорганизмов   | Количество штаммов<br>Абс.<br>% ± 2m |                           | p       | Всего            |
|------------------------|--------------------------------------|---------------------------|---------|------------------|
|                        | Мазок из зева<br>(n = 42)            | Мазок из носа<br>(n = 42) |         |                  |
| <i>S. epidermidis</i>  | 9<br>21,4 ± 12,7                     | 32<br>76,2 ± 13,1         | 0,004   | 41<br>22,2 ± 6,1 |
| <i>S. aureus</i>       | 11<br>26,2 ± 13,6                    | 14<br>33,3 ± 14,5         | 0,477   | 25<br>13,5 ± 5,0 |
| <i>S. cohnii</i>       | 6<br>14,3 ± 10,8                     | 8<br>19,0 ± 12,1          | 0,564   | 14<br>7,6 ± 3,9  |
| <i>S. hominis</i>      | 6<br>14,3 ± 10,8                     | 2<br>4,8 ± 4,8            | 0,137   | 8<br>4,3 ± 3,0   |
| <i>S. haemolyticus</i> | 2<br>4,8 ± 4,8                       | 6<br>14,3 ± 10,8          | 0,137   | 8<br>4,3 ± 3,0   |
| <i>S. warneri</i>      | 1<br>2,4 ± 2,4                       | 3<br>7,1 ± 7,1            | 0,311   | 4<br>2,2 ± 2,1   |
| <i>St. mitis</i>       | 28<br>66,7 ± 14,5                    | 1<br>2,4 ± 2,4            | 0,00007 | 29<br>15,7 ± 5,3 |
| <i>St. oralis</i>      | 23<br>54,8 ± 15,4                    | 4<br>9,5 ± 9,1            | 0,013   | 27<br>14,6 ± 5,2 |
| <i>St. mutans</i>      | 19<br>45,2 ± 15,4                    | 2<br>4,8 ± 4,8            | 0,00001 | 21<br>11,4 ± 4,7 |
| <i>St. salivarius</i>  | 3<br>7,1 ± 7,1                       | 0<br>0                    | 0,122   | 3<br>1,6 ± 1,6   |
| <i>St. sanguinis</i>   | 2<br>4,8 ± 4,8                       | 0<br>0                    | 0,231   | 2<br>1,1 ± 1,1   |
| <i>E.coli</i>          | 1<br>2,4 ± 2,4                       | 1<br>2,4 ± 2,4            | 1,000   | 2<br>1,1 ± 1,1   |
| <i>C. albicans</i>     | 5<br>11,9 ± 10,0                     | 1<br>2,4 ± 2,4            | 0,089   | 6<br>3,2 ± 2,6   |
| Всего                  | 116<br>61,1 ± 7,2                    | 74<br>38,9 ± 7,2          |         | 190<br>100       |

В полости носа преобладали бактерии рода *Staphylococcus*, всего выделено 6 видов представителей этого рода, среди них наиболее часто встречались *S. epidermidis* – у 32 пациентов (76,2%) из 42 обследованных. *S. aureus* изолировали в 14 случаях (33,3%), *S. Cohnii* – в 8 (19%), *S. haemolyticus* – в 6 (14,3%), остальные – в единичных случаях.

В зеве, как и следовало ожидать, преобладали стрептококки. Среди них доминировали *St. mitis* – 28 штаммов (66,7%) и *St. oralis* – 23 (54,8%). Выделено

также 6 видов стафилококков: преобладали *S. aureus* – 11 проб (26,2%) и *S. epidermidis* – 9 (21,4%), реже обнаруживали *S. cohnii* – 6 (14,3%), *S. hominis* – 6 (14,3%), *S. haemolyticus* и *S. warneri* – в единичных случаях.

Таким образом, *S. aureus* выделены из всех изученных биотопов. Чаще их изолировали из полости носа.

Поскольку носительство *S. aureus* может быть как резидентным, так и транзиторным, то проведено повторное обследование пациентов перед выпиской из стационара, в среднем больные находились на лечении 10–14 суток. В результате штаммы *S. aureus* вновь были выделены из полости носа – у 12 из 42 человек, из зева – у 9, что позволило констатировать у этих больных резидентное бактерионосительство. В этой связи следует отметить, что по данным различных авторов, в популяции здоровых людей стафилококковое бактерионосительство варьирует в широких пределах и может достигать 40% [23].

В последующем, как и ранее, при исследовании культур стафилококков, вегетирующих в слезной жидкости, мы изучили основные биологические свойства изолятов, но уже полученных из полости носа и зева, сделав акцент на анализе факторов вирулентности и персистенции стафилококков, поскольку микроорганизмы именно этого вида были обнаружены и в слезной жидкости. При этом вновь сопоставили свойства *S. aureus* и представителей КОС. Результаты изучения факторов вирулентности различных видов стафилококков, выделенных из полости носа и зева, представлены в таблице 4.6.

Как свидетельствуют приведенные данные, независимо от места вегетации штаммы *S. aureus* обладали большим набором факторов вирулентности в сравнении с представителями КОС. Все они обуславливали лизис эритроцитов барана, в подавляющем большинстве случаев обладали нуклеазами и лецитовителлазной активностью. Для представителей КОС в значительном количестве случаев была характерна лишь гемолитическая активность. В то же время между частотой встречаемости этих признаков у культур *S. aureus*, выделенных из разных биотопов, статистически значимых отличий не было выявлено.

Таблица 4.6 – Факторы вирулентности бактерий рода *Staphylococcus*, изолированных из полости носа и зева пациентов с эндогенными увеитами

| Биотоп  | Микроорганизмы                               |                | Количество штаммов, обладающих признаком |                          |                         |
|---|--|----------------|--|--------------------------|-------------------------|
|   |  |                | Гемолизины                               | ДНК-за                   | Лецитовител-лаза        |
| Слизистая носа  | КОС<br>n = 51                                | Абс.           | 34                                       | 1                        | 0                       |
|   |  | % ± 2m         | 66,7 ± 13,2                              | 1,9 ± 1,9                | 0                       |
|   | S. aureus<br>n = 14                          | Абс.           | 14                                       | 12                       | 11                      |
|   |  | % ± 2m         | 100                                      | 85,7 ± 18,7              | 78,6 ± 21,9             |
|   | Достоверность различий между КОС и S. aureus |                | t = 5,046<br>p < 0,0001                  | t = 8,775<br>p < 0,0001  | t = 7,171<br>p < 0,0001 |
| Слизистая зева  | КОС<br>n = 24                                | Абс.           | 18                                       | 0                        | 0                       |
|   |  | % ± 2m         | 75,0 ± 17,7                              | 0                        | 0                       |
|   | S. aureus<br>n = 11                          | Абс.           | 11                                       | 10                       | 8                       |
|   |  | % ± 2m         | 100                                      | 90,9 ± 17,3              | 72,7 ± 26,9             |
|   | Достоверность различий между КОС и S. aureus |                | t = 2,826<br>p = 0,008                   | t = 10,482<br>p < 0,0001 | t = 5,412<br>p < 0,0001 |
| Достоверность различий для S. aureus, выделенных из носа и зева |  | t = 0<br>p = 1 | t = 0,408<br>p = 0,687                   | t = 0,340<br>p = 0,737   |                         |

Следует отметить, что полученные результаты по изучению факторов вирулентности изолятов представителей КОС и *S. aureus* в значительной мере были аналогичны результатам анализа биологических характеристик стафилококков, выделенных из слезной жидкости.

Результаты изучения наличия факторов персистенции у изолированных из полости носа и зева культур стафилококков суммированы в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Факторы персистенции бактерий рода *Staphylococcus*, изолированных из полости носа и зева пациентов с увеитами

| Биотоп         | Микроорганизмы                               |        | Количество штаммов, обладающих признаком |                        |                        |
|----------------|--|--------|--|------------------------|------------------------|
|                |  |        | АЛА                                      | АКА                    | БПО                    |
| Слизистая носа | КОС<br>n = 51                                | Абс.   | 47                                       | 23                     | 29                     |
|                |  | % ± 2m | 92,2 ± 7,5                               | 45,1 ± 13,9            | 56,9 ± 13,9            |
|                | S. aureus<br>n = 14                          | Абс.   | 13                                       | 8                      | 8                      |
|                |  | % ± 2m | 92,9 ± 7,1                               | 57,1 ± 26,5            | 57,1 ± 26,5            |
|                | Достоверность различий между КОС и S. aureus |        | t = 0,045<br>p = 0,964                   | t = 0,401<br>p = 0,690 | t = 0,007<br>p = 0,995 |

Продолжение таблицы 4.7

|   |                     |                        |                        |                        |             |
|---|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------|
| Слизистая зева  | КОС<br>n = 24       | Абс.                   | 16                     | 7                      | 14          |
|   |                     | % ± 2m                 | 66,7 ± 19,2            | 29,2 ± 18,6            | 58,3 ± 20,1 |
|   | S. aureus<br>n = 11 | Абс.                   | 9                      | 6                      | 6           |
|   |                     | % ± 2m                 | 81,8 ± 23,3            | 54,5 ± 30,0            | 54,5 ± 30,0 |
| Достоверность различий между КОС и S. aureus                    |                     | t = 0,500<br>p = 0,620 | t = 0,717<br>p = 0,479 | t = 0,105<br>p = 0,916 |             |
| Достоверность различий для S. aureus, выделенных из носа и зева |                     | t = 0,411<br>p = 0,685 | t = 0,065<br>p = 0,949 | t = 0,065<br>p = 0,949 |             |

\*Условные обозначения: АЛА – антилизоцимная активность; АКА – антикомплементарная активность; БПО – биопленкообразование.

Из представленных данных следует, что подавляющее большинство изолированных из полости носа штаммов стафилококков, независимо от вида, обладали антилизоцимной активностью, в значительном количестве случаев образовывали биопленки и были устойчивы к комплементу. Аналогичные тенденции прослеживались и в отношении культур выделенных из зева. Существенный процент штаммов был резистентен к лизоциму, меньше к комплементу. Следовательно, культуры, выделенные из полости носа несколько чаще обладали ферментативной активностью, чем изоляты из зева.

Таким образом, штаммы стафилококков, изолированные из полости носа и зева, также как и культуры стафилококков, полученные из слезной жидкости, обладали факторами вирулентности и персистенции. При этом, как правило, одним и тем же культурам был присущ весь спектр изученных признаков. В большей мере это было характерно для изолятов *S. aureus*. Среди них было 14 культур, полученных от 5 больных, в том числе из слезной жидкости – 6, отделяемого полости носа – 5, зева – 3. Поскольку эти штаммы, выделенные из различных биотопов одних и тех же больных (5 человек), обладали близкими биологическими свойствами, то для определения степени их родства были сопоставлены количественные показатели выраженности некоторых из этих свойств, в частности, гемолитической и ДНК-зной активности (таблицы 4.8–4.9).

Таблица 4.8 – Количественная оценка гемолитической активности штаммов *S. aureus*, выделенных из различных биотопов больных эндогенными увеитами

| Пациент | Место вегетации штаммов      | Степень выраженности признака |   |                  |   |                   |   |
|---------|------------------------------|-------------------------------|---|------------------|---|-------------------|---|
|         |                              | Низкая (до 4 мм)              |   | Средняя (5–8 мм) |   | Высокая (9–12 мм) |   |
| И.      | Слезная жидкость (оба глаза) | -                             | - | 8                | 8 | -                 | - |
|         | Мазок из носа                | -                             |   | 8                |   | -                 |   |
|         | Мазок из зева                | -                             |   | 8                |   | -                 |   |
| Н.      | Слезная жидкость             | -                             |   | 6                |   | -                 |   |
|         | Мазок из носа                | -                             |   | 6                |   | -                 |   |
|         | Мазок из зева                | -                             |   | 6                |   | -                 |   |
| Л.      | Слезная жидкость             | 4                             |   | -                |   | -                 |   |
|         | Мазок из носа                | 4                             |   | -                |   | -                 |   |
|         | Мазок из зева                | 4                             |   | -                |   | -                 |   |
| Е.      | Слезная жидкость             | -                             |   | 7                |   | -                 |   |
|         | Мазок из носа                | -                             |   | 7                |   | -                 |   |
| Т.      | Слезная жидкость             | 2                             |   | -                |   | -                 |   |
|         | Мазок из носа                | 2                             |   | -                |   | -                 |   |

Таблица 4.9 – Количественная оценка ДНК-зной активности штаммов *S. aureus*, выделенных из различных биотопов больных эндогенными увеитами

| Пациент | Место вегетации штаммов      | Степень выраженности признака |   |                    |    |                       |   |
|---------|------------------------------|-------------------------------|---|--------------------|----|-----------------------|---|
|         |                              | Низкая (до 12 мм)             |   | Средняя (13-15 мм) |    | Высокая (свыше 16 мм) |   |
| И.      | Слезная жидкость (оба глаза) | -                             | - | 13                 | 13 | -                     | - |
|         | Мазок из носа                | -                             |   | 13                 |    | -                     |   |
|         | Мазок из зева                | -                             |   | 13                 |    | -                     |   |
| Н.      | Слезная жидкость             | -                             |   | 14                 |    | -                     |   |
|         | Мазок из носа                | -                             |   | 13                 |    | -                     |   |
|         | Мазок из зева                | -                             |   | 13                 |    | -                     |   |

Продолжение таблицы 4.9

|    |                  |    |    |   |
|----|------------------|----|----|---|
| Л. | Слезная жидкость | 11 | -  | - |
|    | Мазок из носа    | 11 | -  | - |
|    | Мазок из зева    | 11 | -  | - |
| Е. | Слезная жидкость | -  | 14 | - |
|    | Мазок из носа    | -  | 14 | - |
| Т. | Слезная жидкость | 10 | -  | - |
|    | Мазок из носа    | 10 | -  | - |

Из представленных данных следует, что количественные характеристики гемолитической и ДНК-зной активности культур *S. aureus*, выделенных из разных биотопов конкретного больного, также были сходными. На основании этих результатов можно было полагать, что данные штаммы имеют близкие фенотипические характеристики.

Еще одним подтверждением близости изученных штаммов, выделенных из различных мест вегетации у одних и тех же больных, явились результаты изучения их чувствительности к антибиотикам (таблица 4.10).

Учитывая возможную вариабельность результатов изучения антибиотикочувствительности культур диско-диффузионным методом в силу различных причин (толщина агара, качество и сроки изготовления дисков и т.п.) в таблице представлены средние величины, полученные на основе пятикратного тестирования одного и того же штамма *S. aureus*.

Таблица 4.10 – Чувствительность к антибиотикам *S. aureus*, изолированных из различных источников больных эндогенными увеитами

| Пациент | Место вегетации штаммов      | Среднее значение диаметра зоны подавления роста препаратов (мм.)<br>M ± 2m |               |               |               |                |               |               |               |               |               |               |               |
|---------|------------------------------|--|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|         |                              | оксициллин   |               | гентамицин    |               | ципрофлоксацин |               | линкомицин    |               | доксидиклин   |               | эритромицин   |               |
| И.      | Слезная жидкость (оба глаза) | 14,5±<br>0,04  | 14,5±<br>0,02 | 16,0±<br>0,01 | 16,0±<br>0,02 | 28,9±<br>0,01  | 28,9±<br>0,01 | 22,3±<br>0,04 | 22,3±<br>0,03 | 18,4±<br>0,02 | 18,4±<br>0,03 | 24,3±<br>0,01 | 24,3±<br>0,01 |
|         | Мазок из носа                | 14,4±0,05  |               | 16,0±0,03     |               | 28,8±0,01      |               | 22,3±0,03     |               | 18,2±0,02     |               | 24,5±0,01     |               |
|         | Мазок из зева                | 14,4±0,03  |               | 16,0±0,02     |               | 28,8±0,02      |               | 22,3±0,02     |               | 18,2±0,02     |               | 24,5±0,02     |               |
| Н.      | Слезная жидкость             | 15,0±0,01  |               | 15,8±0,01     |               | 29,9±0,03      |               | 22,9±0,02     |               | 16,0±0,02     |               | 26,8±0,02     |               |
|         | Мазок из носа                | 15,1±0,02  |               | 15,9±0,03     |               | 29,8±0,01      |               | 22,9±0,02     |               | 16,0±0,03     |               | 26,7±0,01     |               |
|         | Мазок из зева                | 15,1±0,02  |               | 15,9±0,02     |               | 29,9±0,04      |               | 22,8±0,03     |               | 16,0±0,04     |               | 26,8±0,02     |               |
| Л.      | Слезная жидкость             | 14,8±0,02  |               | 16,0±0,03     |               | 30,2±0,03      |               | 22,5±0,02     |               | 17,8±0,03     |               | 26,2±0,01     |               |
|         | Мазок из носа                | 14,6±0,03  |               | 15,9±0,02     |               | 30,2±0,03      |               | 22,5±0,02     |               | 17,9±0,01     |               | 26,2±0,02     |               |
|         | Мазок из зева                | 14,6±0,02  |               | 15,9±0,02     |               | 30,2±0,01      |               | 22,4±0,03     |               | 17,9±0,02     |               | 26,2±0,02     |               |
| Е.      | Слезная жидкость             | 13,0±0,03  |               | 16,5±0,03     |               | 21,1±0,02      |               | 24,5±0,03     |               | 16,2±0,03     |               | 23,4±0,03     |               |
|         | Мазок из носа                | 13,2±0,04  |               | 16,5±0,01     |               | 21,2±0,02      |               | 24,4±0,01     |               | 16,2±0,02     |               | 23,4±0,01     |               |
| Т.      | Слезная жидкость             | 13,0±0,01  |               | 15,2±0,03     |               | 24,3±0,02      |               | 21,9±0,03     |               | 16,9±0,03     |               | 23,3±0,01     |               |
|         | Мазок из носа                | 13,0±0,01  |               | 15,2±0,01     |               | 24,3±0,01      |               | 21,9±0,03     |               | 16,9±0,03     |               | 23,3±0,03     |               |

Анализируя представленные результаты, следует отметить, что средние значения диаметра зоны подавления роста изолятов, выделенных из различных биотопов конкретного больного, практически не отличались друг от друга. Следовательно, все изученные фенотипические характеристики биологических свойств *S. aureus* (факторы вирулентности, персистенции, антибиотикочувствительность), выделенных из различных источников одного и того же больного, свидетельствовали об их родстве.

Необходимо отметить, что все культуры *S. aureus*, независимо от места вегетации были чувствительны к тестируемым препаратам (таблица 4.11).

Таблица 4.11 – **Чувствительность к антибиотикам *S. aureus*, изолированных из различных источников больных эндогенными увеитами**

| Исследуемый материал      | Среднее значение диаметра зоны подавления роста препаратов (мм.),<br>M ± 2m |                |                    |                |                |                 |
|---------------------------|---|----------------|--------------------|----------------|----------------|-----------------|
|                           | оксицилли<br>н  | гентамици<br>н | ципрофлоксац<br>ин | линкомици<br>н | доксцикл<br>ин | эритромиц<br>ин |
| Слезная жидкость<br>n =10 | 15,2 ± 0,5  | 15,8 ± 0,3     | 27,0 ± 2,6         | 23,9 ± 0,9     | 18,3 ± 0,7     | 24,8 ± 0,8      |
| Мазок из носа<br>n =14    | 16,6 ± 0,4  | 17,8 ± 0,3     | 25,4 ± 1,6         | 25,9 ± 0,6     | 19,1 ± 0,6     | 26,8 ± 0,8      |
| Мазок из зева<br>n =11    | 16,9 ± 0,3  | 16,9 ± 0,3     | 27,7 ± 1,6         | 23,5 ± 0,6     | 20,6 ± 0,7     | 25,1 ± 0,5      |

В дальнейшем, с целью подтверждения близости этих 14 изолятов, полученных из различного исследуемого материала 5 больных, было выполнено их генотипирование<sup>1</sup>. Всего исследовали 15 штаммов *S. aureus*. В качестве контроля использовали 1 штамм «с», изолированный из зева пациента С. (рисунок 4.1).

<sup>1</sup> Выражаем глубокую благодарность д.м.н, проф. кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е. А. Вагнера МЗ РФ Кузнецовой М.В. за практическую помощь при молекулярно-генетических исследованиях.

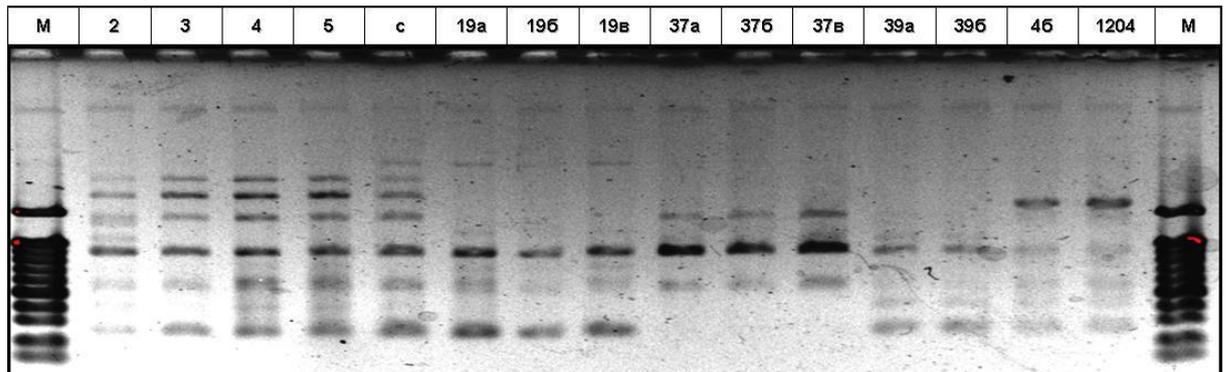


Рисунок 4.1 – Электрофореграмма продуктов RAPD-ПЦР с использованием праймера M13: М – маркер молекулярных масс 1kb+1,5 kb; №№ – изоляты *S. aureus*.

Из представленных на рисунке данных следует, что на основании результатов генотипирования 15 штаммов *S. aureus* выделено 6 геномовариантов. К первому отнесены четыре изолята от пациента И. (штаммы № 2, 3 – из слезной жидкости обоих глаз, № 4 – из полости носа, № 5 – из зева). Ко второму – три изолята от пациентки Н. (штаммы № 19 а – из слезной жидкости, № 19 б – из полости носа, № 19 в – из зева). К третьему отнесены три изолята от пациента Л. (штаммы № 37 а – из слезной жидкости, № 37 б – из полости носа, № 37 в – из зева). К четвертому – два изолята от пациентки Е. (штаммы № 39 а – из слезной жидкости, № 39 б – из полости носа). К пятому принадлежат два изолята от пациента Т. (штаммы № 46 – из слезной жидкости, № 1204 – из полости носа). К шестому геномоварианту был отнесен один штамм «с», изолированный из зева больного С. (контроль).

Таким образом, молекулярно-генетические исследования подтвердили родство штаммов *S. aureus*, выделенных из различных биотопов конкретного пациента. Принимая во внимание анатомические особенности слезного аппарата (слезный проток открывается в полость носа), можно полагать, что это один и тот же штамм *S. aureus*, который транслоцируется в СЖ со слизистой носа или зева. В этой связи следует еще раз подчеркнуть, что микробный пейзаж СЖ у больных эндогенными увеитами по существу не отличается от такового у практически здоровых лиц, что представляется логичным, поскольку контаминация СЖ

происходит за счет микробиоты носоглотки. Следовательно, присутствие одного и того же штамма *S. aureus* в СЖ, полости носа и зева на фоне наличия в анамнезе у этих больных гнойно-воспалительных заболеваний носоглотки и полости рта (отиты, синуситы, кариес), при отсутствии других возможных этиологических факторов эндогенных увеитов, следует рассматривать в качестве причины развития увеита. Тем более, что по данным различных исследований *S. aureus* может быть этиологическим агентом при увеитах, развивающихся при наличии очагов фокального воспаления [35, 214].

В дальнейшем, для определения этиологии заболевания всем больным с увеитами, находившимся под нашим наблюдением было выполнено серологическое обследование.

#### **4.2 Использование серологических методов диагностики для определения этиологии эндогенных увеитов**

Серологические методы широко используются в клинической практике для диагностики инфекционных заболеваний различной природы. Их роль особенно значима при выявлении патологии, обусловленной внутриклеточными возбудителями (вирусами, хламидиями, риккетсиями), которых в силу биологических особенностей сложно выделять из организма больного. И хотя они относятся к косвенным методам, поскольку с их помощью регистрируют лишь ответные реакции организма на внедрение этиопатогена, они отличаются достаточно высокой чувствительностью и специфичностью и, что особенно важно – экономичностью и доступностью в методическом отношении [25, 94].

Наряду с бактериологическим обследованием проведено серологическое обследование 107 больных увеитами. Использовали твердофазный вариант ИФА с дифференцированным выявлением специфических иммуноглобулинов (*Ig*) различных классов к основным возможным возбудителям эндогенных увеитов небактериальной природы: *HSV I, II* типов, *CMV*, а также к атипичным бактериям *C. trachomatis* и простейшим – *T. gondii*. Оценку результатов ИФА проводили в

соответствии с рекомендациями фирмы-производителя тест-систем («ВЕКТОР-Бест», Новосибирск). Авидность выявленных антител определяли традиционным методом. У ряда больных (62 человека), у которых были обнаружены специфические *Ig G* с высокой авидностью, исследовали «парные сыворотки» с интервалом в 10 – 14 суток.

Суммарные данные серологического обследования 107 пациентов с увеитами представлены в таблице 4.12.

Таблица 4.12 – **Количество случаев выявления специфических иммуноглобулинов у пациентов с эндогенными увеитами**

| Инфекционный агент     | Частота случаев выявления специфических <i>Ig</i> * |           |             |            |
|------------------------|---|-----------|-------------|------------|
|                        | <i>Ig M</i>   |           | <i>Ig G</i> |            |
|                        | Абс.  | % ± 2m    | Абс.        | % ± 2m     |
| <i>HSV I, II</i> типов | 0   | 0,0       | 107         | 100,0      |
| <i>CMV</i>             | 4   | 3,7 ± 3,6 | 103         | 96,3 ± 3,6 |
| <i>T. gondii</i>       | 2   | 1,8 ± 1,8 | 48          | 44,9 ± 9,6 |
| <i>C. trachomatis</i>  | 2   | 1,8 ± 1,8 | 23          | 21,5 ± 7,9 |

\* Положительными считали результаты согласно инструкциям по применению соответствующих тест-систем.

Как следует из представленных данных, хроническая инфицированность вирусами группы герпеса имела место практически у всех пациентов (*HSV I, II* типов – 100%, *CMV* – 96,3%), в четырех случаях были обнаружены *Ig M* к *CMV*. Практически у половины обследованных больных (44,9%) выявлены специфические *Ig G* к *T. gondii*, а у 2 человек – *Ig M*. Специфические *Ig G* к *C. trachomatis* были обнаружены у 23 обследованных, а в двух случаях – *Ig M*. Поскольку у подавляющего большинства серопозитивных пациентов регистрировали специфические *Ig G* к *HSV I, II* типов, *CMV*, *T. gondii*, то в соответствии с существующими методическими рекомендациями определена их авидность (таблица 4.13).

Таблица 4.13 – Результаты изучения avidности специфических *Ig G*, выделенных у пациентов с эндогенными увеитами

| Инфекционный агент     | Количество сывороток с avidностью |      |        |     | Среднее значение показателя avidности <i>Ig G</i> : |
|------------------------|-----------------------------------|------|--------|-----|---|
|                        | высокая                           |      | низкая |     |   |
|                        | абс.                              | %    | абс.   | %   |   |
| <i>HSV I, II типов</i> | 106                               | 99,1 | 1      | 0,9 | 92,9 ± 15,9   |
| <i>CMV</i>             | 103                               | 99,0 | 1      | 1,0 | 88,3 ± 16,5   |
| <i>T. gondii</i>       | 48                                | 100  | 0      | 0   | 75,1 ± 38,7   |

Во всех случаях, кроме двух (к *HSV I, II типов* – 1; к *CMV* – 1), выявленные иммунные сдвиги к вирусам группы герпеса и токсоплазмам были связаны с высокоavidными *Ig G*, что указывает на хроническую инфекцию.

Таким образом, в результате первичного серологического обследования этиология заболевания была установлена у 10 пациентов (9,4%) из 107 обследованных: вирусная – у 6 больных (5,6%) (герпетическая – 1, цитомегаловирусная – 5), токсоплазмозная – у 2 (1,9%), хламидийная – у 2 (1,9%).

Поскольку в результате серологического обследования больных с эндогенными увеитами практически во всех случаях были выявлены только специфические *Ig G*, а показатели индекса avidности антител, как правило, свидетельствовали о хроническом процессе, то у ряда больных были исследованы парные сыворотки. Серологическое обследование в динамике с интервалом 10 – 14 суток на указанные инфекции было выполнено 62 пациентам, у которых не были обнаружены *Ig M* или низкоavidные *Ig G*. Во второй пробе сыворотки у 5 человек (8,1%) регистрировали четырехкратное нарастание титра антител к *HSV I* типа, у 1 (1,6%) – к *CMV*, возрастание коэффициента позитивности к *S. trachomatis* – у 4 человек (6,5%) и увеличение количества МЕ/мл к *T. gondii* – у 4 человек (6,5%). У двух пациентов (3,2%) выявлены четырехкратное нарастание титра антител к *HSV I* типа и возрастание коэффициента позитивности к *S. trachomatis*. Результаты обследования 16 пациентов, у которых зарегистрировали сероконверсию, приведены в таблице 4.14.

Таблица 4.14 – Титры специфических *Ig G* к различным возбудителям при двукратном обследовании пациентов с эндогенными увеитами

| Пациент | Титр специфических <i>Ig G</i> |               |              |              | Коэффициент позитивности |               | Международные единицы/мл |              |
|---------|--------------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------------------|--------------|
|         | <i>HSV I muna</i>              |               | <i>CMV</i>   |              | <i>C. trachomatis</i>    |               | <i>T. gondii</i>         |              |
|         | 1                              | 2             | 1            | 2            | 1                        | 2             | 1                        | 2            |
| К.      | <b>1:200</b>                   | <b>1:800</b>  | 1:800        | 1:800        | 0                        | 0             | 172,2                    | 192,1        |
| Б.      | <b>1:200</b>                   | <b>1:800</b>  | 1:800        | 1:800        | <b>1:3,3</b>             | <b>1:12,3</b> | 0                        | 0            |
| В.      | <b>1:400</b>                   | <b>1:1600</b> | 1:800        | 1:800        | 0                        | 0             | 0                        | 0            |
| С.      | <b>1:400</b>                   | <b>1:1600</b> | 1:800        | 1:400        | 0                        | 0             | 0                        | 0            |
| Л.      | 1:800                          | 1:800         | 1:800        | 1:800        | <b>1:5,5</b>             | <b>1:23,3</b> | 0                        | 0            |
| Щ.      | 1:400                          | 1:800         | 1:400        | 1:400        | <b>1:4,1</b>             | <b>1:22,6</b> | 132,5                    | 145,3        |
| Б.      | <b>1:400</b>                   | <b>1:1600</b> | 1:400        | 1:400        | 0                        | 0             | 190                      | 184,2        |
| Г.      | 1:800                          | 1:800         | 1:800        | 1:800        | <b>1:3,5</b>             | <b>1:29,1</b> | 0                        | 0            |
| К.      | <b>1:200</b>                   | <b>1:800</b>  | 1:800        | 1:800        | 0                        | 0             | 0                        | 0            |
| Б.      | <b>1:400</b>                   | <b>1:1600</b> | 1:800        | 1:400        | <b>1:3,2</b>             | <b>1:15,3</b> | 0                        | 0            |
| Ш.      | 1:800                          | 1:800         | 1:800        | 1:400        | 0                        | 0             | <b>45,1</b>              | <b>189,2</b> |
| А.      | 1:800                          | 1:1600        | 1:800        | 1:800        | 0                        | 0             | <b>15,4</b>              | <b>88,2</b>  |
| К.      | 1:800                          | 1:1600        | 1:800        | 1:800        | <b>1:4,2</b>             | <b>1:27,5</b> | 157,2                    | 180          |
| П.      | 1:1600                         | 1:800         | <b>1:200</b> | <b>1:800</b> | 0                        | 0             | 0                        | 0            |
| Б.      | 1:400                          | 1:800         | 1:400        | 1:400        | 0                        | 0             | <b>34,5</b>              | <b>140,1</b> |
| Ш.      | 1:800                          | 1:1600        | 1:400        | 1:800        | 1:8,3                    | 1:3,3         | <b>21,9</b>              | <b>97,8</b>  |

Следовательно, в результате исследования парных сывороток этиология заболевания была определена еще у 16 пациентов (15%), причем у двух больных выявлена смешанная инфекция.

Самостоятельный интерес представляют результаты серологического обследования больных увеитами на сифилис. У семи пациентов (9 глаз) из 107 обследованных получена положительная реакция Вассермана. Эти результаты были подтверждены при постановке реакции непрямой гемагглютинации со специфическим эритроцитарным диагностикумом. На основании этих данных у 7 больных (9 глаз) была констатирована сифилитическая этиология заболевания.

Таким образом, на основании целенаправленного серологического обследования (с определением авидности специфических *Ig G* и исследованием парных сывороток) этиология эндогенных увеитов была расшифрована в общей сложности у 33 пациентов в 30,8% случаев. В качестве этиологических агентов преобладали вирусы группы герпеса – 12 человек (11,2%), у 6 больных (5,6%) это были хламидии, у 6 (5,6%) – токсоплазмы, у 7 (6,5%) – сифилис. В двух случаях (1,9%) имела место смешанная инфекция, обусловленная герпесом и хламидиями.

Для расшифровки этиологии эндогенных увеитов наряду с бактериологическим и серологическим методами была использована также полимеразная реакция в режиме реального времени.

**Молекулярно-генетическое обследование.** Поскольку нами были использованы неинвазивные методы диагностики, то с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени исследовали также слезную жидкость пациентов с эндогенными увеитами. В результате ПЦР-диагностики 30 пациентов ни в одном случае СЖ не были выявлены фрагменты генома каких-либо исследуемых микроорганизмов.

Таким образом, в результате сочетанного использования двух микробиологических методов исследования (бактериологического и серологического) удалось определить инфекционную природу заболевания у 38 пациентов – 35,5% (41 глаз) с эндогенными увеитами из 107 обследованных.

У 5 пациентов – 5,6% (6 глаз) в качестве этиопатогенов выступали бактерии (*S. aureus*), у 13 – 13,1% (15 глаз) – атипичные бактерии (хламидии или спирохеты), у 6 – 5,6% (6 глаз) – простейшие (токсоплазмы). У остальных 12 больных – 12,2% (12 глаз) диагностировали вирусную природу заболевания (герпетическую, цитомегаловирусную). У двух пациентов (1,9%) выявили смешанную инфекцию, обусловленную *HSV I* типа и *C. trachomatis*.

Оценивая диагностическую значимость использованных методов, следует отметить, что серологические реакции были более результативны. При этом лишь у 8 пациентов в ИФА были обнаружены так называемые ранние антитела – специфические *Ig M*, в ряде случаев первичный иммунный ответ удалось выявить при определении авидности обнаруженных специфических *Ig G*. Наиболее информативным было исследование «положительных» сывороток в динамике. Нарастание титра антител в парных сыворотках зарегистрировали у 16 (15%) обследованных пациентов.

В этой связи следует отметить, что на инфекционную природу заболевания указывают и другие исследователи. Так, по мнению Н.А. Ермаковой (2004) инфекционная этиология увеитов имеет место в 73,3% случаев [31], Н.С. Арбеневой с соавт. (2012) – в 50% [7], а Н.А. Коноваловой с соавт. (2015) – в 29,9% [57]. По нашим данным инфекционная природа заболевания была подтверждена у 35,5% пациентов. При этом, необходимо подчеркнуть, что использование ПЦР для исследования слезной жидкости малоинформативно и нецелесообразно, поскольку ни в одном случае не были выявлены фрагменты генома каких-либо исследуемых микроорганизмов.

Как уже указывалось, под нашим наблюдением в числе 107 пациентов с увеитами находились и пациенты с туберкулезной природой увеитов (21 человек, 24 глаза). У этой категории пациентов диагноз туберкулеза был установлен на основании использования специфических методов диагностики туберкулеза, в том числе и выделения из мокроты микобактерий. У этой группы больных при серологическом обследовании ни в одном случае не были обнаружены

специфические *IgM* и низкоavidные специфические *IgG* к изученным возбудителям.

В заключение отметим, что расшифровка инфекционной этиологии практически у трети обследованных позволила скорректировать лечение больных, придав ему этиопатогенетический характер. Важно отметить, что нами были использованы неинвазивные методы исследования.

## ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭНДОГЕННЫХ УВЕИТОВ

### 5.1 Характеристика больных, находившихся под наблюдением и клинические особенности увеитов

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 107 взрослых пациентов (114 глаз) с эндогенными увеитами различной этиологии и локализации, находившихся на стационарном лечении в трех офтальмологических отделениях ГБУЗ ПК «Пермская Ордена «Знак почета» краевая клиническая больница», отделении №7 для больных глазным, урогенитальным и костно-суставным туберкулезом ГБУЗ ПК «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр». Среди пациентов незначительно преобладали мужчины – 53,3%, лица трудоспособного возраста составили 76,6%, в большинстве случаев в возрасте от 30 до 59 лет.

Количество городских жителей Пермского края составило 57 человек (53,3%), сельских – 50 (46,7%). Наибольшее число пациентов было направлено из г. Перми и Пермского района – 20 человек (18,7%).

Пациенты поступали в стационар чаще в осенний и зимний периоды года (64%). Факторы, провоцирующие заболевание, установлены у 45 человек (42%). Из них на предшествующую увеиту острую респираторную вирусную инфекцию указывали 43% пациентов, обострение системных заболеваний – 33%, переохлаждение – 16%.

Сопутствующие болезни имели 82 пациента (77%), при этом 25% страдали одним, 33% – двумя, остальные – тремя и более заболеваниями. В структуре сопутствующей патологии преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы – у 40 человек (49%); заболевания полости рта – у 34 (42%) (в том числе кариес у 31); системные заболевания – у 24 (29,3%) (в том числе болезнь Бехтерева – у 11, ревматоидный артрит – у 11, системная красная волчанка – у 2). Реже имели место заболевания ЛОР-органов – у 19 (23%) (в том числе

риносинусит хронический у 5, тонзиллит хронический у 2, отит острый у 1); желудочно-кишечного тракта – у 16 (20%); мочевыводящей системы – у 14 (17%); эндокринной – у 7 (9%) (в том числе сахарный диабет 2 типа – у 3); дыхательной – у 7 (9%) (в том числе туберкулез легких активный – у 4). Венерические болезни (сифилис) были у 7 лиц (9%).

Согласно классификации, разработанной международной рабочей группой по стандартизации номенклатуры увеитов (Standartisation of Uveitis Nomenclature Working Group) [167, 235], дополненной C.S. Foster et al. (2013) [174], распределение увеитов по анатомической локализации было следующим: передние увеиты (иридоциклиты) развились на 69 галазах (60,5%), задние (хориоретиниты) – на 23 (20,2%), кератоувеиты – на 13 (11,4%), панувеиты – на 8 (7%). Увеоневрит развился на 1 глазу (0,9%).

Заболевание диагностировано впервые на 44 глазах (38,6%), рецидивы имели место на 58 (51%), хронический характер воспаления – на 15 (13%). Во время госпитализации процесс протекал по типу двустороннего увеита у 7 пациентов. Из анамнеза выяснено, что 30 пациентов (26,3%) ранее имели увеиты на обоих глазах.

Впервые заболевание проявилось на 44 глазах (38,6%) и носило преимущественно острый характер (93,2%), реже – затяжной (6,8%). Рецидивирующее течение отмечено на 70 глазах (61,4%); носило также преимущественно острый характер (82,9%), реже – затяжной (17,1%) (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – **Характер течения воспалительного процесса**

| Тип течения воспаления | Число глаз |        | Характер течения |            |             |            |
|------------------------|------------|--------|------------------|------------|-------------|------------|
|                        | Абс.       | % ± 2m | Острый           |            | Вялотекущий |            |
|                        |            |        | Абс.             | % ± 2m     | Абс.        | % ± 2m     |
| Впервые выявленный     | 44         | 38,6   | 41               | 93,2 ± 7,6 | 3           | 6,8 ± 6,8  |
| Рецидивирующий         | 70         | 61,4   | 58               | 82,9 ± 8,2 | 12          | 17,1 ± 8,2 |
| Всего                  | 114        | 100    | 99               | 86,8 ± 6,3 | 15          | 13,2 ± 6,3 |

Активность патологического процесса оценивали субъективно по степени клеточной реакции влаги передней камеры при биомикроскопии световой щелью 0,2x0,2 мм под углом 45 – 60° по четырехкрестной системе по методу R. Nussenblatt (2010) [212]. Осмотр позволил установить, что в большинстве случаев – на 46 глазах (40,4%) воспалительный процесс носил выраженный характер (3 – 4 степень) (таблица 5.2).

**Таблица 5.2 – Активность воспалительного процесса при эндогенных увеитах**

| Степень выраженности | Количество клеток во влаге | Количество глаз |      |
|----------------------|----------------------------|-----------------|------|
|                      |                            | Абс.            | %    |
| 0                    | нет                        | 20              | 17,5 |
| ½                    | 1-5                        | 12              | 10,5 |
| 1+                   | 6-15                       | 10              | 8,8  |
| 2+                   | 16-25                      | 26              | 22,8 |
| 3+                   | 26-60                      | 31              | 27,2 |
| 4+                   | Более 60                   | 15              | 13,2 |
| Всего                |                            | 114             | 100  |

Характер экссудативного выпота во влаге передней камеры был серозным на 42 глазах (46,2%), фибринозным – на 46 (50,5%), гнойным – на 3 (3,3%)

Более чем у половины пациентов с эндогенными увеитами развились осложнения (67 глаз, 58,8%). Чаще они возникали при панувеитах (100%), задних увеитах (82,6%) и кератоувеитах (61,5%), реже при передних увеитах (37,7%). Увеоневрит, имевший место на одном глазу, также сопровождался осложнениями. Развитие нескольких осложнений на одном глазу наблюдали на 22 глазах (32,8%). У двух пациентов выявлены разные осложнения на обоих глазах. Частота развития осложнений в зависимости от клинической формы увеита представлена в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Частота развития осложнений при разных клинических формах эндогенных увеитов

| Вид осложнения                 | Количество случаев при клинических формах |                                 |                  |                                 |                                 |                      | % от количества глаз с осложнениями (n=67) |       |
|--------------------------------|---|---------------------------------|------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------|--|-------|
|                                | Абс.<br>% ± 2m                            |                                 |                  |                                 |                                 |                      |  |       |
|                                | Передний (иридоциклит)<br>n = 69          | Задний (хориоретинит)           |                  | Панувеит<br>n = 8               | Кератоувеит<br>n = 13           | Увео-неврит<br>n = 1 |  | Всего |
| центральный<br>n = 13          |   | периферический<br>n = 10        |                  |                                 |                                 |                      |  |       |
| Лентовидная дистрофия роговицы | 1<br>1,4 ± 1,4                            | 0                               | 0                | 0                               | 0                               | 0                    | 1<br>0,9 ± 0,9                             | 1,5   |
| Помутнение роговицы            | 1<br>1,4 ± 1,4                            | 0                               | 1<br>10,0 ± 10,0 | 0                               | 7 *<br>53,8 ± 27,6<br>p = 0,016 | 0                    | 9<br>7,9 ± 5,1                             | 13,4  |
| Стойкие задние синехии         | 17 *<br>24,6 ± 10,2<br>p = 0,0008         | 0                               | 0                | 2<br>25,0 ± 25,0                | 2<br>15,4 ± 15,4                | 0                    | 21<br>18,4 ± 7,3                           | 31,3  |
| Окклюзия зрачка                | 1<br>1,4 ± 1,4                            | 0                               | 0                | 3<br>37,5 ± 34,2                | 1<br>7,7 ± 7,7                  | 0                    | 5<br>4,4 ± 3,8                             | 7,5   |
| Рубеоз радужки                 | 1<br>1,4 ± 1,4                            | 0                               | 0                | 1<br>12,5 ± 12,5                | 2<br>15,4 ± 15,4                | 0                    | 4<br>3,5 ± 3,4                             | 6     |
| Увеальная катаракта            | 10<br>14,5 ± 8,4                          | 1<br>7,7 ± 7,7                  | 1<br>10,0 ± 10,0 | 4 *<br>50,0 ± 35,4<br>p = 0,040 | 2<br>15,4 ± 15,4                | 0                    | 18<br>15,8 ± 6,8                           | 26,9  |
| Вторичная глаукома             | 5<br>7,2 ± 6,2                            | 0                               | 0                | 0                               | 2<br>15,4 ± 15,4                | 0                    | 7<br>6,1 ± 4,5                             | 10,5  |
| Макулодистрофия                | 1<br>1,4 ± 1,4                            | 3<br>23,1 ± 23,1                | 1<br>10,0 ± 10,0 | 1<br>12,5 ± 12,5                | 0                               | 1                    | 7<br>6,1 ± 4,5                             | 10,5  |
| Макулярный отек                | 2<br>2,9 ± 2,9                            | 7 *<br>53,8 ± 27,6<br>p = 0,034 | 0                | 1<br>12,5 ± 12,5                | 0                               | 0                    | 10<br>8,8 ± 5,3                            | 14,9  |

Продолжение таблицы 5.3

|                                 |                  |                  |                                  |                                 |                  |                |                  |      |
|---------------------------------|------------------|------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------------|----------------|------------------|------|
| Хориоретинальная дистрофия      | 0<br>-           | 2<br>15,4 ± 15,4 | 8 *<br>80,0 ± 22,2<br>p = 0,0006 | 1<br>12,5 ± 12,5                | 0                | 1              | 12<br>10,5 ± 5,7 | 17,9 |
| Субатрофия глазного яблока      | 0                | 0                | 0                                | 1<br>12,5 ± 12,5                | 0                | 0              | 1<br>0,9 ± 0,9   | 1,5  |
| Фиброз стекловидного тела       | 1<br>1,4 ± 1,4   | 2<br>15,4 ± 15,4 | 0                                | 4 *<br>50,0 ± 35,4<br>p = 0,008 | 0                | 0              | 7<br>6,1 ± 4,5   | 10,5 |
| Всего                           | 40<br>39,2 ± 9,6 | 15<br>14,7 ± 7,0 | 11<br>10,8 ± 6,2                 | 18<br>17,6 ± 7,6                | 16<br>15,7 ± 7,2 | 2<br>2,0 ± 2,8 | 102<br>100,0     |      |
| % от глаз с осложнениями (n=67) | 59,7             | 22,4             | 16,4                             | 26,9                            | 23,9             |                |                  |      |

Как следует из данных таблицы, среди осложнений наиболее часто встречались стойкие задние синехии – на 21 глазу (18,4%). При этом достоверно чаще их наблюдали на глазах с передними увеитами ( $p = 0,0008$ ). Полная окклюзия зрачка сохранилась на 5 глазах (4,4%), из них с панuveитами – 3, с передним увеитом – 1, с кератouveитом – 1. Увеальная катаракта отмечена на 18 глазах (15,8%), из них неполная – на 13, полная – на 5 (причем у 1 пациента двухсторонняя). Развитие осложненной катаракты достоверно чаще сопровождало панuveиты ( $p = 0,040$ ). Хориоретинальная дистрофия выявлена на 12 глазах (10,5%), чаще она была при периферических увеитах ( $p = 0,0006$ ). Макулярный отек диагностирован на 10 глазах (8,8%), его развитие наблюдали чаще при центральных хориоретинитах ( $p = 0,034$ ). Помутнение роговицы было на 9 глазах (7,9%), в подавляющем большинстве случаев оно формировалось после перенесенных кератouveитов ( $p = 0,016$ ). Вторичная постувеальная глаукома выявлена на 7 глазах (6,1%), из них с передними увеитами – на 5, с кератouveитами – на 2. Форма глаукомы во всех случаях была закрытоугольной, из них с ангулярным блоком (вследствие гониосинехий и отложения пигмента) – на 4 глазах, зрачковым (вследствие окклюзии зрачка) – на 3. Распределение по стадиям было следующим: I – 3 глаза, II – 2 глаза, III – 2 глаза. Фиброз стекловидного тела сформировался на 7 глазах (6,1%), достоверно чаще это происходило на глазах с панuveитами ( $p = 0,008$ ). Дистрофия макулярной зоны диагностирована на 7 глазах (6,1%); ее наблюдали при центральных хориоретинитах – на 3 глазах, переднем увеите, периферическом хориоретините, панuveите и увеоневрите. Рубеоз радужки выявлен на 4 глазах (3,5%), из них с кератouveитом – 2, передним увеитом – 1, панuveитом – 1. Лентовидная дистрофия роговицы отмечена на 1 глазу (0,9%) с передним увеитом на фоне ювенильного ревматоидного артрита. Субатрофия глазного яблока III степени вследствие тяжелого хронического воспалительного процесса развилась на 1 глазу с панuveитом.

При анализе причин увеитов суммировали данные результатов комплексного лабораторного и клинико-anamнестического обследований

пациентов. В соответствии с рекомендациями Е.И. Устиновой (2016) [127], роль причинных факторов в этиологии этих заболеваний оценили следующим образом (таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Этиологическая структура эндогенных увеитов

| Возможные причины заболевания                        | Частота встречаемости (всего, глаз) |                            |   |
|--|-------------------------------------|----------------------------|---|
|  | Абс.                                | % от всего количества глаз | % от количества глаз с установленной этиологией |
| I. Инфекционные и инфекционно-аллергические          | 64                                  | 56,1                       | 72,8  |
| 1. Бактериальные:                                    | 45                                  | 39,5                       | 51,1  |
| туберкулезные  | 24                                  | 21,1                       | 27,3  |
| сифилитические                                       | 9                                   | 7,9                        | 10,2  |
| хламидийные  | 6                                   | 5,3                        | 6,8   |
| при фокальной инфекции                               | 6                                   | 5,3                        | 6,8   |
| 2. Вирусные:   | 13                                  | 11,4                       | 14,8  |
| герпетические  | 6                                   | 5,3                        | 6,8   |
| цитомегаловирусные                                   | 6                                   | 5,3                        | 6,8   |
| аденовирусные  | 1                                   | 0,9                        | 1,1   |
| 3. Паразитарные:                                     | 6                                   | 5,3                        | 6,8   |
| токсоплазмозные                                      | 6                                   | 5,3                        | 6,8   |
| II. На фоне системных и синдромных заболеваний       | 24                                  | 21,1                       | 27,3  |
| 1. Анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева) | 11                                  | 9,7                        | 12,5  |
| 2. Ревматоидный артрит                               | 11                                  | 9,7                        | 12,5  |
| 3. Системная красная волчанка                        | 2                                   | 1,8                        | 2,3   |
| Всего  | 88                                  | 77,2                       | 100   |

Как следует из данных, представленных в таблице, этиологию удалось расшифровать у 82 пациентов (76,6%) на 88 глазах (77,2%), что сопоставимо с данными различных авторов [27, 57, 212]. Инфекционные и инфекционно-аллергические причины преобладали (56,1%) случаев, причем бактериальные – в 39,5% случаев, вирусные – в 11,4%, паразитарные – в 5,3%. Среди бактериальных увеитов преобладали туберкулезные, развившиеся на 24 глазах (21,1%), причем первичная локализация туберкулезного процесса разной степени активности в легких была у 10 человек (13 глаз), в глазах – у 11 (11 глаз). Вирусные поражения чаще были связаны с ЦМВ и ВПГ (по 5,3%). В достаточно

высоком проценте случаев (21,1%) установлена связь с системными и синдромными заболеваниями, которые в соответствии с данными литературы могут рассматриваться как триггерные факторы эндогенного увеита [19, 212]. Этиологию воспаления не удалось установить на 26 глазах (22,8%).

Таким образом, исходя из полученных результатов, следует, что при изучении этиологии эндогенных увеитов целесообразно использовать именно такой комплексный диагностический подход с учетом данных клинико-анамнестического и микробиологического обследований.

Далее в сравнительном аспекте изучены клинические особенности пяти групп эндогенных увеитов у пациентов находившихся под нашим наблюдением в зависимости от этиологии воспалительного процесса в глазу.

## **5.2 Клинические особенности эндогенных увеитов в зависимости от этиологии заболевания**

На основании результатов комплексного клинико-лабораторного обследования нами условно по этиологическому признаку были выделены 5 групп эндогенных увеитов. В их числе туберкулезные (24 глаза), вирусные (12 глаз), сифилитические (9 глаз), на фоне анкилозирующего спондилоартрита (болезнь Бехтерева) (11 глаз) и ревматоидного артрита (11 глаз).

В таблице 5.5 представлена клиническая характеристика пациентов с различной этиологией увеитов.

**Таблица 5.5 – Характеристика пациентов с эндогенными увеитами различной этиологии**

| Этиологическая группа                     |      | Пол  |      | Возраст    |               | Глаз |      |
|---|------|------|------|------------|---------------|------|------|
|   |      | м    | ж    | средний    | диапазон, лет | один | оба  |
| Туберкулезные<br>21 человек<br>(24 глаза) | Абс. | 13   | 8    | 50,5 ± 5,4 | 20-73         | 21   | 3    |
|   | %    | 61,9 | 38,1 |            |               | 87,5 | 12,5 |

Продолжение таблицы 5.5

|  |      |      |      |            |       |      |      |
|--|------|------|------|------------|-------|------|------|
| Вирусные<br>12 человек<br>(12 глаз)                                      | Абс. | 9    | 3    | 55,0 ± 7,9 | 36-75 | 12   | 0    |
|  | %    | 75   | 25   |            |       | 100  | 0    |
| На фоне<br>анкилозирующего<br>спондилоартрита<br>11 человек<br>(11 глаз) | Абс. | 8    | 3    | 47,3 ± 6,5 | 30-68 | 11   | 0    |
|  | %    | 72,7 | 27,3 |            |       | 100  | 0    |
| На фоне<br>ревматоидного артрита<br>11 человек<br>(11 глаз)              | Абс. | 2    | 9    | 48,7 ± 7,5 | 21-68 | 11   | 0    |
|  | %    | 18,2 | 81,8 |            |       | 100  | 0    |
| Сифилитические<br>7 человек<br>(9 глаз)                                  | Абс. | 5    | 2    | 36,6 ± 8,8 | 19-53 | 5    | 2    |
|  | %    | 71,4 | 28,6 |            |       | 71,4 | 28,6 |

Как следует из таблицы, во всех группах, кроме увеитов на фоне ревматоидного артрита, преобладали пациенты мужского пола. Представители группы сифилитических увеитов были значительно моложе. Двухсторонние поражения чаще наблюдали при туберкулезной и сифилитической этиологии.

При оценке частоты встречаемости различных клинических форм увеитов в зависимости от этиологии установлено, что передние увеиты являлись ведущей формой при системных поражениях (анкилозирующий спондилоартрит, ревматоидный артрит) и сифилисе, задние – при туберкулезной, а кератоувеиты – при вирусной этиологии.

При анализе характера течения воспалительного процесса в зависимости от этиологии выявлено, что острое течение более характерно для сифилитических заболеваний, рецидивирующее – для увеитов при системных поражениях, вирусной и туберкулезной этиологии, а хроническое – для туберкулезной этиологии. Важно подчеркнуть, что большая часть увеитов имела рецидивирующий и хронический характер течения воспалительного процесса (таблица 5.6), что является неблагоприятным фактором в плане прогноза сохранности зрительных функций.

**Таблица 5.6 – Характер течения воспалительного процесса при эндогенных увеитах различной этиологии**

| Этиологическая группа                                    |      | Характер течения воспаления |                |             |
|--|------|-----------------------------|----------------|-------------|
|  |      | Острый                      | Рецидивирующий | Хронический |
| Туберкулезные<br>24 глаза                                | Абс. | 5                           | 11             | 8           |
|  | %    | 20,8                        | 45,9           | 33,3        |
| Вирусные<br>12 глаз                                      | Абс. | 2                           | 9              | 1           |
|  | %    | 16,7                        | 75             | 8,3         |
| На фоне<br>анкилозирующего<br>спондилоартрита<br>11 глаз | Абс. | 2                           | 9              | 0           |
|  | %    | 18,2                        | 81,8           | 0           |
| На фоне<br>ревматоидного<br>артрита<br>11 глаз           | Абс. | 3                           | 7              | 1           |
|  | %    | 27,3                        | 63,6           | 9,1         |
|  |      |                             |                |             |
| Сифилитические<br>9 глаз                                 | Абс. | 6                           | 2              | 1           |
|  | %    | 66,7                        | 22,2           | 11,1        |

Что касается экссудата, то серозный экссудативный выпот во влаге передней камеры был более характерен для вирусных увеитов, фибринозный – для туберкулезных (таблица 5.7).

**Таблица 5.7 – Характер экссудативного выпота при эндогенных увеитах различной этиологии**

| Этиологическая группа                                   |      | Экссудат |         |                         |
|---|------|----------|---------|-------------------------|
|   |      | серозный | гнойный | фибринозно-пластический |
| Туберкулезные<br>11 глаз                                | Абс. | 2        | 0       | 9                       |
|   | %    | 18,2     | 0       | 81,8                    |
| На фоне<br>ревматоидного артрита<br>11 глаз             | Абс. | 4        | 0       | 7                       |
|   | %    | 36,4     | 0       | 63,6                    |
| Вирусные<br>9 глаз                                      | Абс. | 6        | 0       | 3                       |
|   | %    | 66,7     | 0       | 33,3                    |
| На фоне<br>анкилозирующего<br>спондилоартрита<br>9 глаз | Абс. | 4        | 1       | 4                       |
|   | %    | 45,5     | 9,0     | 45,5                    |
| Сифилитические<br>8 глаз                                | Абс. | 3        | 0       | 5                       |
|   | %    | 37,5     | 0       | 62,5                    |

Анализ частоты развития осложнений выявил, что чаще они развивались на глазах с туберкулезной этиологией увеита – в 95,8% (увеальная катаракта, хориоретинальная дистрофия, макулярный отек, субатрофия глазного яблока, помутнение роговицы), несколько реже при вирусной (помутнение роговицы, рубец радужки) и сифилитической этиологии (увеальная катаракта, стойкие задние синехии) – по 77,8%, еще реже на фоне системных заболеваний: анкилозирующего спондилоартрита (стойкие задние синехии) – в 36,4%, а у больных с ревматоидным артритом (лентовидная дистрофия роговицы, стойкие задние синехии) – в 18,2%. Установлено также, что наибольшее разнообразие и тяжесть осложнений имели место при туберкулезной этиологии процесса.

При сопоставлении данных объективного офтальмологического обследования между группами больных также были выявлены некоторые отличительные особенности клинических проявлений. У пациентов всех групп преобладал смешанный характер инъекции глазного яблока. Изменения роговицы в виде снижения ее чувствительности – в 55,6% и наличия определенного вида инфильтратов («ветка дерева», дисковидный) – в 44,4% выявлены в группе вирусных увеитов. Отложение преципитатов на эндотелии роговицы наблюдали во всех группах, однако, наличие крупных «сальных» выявлено на 3 глазах (12,5%) с передними увеитами туберкулезной этиологии. Изменение глубины передней камеры (измельчение) также отмечали при туберкулезных увеитах (12,5%). Оценка степени активности воспаления по реакции влаги передней камеры и стекловидного тела показала, что наиболее выраженной она была при сифилитических увеитах. При оценке состояния радужки отмечали ступенчатость ее рисунка и отек с одинаковой частотой во всех группах, но при туберкулезных увеитах также наблюдали атрофию стромы в 12,5%. Изменения на глазном дне при задних увеитах любой этиологии не отличались от описанных в литературе случаев. Так при центральных хориоретинитах туберкулезной этиологии наблюдали проминирующие желтоватые очаги в макулярной и парамакулярной зоне и экссудацией в задних отделах СТ. При периферических хориоретинитах туберкулезной этиологии отмечали по ходу сосудов свежие

желтовато-серого цвета очаги, с нечеткими границами, слегка проминирующие, с перифокальным отеком и старые – имеющие четкие границы и выраженную пигментацию по краю. Для сифилитического центрального хориоретинита был характерен отек сетчатки в центральной зоне с кровоизлияниями и выраженная воспалительная реакция СТ.

Определенные отличия были выявлены в общеклинических анализах больных эндогенными увеитами изучаемых этиологических групп. Так при сравнении результатов общего анализа крови выявлено, что изменения воспалительного характера чаще наблюдали у пациентов с увеитами на фоне анкилозирующего спондилоартрита (90,9%), ревматоидного артрита (72,7%) и сифилиса (71,4%). Лейкоцитоз чаще развивался у пациентов на фоне ревматоидного артрита (63,6%) и сифилиса (57,1%). Повышение СРП также было наиболее характерно для пациентов с сифилитическими увеитами (57,1%). Наиболее часто изменения в общем анализе мочи (лейкоцитурия) вновь имели место у пациентов с увеитами сифилитической этиологии (57,1%).

Таким образом, увеиты в Пермском крае развивались чаще у пациентов мужского пола трудоспособного возраста. Преобладал рецидивирующий характер течения заболевания. Иридоциклиты (60,5%) были наиболее частой клинической формой увеитов. Осложнения развились более чем в половине случаев (58,8%). Этиологию заболевания в результате комплексного клинико-лабораторного обследования удалось установить в 77,2% случаев, при этом превалировали инфекционная и инфекционно-аллергическая природа заболевания, которая имела место у 56,1% пациентов (64 глаза).

Сравнительный анализ клинических особенностей в этиологических группах увеитов показал, что развитие двухсторонних поражений в большей мере характерно для заболеваний туберкулезной и сифилитической этиологии. Передние увеиты чаще развивались на фоне системных заболеваний (анкилозирующий спондилоартрит, ревматоидный артрит) и сифилиса, задние – при туберкулезной природе, а кератоувеиты – при вирусной этиологии. Туберкулезные увеиты сопровождалась большим количеством, тяжестью и

сочетанием осложнений. Для увеитов вирусной этиологии характерно снижение чувствительности роговицы и развитие ее помутнений. В то же время сифилитические увеиты протекают с более выраженной реакцией влаги передней камеры и стекловидного тела.

Причиной эндогенных увеитов являются, как правило, инфекционная или системная патология. В этой связи у пациентов с увеитами следовало ожидать наличие выраженного воспалительного процесса. Поэтому представлялось целесообразным изучить уровень традиционных маркеров воспаления, в частности прокальцитонина, в различных биологических субстратах, в том числе и СЖ больных эндогенными увеитами.

### **5.3 Исследование прокальцитонина в слезной жидкости и сыворотке крови у пациентов с эндогенными увеитами**

Белок прокальцитонин, впервые был описан в 1984 году, когда была установлена его молекулярная масса, составившая 14500 Да и определена последовательность 116 аминокислот, входящих в его состав [199]. Первоначально ПКТ пытались использовать как маркер новообразований щитовидной железы. Однако впоследствии обнаружили увеличение его уровня и при опухолях другой локализации, в частности, при мелко-клеточном раке легкого [153]. С начала 90-х годов прошлого века и до сегодняшнего дня ПКТ широко используется для диагностики бактериального сепсиса [100, 101, 247, 257]. Однако, до сих пор остается открытым вопрос о биологической роли этого соединения и его обмене в организме человека [14, 207].

В связи с выше изложенным определенный интерес представляют результаты исследования ПКТ не только в сыворотке крови, но и в других биологических жидкостях человека (экссудаты, моча, ликвор, бронхоальвеолярная жидкость и другие). В литературе имеются немногочисленные данные о результатах таких исследований, при этом в ряде публикаций указывается на наличие собственного клинико-диагностического

значения измерения концентрации ПКТ в биологических жидкостях по сравнению с кровью. Предложено использовать определение этого белка в выпотных жидкостях для дифференциальной диагностики вида экссудатов [78, 157, 207, 247], оценки инфицирования мочевыделительной системы и тяжести мочеточниково-пузырного рефлюкса [34, 78, 157], диагностики воспалительных заболеваний центральной нервной системы [185], поражения легких [204], выявления внутриутробного инфицирования плода при преждевременных родах [197], оценки тяжести периодонтита [149].

Однако в доступной литературе отсутствуют данные о содержании ПКТ в слезной жидкости здоровых людей, а также пациентов с офтальмопатологией, что обуславливает интерес к проведению дальнейших исследований.

Нами проведено сравнительное исследование концентрации ПКТ в СЖ и СК у пациентов с эндогенными увеитами<sup>2</sup>.

Как уже указывалось, концентрацию ПКТ определяли в параллельных образцах сыворотки крови и слезной жидкости у 45 пациентов, в том числе 12 мужчин и 33 женщин в возрасте от 22 до 78 лет.

Обследованные были разделены на три группы. Основную группу составили 16 пациентов (8 мужчин и 8 женщин, средний возраст  $45,3 \pm 12,2$  года) с различными формами увеитов на 16 глазах: преобладали иридоциклиты (10 глаз). Впервые заболевание проявилось на 5 глазах и носило острый характер. Рецидивирующее течение отмечено на 11 глазах; увеиты носили преимущественно острый характер (9). Группу формировали с учетом этиологии заболевания. В нее вошли пациенты с увеитами вирусной природы – 6 человек, с увеитами на фоне системных заболеваний – 5 пациентов (анкилозирующей спондилоартрит, ревматоидный артрит), с туберкулезными увеитами – 5 человек.

Группу сравнения составили 14 пациентов (2-е мужчин и 12 женщин, средний возраст  $63,2 \pm 13,1$  года) с различными невоспалительными

---

<sup>2</sup> Выражаем глубокую благодарность д.м.н., доц. кафедры клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е. А. Вагнера МЗ РФ Соснину Д.Ю. за практическую помощь при исследованиях прокальцитонина.

заболеваниями органа зрения на 14 глазах (в основном осложненная близорукость высокой степени и начальная возрастная катаракта).

В контрольную группу вошли 15 условно здоровых лиц (2-е мужчин и 13 женщин, средний возраст  $25,3 \pm 3,0$  года) без какой-либо глазной патологии.

У всех обследованных в сыворотке крови обнаружена низкая концентрация ПКТ, средняя величина значения не превышала 0,035 нг/мл. Медианы концентрации ПКТ в сыворотке крови для контрольной, основной и группы сравнения составили соответственно 0,026 нг/мл; 0,019 нг/мл и 0,019 нг/мл (рисунок 5.1). При использовании Н-критерия Краскела-Уоллис различий между группами не выявлено (значение теста Н (2, n = 45) составило 4,88; p = 0,0872).

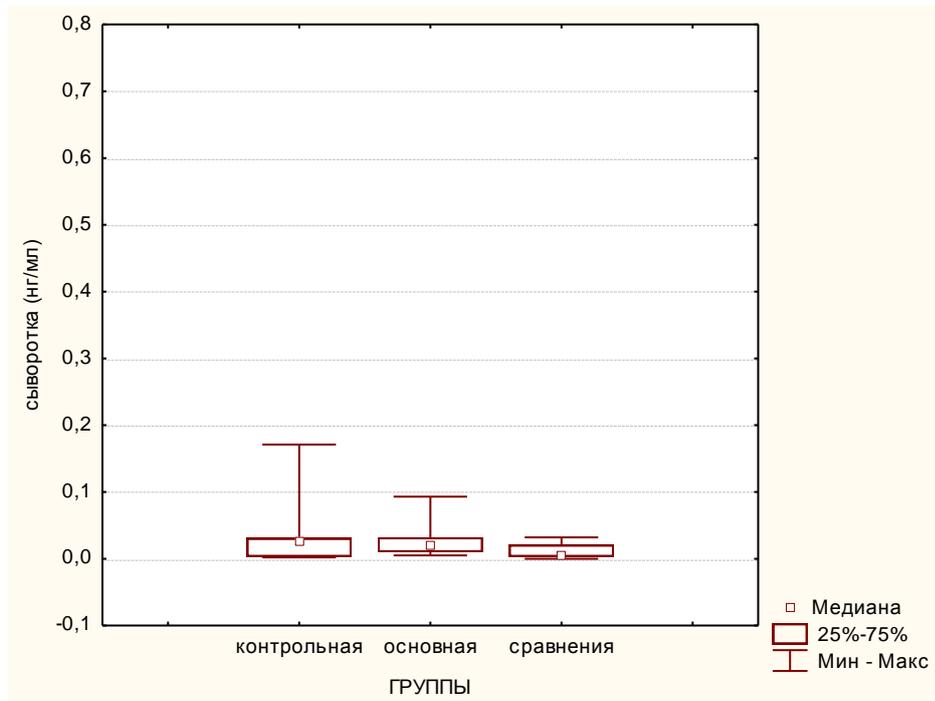


Рисунок 5.1 – Концентрация прокальцитонина в сыворотке крови (нг/мл).

В СЖ концентрация ПКТ была выше, чем в СК. Медиана концентрации этого белка в СЖ на порядок превосходила его уровень в СК, а различия в содержании ПКТ между СЖ и СК, рассчитанные на основе критерия Вилкоксона, были высоко достоверны во всех трех группах: для контрольной p = 0,000982, для основной p = 0,000531, для группы сравнения p = 0,0022.

При сравнительной оценке концентрации ПКТ в основной и контрольной группах различий не отмечено, в то же время в группе сравнения выявлен достоверно более низкий уровень изучаемого белка (рисунок 5.2). Н-критерий Краскела-Уоллиса составил 16,75 ( $p = 0,0002$ ). Возможно, сниженный уровень ПКТ в группе сравнения связан с тем, что в нее входили пациенты преимущественно женского пола (85,7%) старшей возрастной группы (медиана возраста 66,0). Поскольку на состав СЖ может влиять гормональный дисбаланс, формирующийся у женщин в постклимактерическом периоде [12].

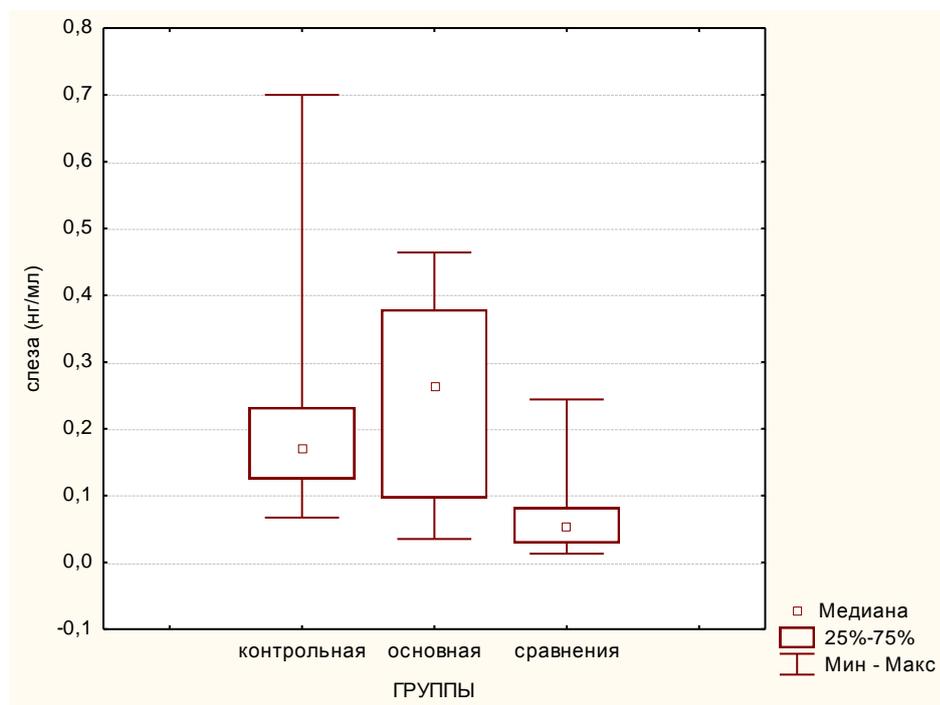


Рисунок 5.2 – Концентрация прокальцитонина в слезной жидкости (нг/мл).

В доступной литературе данные о содержании ПКТ в биологической жидкости, превышающем его уровень в СК, обнаружены в слюне и моче [34, 78, 207]. Так, по данным, полученным Bassim S. W. et al., 2008, концентрация ПКТ в слюне в норме и при развитии периодонтита превышает его уровень в сыворотке крови почти в 2 раза [149]. Еще большие различия в содержании ПКТ обнаружены для мочи, где уровень этого белка в сотни раз превышал его сывороточный уровень [34, 78, 207]. В то же время в большинстве публикаций, посвященных сравнительному исследованию его концентрации в сыворотке

крови и биологических жидкостях, уровень ПКТ в сыворотке крови превосходил его содержание в биологической жидкости. Так, в бронхоальвеолярной жидкости ПКТ отсутствует [157], либо определяется в низких концентрациях [204]. Более низкие концентрации ПКТ в сравнении с сывороткой крови обнаружены в ликворе, в синовиальной жидкости, а также в экссудатах различной локализации и этиологии.

Различное содержание ПКТ в биологических жидкостях может быть обусловлено особенностями их образования. Так, концентрация компонентов в выпотных жидкостях (транссудатах, экссудатах), являющихся результатом экссудации компонентов крови в серозные полости, в основном определяется их содержанием в плазме крови и проницаемостью тканевых гистогематических барьеров. Поэтому для таких жидкостей концентрация ПКТ хорошо коррелирует с его содержанием в сыворотке крови, но всегда ниже. Так, в работе Wang C. Y. et al., 2011 коэффициент корреляции Спирмена между содержанием ПКТ в плевральном выпоте и в сыворотке крови составил 0,967 ( $p < 0,001$ ) [248].

В жидкостях, являющихся продуктом секреции желез, содержание ПКТ практически не зависит от его содержания в плазме крови, а определяется внешнесекреторными особенностями органа. В этих жидкостях отмечено большее разнообразие в содержании ПКТ. Так в бронхоальвеолярной жидкости ПКТ отсутствует или обнаруживается в крайне низких концентрациях. В слюне, наоборот, по данным Bassim C. W. et al., 2008, концентрация ПКТ в норме и при развитии периодонтита превышает его уровень в сыворотке крови почти в 2 раза [149]. Корреляция между содержанием ПКТ в сыворотке крови и в этих жидкостях практически отсутствует. В наших наблюдениях также не выявлено корреляции. При сравнительной оценке показателей концентрации ПКТ в СЖ и СК не обнаружено прямолинейной корреляционной зависимости. Коэффициент корреляции Спирмена для всего массива данных составил 0,198, а внутри групп (контрольной, основной и группы сравнения) соответственно 0,0099; -0,0518 и -0,0145.

Полученные данные позволяют высказать предположение о том, что, возможно, слезопродуцирующий аппарат (слезная железа и добавочные слезные железы конъюнктивы) активно продуцируют ПКТ, поскольку достоверно более высокое содержание этого белка в слезе нельзя объяснить его проникновением из сыворотки крови. Повышенное содержание ПКТ в слезной жидкости может свидетельствовать о других, неизученных к настоящему времени, функциях этого белка в данной биологической жидкости по сравнению с сывороткой крови.

Таким образом, установлено, что ПКТ обнаруживается в СЖ здоровых людей. Его концентрация достоверно превышает содержание этого белка в СК ( $p < 0,001$ ). Развитие увеитов не сопровождается достоверными изменениями концентрации ПКТ ни в СК ( $p > 0,01$ ), ни в СЖ ( $p > 0,01$ ). Прямой корреляционной зависимости между содержанием ПКТ в СК и СЖ пациентов во всех группах не выявлено (0,0099; -0,0518 и -0,0145). Следовательно, этот маркер не может служить показателем воспаления при увеитах.

В последующем, учитывая сложность этиологической диагностики эндогенных увеитов, для расшифровки возможной причины заболевания и подтверждения полученных нами данных, была использована математическая модель.

#### **5.4. Разработка программного комплекса для определения этиологии эндогенных увеитов**

Вопросы диагностики в медицинской практике имеют главенствующее значение. Правильный и вовремя поставленный диагноз позволяет назначить соответствующее лечение, что, в свою очередь, повышает вероятность быстрого выздоровления пациента. В настоящее время уже объективно установлено, что в сложных случаях, когда необходимо учитывать множество взаимосвязанных факторов, математика существенно облегчает диагностику. Математические основы диагностики и прогнозирования, а также выбора в медицине включают математические логику и статистику, алгебру и соответствующий

структуралистский подход к построению и исследованию математических моделей, распознавание образов, построение имитационных моделей нейронных сетей, методы математического анализа и систем дифференциальных уравнений. При постановке диагноза врач использует не только свои знания, но также интуицию. В этой связи для решения медицинских задач математики применяют «человеческий» алгоритм обработки информации. Использование математического моделирования в медицине никак не умаляет роли врача, а наоборот расширяют его возможности и представляют собой вспомогательный инструментарий.

Этиологическая диагностика увеитов является актуальной и сложной задачей практической офтальмологии. Неоспоримо, что для уменьшения количества неблагоприятных исходов и успешного лечения пациентов необходимо основываться на этиопатогенетическом подходе.

В настоящее время имеются 2 варианта подхода к определению причины возникновения увеита. Первый из них основан на статистическом методе и рассматривает лишь наличие связи между определенными результатами анализов или обследования пациента и причиной возникновения увеита. Вторым подходом этиологической диагностики основывается на попытке установления связи между присутствием определенных иммуногенетических маркеров заболеваний и причиной возникновения увеита. Следует отметить, что они не позволяют, в достаточной мере, описать связь между причиной возникновения увеита и результатами обследований, проведенных пациенту.

В этой связи были проведены исследования, направленные на более детальный анализ причин возникновения различных типов увеита<sup>3</sup>. Предлагаемый вариант базируется на применении элементов теории нечетких множеств, в частности, использовании нечеткого условного предложения и составного правила выбора [178, 179, 254, 255]. Основная идея предлагаемого подхода

---

<sup>3</sup> Выражаем глубокую благодарность д.ф.-м.н., проф., зав. кафедрой вычислительной математики, механики и биомеханики ФГБОУ ВО ПНИПУ Гитману М.Б. и магистранту Бояршинову Д.А. за разработку компьютерного программного комплекса.

заключается в построении нечеткого отношения между результатами тестирования пациента и соответствующими этому набору результатов причинами возникновения увеита. Преимуществом применения теории нечетких множеств является возможность построения связи, которую достаточно сложно описать аналитически с приемлемой точностью.

В исследование были включены 76 пациентов с эндогенными увеитами на 82 глазах, из них 51,4% мужчин и 48,6% женщин в возрасте от 19 до 75 лет (средний  $45,2 \pm 2,8$  лет). Всем больным было выполнено комплексное офтальмологическое и микробиологическое обследование, на основании которого установлена возможная причина заболевания.

#### **5.4.1 Математическая постановка задачи**

Результаты комплексного офтальмологического и лабораторного обследования для каждого пациента представляют собой набор из  $k$  переменных (входящие параметры), а количество причин, вызывающих заболевание (увеит) обозначим  $r$  (выходные параметры). Отметим, что чаще всего выходной параметр только один ( $r=1$ ) и он является причиной заболевания, но, в общем случае, методика подходит для нескольких выходных параметров. Другими словами, причин возникновения того или иного типа увеита может быть и несколько.

Еще раз обратим внимание на то, что все переменные, как входные, так и выходные, являются нечеткими числами [254, 255], т.е. каждая переменная представляет собой пару – четкое значение и степени принадлежности этого значения тому понятию, которое оно собой формализует. Значение степени принадлежности каждого элемента строится на основе известных статистических данных.

Для нахождения нечеткого отношения между результатами тестирования пациента и, соответствующих этому набору результатов, причинами возникновения увеита  $F$  построим соответствующие нечеткие отношения  $S^i$  [254, 255].

Будем считать, что количество пациентов, для которых известны результаты тестирования, и причина возникновения увеита, равно  $l$ . Тогда

$$S^i = A^i \times B^i, i=1, \dots, l, \quad (1)$$

где  $A^i$  – специальное нечеткое множество, содержащее результаты тестирования для  $i$ -го пациента;  $B^i$  – специальное нечеткое множество, содержащее выходные параметры, а именно причину возникновения увеита для  $i$ -го пациента;  $\times$  – знак декартова произведения нечетких множеств [178, 179].

Отметим, что (1) определяет собой нечеткое отношение, которое представимо в виде матрицы [178, 179], где  $mn$ -й член этой матрицы  $\mu_{mn}$ , определенный для элемента  $(a_m, b_n)$ , определяется правилами векторного произведения для нечетких множеств [254];  $m=1, \dots, d$ ;  $n=1, \dots, w$ .

В работах [178, 179] указано, что в отличие от обычных нечетких множеств, специальные нечеткие множества могут состоять из элементов различной физической природы с разными размерностями.

Общее количество пар элементов в нечетком множестве  $A^i$  равно значению  $d$ , а общее количество пар элементов в нечетком множестве  $B^i$  равно значению  $w$ , которые определяются следующим образом:

$$d = \sum_{i=1}^k p_i ; w = \sum_{i=1}^r t_i , \quad (2)$$

где  $p$  и  $t$  количества возможных значений  $i$ -го параметра.

Таким образом, для каждого  $i$ -го пациента ( $i=1, \dots, l$ ) определено отношение связи  $S^i$  между специальными нечеткими множествами  $A^i$  и  $B^i$ . Связь между произвольным (тестируемым) множеством  $A^t$ , описывающим результаты тестирования пациента, и индуцируемым им множеством  $B^t$ , описывающим выходные параметры пациента, которые в данном случае являются причиной возникновения увеита, можно определить следующим образом:

$$F = S = \bigcup_{i=1}^l S^i , \quad (3)$$

При этом индуцируемое множество  $B^t$  определится соотношением:

$$B^t = A^t \circ F, \quad (4)$$

где "o" – знак максиминного произведения (максиминное произведение определяется как обычное произведение матриц [179], где вместо операции умножения вводится min, а вместо операции сложения – max).

Таким образом, можно определить оператор  $F$ , позволяющий по известному набору результатов тестирования пациента получать причину возникновения увеита у пациента.

#### **5.4.2 Методика определения причины возникновения эндогенного увеита по результатам обследования пациента**

На основании результатов комплексного офтальмологического и микробиологического обследования были отобраны 117 показателей. Для упрощения восприятия они были поделены на группы (таблица 5.8).

Основными причинными факторами увеитов у рассматриваемых пациентов были системные (ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, системная красная волчанка) и инфекционные заболевания (герпес, токсоплазмоз, хламидиоз, сифилис, туберкулез, синусит).

Общее число обследуемых пациентов составляло 70 человек, данные 65 из которых были использованы для определения связи между результатами тестирования пациента и причиной возникновения увеита, а 5 были отобраны для проверки получаемой точности определения причин возникновения увеита.

**Таблица 5.8 – Данные обследования пациентов с эндогенными увеитами, использованные для определения функции принадлежности**

| Наименование группы | Показатели  |
|---------------------|---|
| Общие данные        | Возраст, пол, больной глаз, тубконтакт, диагноз при поступлении, тип течения заболевания, острота воспаления, течение по классификации SUN, наличие провоцирующего фактора.   |
| Осложнения          | Катаракта, глаукома, рубеоз, задние синехии, зарращение зрачка, помутнение роговицы, фиброз стекловидного тела, отек макулы, макулярная дистрофия, периферическая витреохориоретинальная дистрофия, субатрофия глазного яблока. |

## Продолжение таблицы 5.8

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| Сопутствующие заболевания        | <p>ЛОР-органов: хронический ринит, хронический риносинусит, хронический тонзиллит, отит.</p> <p>Системные: ревматоидный полиартрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит, ювенильный ревматоидный артрит.</p> <p>Мочеполовой системы: хронический пиелонефрит.</p> <p>Полости рта: хронический парадонтит, кариес.</p> <p>Инфекционные: сифилис, токсоплазмоз, туберкулез, герпес, хламидиоз.</p>  |
| Данные объективного обследования | <p>Роговица: прозрачность, десцеметит, инфильтрат, отек, старое помутнение, эрозия, язва, эпителиопатия, локализация помутнения, васкуляризация, чувствительность.</p> <p>Преципитаты: размер, цвет, расположение, количество.</p> <p>Передняя камера: прозрачность влаги.</p> <p>Синехии: наличие, вид.</p> <p>Радужка: норма, атрофичность, раздрация, рубец, отек.</p> <p>Цилиарное тело: болезненность.</p> <p>Хрусталик: экссудат на передней капсуле хрусталика, катаракта, артификация.</p> <p>Общие для глаза: внутриглазное давление, острота зрения, острота зрения с коррекцией.</p> <p>Стекловидное тело: клеточная реакция.</p> <p>Диск зрительного нерва: цвет, границы.</p> <p>Макула: норма, отек, геморрагии, воспалительный очаг.</p> <p>Периферия сетчатки: норма, экссудат, воспалительный очаг, отек.</p> <p>Очаговые изменения: активность, цвет, границы, расположение, отек, экссудат, геморрагии, проминенция.</p> |
| Лабораторные исследования        | <p>Общий анализ крови: скорость оседания эритроцитов, лейкоциты, эритроциты, гемоглобин.</p> <p>Биохимический анализ крови: С-реактивный белок, фибриноген.</p> <p>Общий анализ мочи: белок, слизь.</p> <p>Ревматоидный фактор.</p> <p>Реакция Вассермана.</p> <p>Выявление <i>Ig M</i> к цитомегаловирусу, хламидиям.</p> <p>Выявление <i>Ig G</i> к вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу, хламидиям, токсоплазмам.</p> <p>Авидность <i>Ig G</i> к цитомегаловирусу, токсоплазмам.</p> <p>Сероконверсия.</p> <p>Бактериологическое исследование слезной жидкости: рост микрофлоры, наличие <i>S. aureus</i>, бактерионосительство</p>   |

Для проверки точности решения в произвольном порядке были выбраны пациенты под номерами: 14, 20, 33, 44, 56.

Для возможности записи всех полученных результатов обследования в качестве числовых значений с целью дальнейшей компьютерной обработки в модель была введена численная классификация. Например, при рассмотрении пола 1 – соответствует мужской пол, а 2 – женский.

Часть результатов обследования некоторых пациентов и причины возникновения у них увеита в качестве примера записаны в таблице 5.9 в виде нечетких множеств, где первое число является результатом обследования, а второе значением соответствующей функции принадлежности.

Таблица 5.9 – Результаты определения функции принадлежности нечеткого множества (для первых четырех пациентов)

| № п/п | ... | Контакт с больным туберкулезом | Клиническая форма увеита | Низкоавидные Ig G к HSV I, II типов | Наличие <i>S. aureus</i> в СЖ | ... |
|-------|-----|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-----|
| 1     | ... | 0/0                            | 6/0,9                    | 1/1                                 | 0/0                           | ... |
| 2     | ... | 0/0                            | 1/0,3                    | 0/0                                 | 1/1                           | ... |
| 3     | ... | 1/1                            | 3/1                      | 0/0                                 | 0/0                           | ... |
| 4     | ... | 0/0                            | 4/0                      | 0/0                                 | 0/0                           | ... |
| ...   | ... | ...                            | ...                      | ...                                 | ...                           | ... |

В качестве примера продемонстрируем вид нечетких множеств  $A^1$  и  $B^1$ , причем  $A^1$  будет записано сокращенно (из-за своей большой длины):

$$A^1 = \left( \frac{0}{20}, \frac{0}{40}, \frac{0,3}{60}, \frac{0}{80}, \frac{0}{1}, \frac{0,1}{2}, \frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{4}, \frac{0}{5}, \frac{0,5}{6}, \dots \right), B^1 = \left( \frac{1}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{4}, \frac{0}{5}, \frac{0}{6}, \frac{0}{7}, \frac{0}{8}, \frac{0}{9} \right).$$

Отметим, что нечеткие отношения  $S^i$ ,  $i=1, \dots, 65$  для нашего примера представляют собой матрицы размерами  $327 \times 9$ .

Ввиду большого количества рассматриваемых тестов и пациентов задача имеет большое количество входных данных и требует достаточно больших вычислений. Для решения этой проблемы был разработан программный комплекс на языке C++, позволяющий определить причины возникновения увеита на основе описанной выше методики.

Объединяя нечеткие отношения  $S^i$ ,  $i=1, \dots, 65$  по формуле (3), получим нечеткое отношение (матрицу) связи между произвольным (тестируемым) множеством  $A^{mest}$ , описывающим результаты тестирования пациента, и индуцируемым им множеством  $B^{mest}$ , описывающим причину возникновения увеита. При этом индуцируемое множество  $B^{mest}$  (искомые характеристики) определится по соотношению (4).

Результаты вычислений для отобранных для проверки точности определения причин возникновения увеита у пациентов в виде специальных нечетких множеств занесены в таблицу 5.10.

Для более наглядного представления результатов предлагается ввести невязку  $\delta$ , которая будет учитывать, что наиболее важно значение полученной функции принадлежности для причины, которая является предполагаемой. Таким образом, предлагается невязка  $\delta$ , которая представляет собой обычную норму Чебышева [56].

Таблица 5.10 – **Результаты вычисления причины возникновения увеита** (для пяти произвольно выбранных пациентов)

| № пациентов | Предполагаемая причина возникновения увеита   | Вычисленная причина возникновения увеита  | Невязка $\delta$ |
|-------------|---|---|------------------|
| 14          | $(\frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{1}{4}, \frac{0}{5}, \frac{0}{6}, \frac{0}{7}, \frac{0}{8}, \frac{0}{9})$               | $(\frac{0,5}{1}, \frac{0,5}{2}, \frac{0,4}{3}, \frac{0,3}{4}, \frac{0,7}{5}, \frac{0,3}{6}, \frac{0,6}{7}, \frac{0,7}{8}, \frac{0}{9})$             | 0,7              |
| 20          | $(\frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{4}, \frac{0}{5}, \frac{0}{6}, \frac{0}{7}, \frac{0}{8}, \frac{1}{9}, \frac{0}{10})$ | $(\frac{0,5}{1}, \frac{0,3}{2}, \frac{0,3}{3}, \frac{0,3}{4}, \frac{0,5}{5}, \frac{0,5}{6}, \frac{0,5}{7}, \frac{1}{8}, \frac{0}{9}, \frac{0}{10})$ | 0,05             |
| 33          | $(\frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{4}, \frac{0}{5}, \frac{1}{6}, \frac{0}{7}, \frac{0}{8}, \frac{0}{9}, \frac{0}{10})$ | $(\frac{0,5}{1}, \frac{0,3}{2}, \frac{0,3}{3}, \frac{0,3}{4}, \frac{0,5}{5}, \frac{1}{6}, \frac{0,5}{7}, \frac{0,5}{8}, \frac{0}{9}, \frac{0}{10})$ | 0,05             |
| 44          | $(\frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{4}, \frac{1}{5}, \frac{0}{6}, \frac{0}{7}, \frac{0}{8}, \frac{0}{9}, \frac{0}{10})$ | $(\frac{0,5}{1}, \frac{0,5}{2}, \frac{1}{3}, \frac{0}{4}, \frac{1}{5}, \frac{0,4}{6}, \frac{0,8}{7}, \frac{0,5}{8}, \frac{0}{9}, \frac{0}{10})$     | 0,1              |
| 56          | $(\frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{4}, \frac{1}{5}, \frac{0}{6}, \frac{0}{7}, \frac{0}{8}, \frac{0}{9}, \frac{0}{10})$ | $(\frac{0,4}{1}, \frac{0,5}{2}, \frac{1}{3}, \frac{0}{4}, \frac{1}{5}, \frac{0,4}{6}, \frac{0,8}{7}, \frac{0,5}{8}, \frac{0}{9}, \frac{0}{10})$     | 0,1              |

Результаты, приведенные выше, были получены при рассмотрении группы пациентов с односторонним увеитом. Следует отметить, что достаточно распространенными являются двухсторонние поражения. При этом, возможны редкие случаи, когда причины воспаления для каждого глаза могут быть различными. Случаи, когда этиология увеита одинакова для обоих глаз, могут быть рассмотрены для верификации построенной модели. Для этого первый и второй глаз пациента относят к первой и второй группе, а далее определяют причину возникновения увеита для первого глаза, рассматривая лишь первую группу, а причину возникновения увеита второго глаза, рассматривая вторую группу. Сравнивая полученные результаты, ожидаем схожие результаты для

первой и второй группы. Такая методика применялась для 6 пациентов. В этом случае для определения возникновения причины возникновения увеита первого глаза  $i$ -го пациента рассматривались первые глаза остальных 5 пациентов, то же самое было проведено для второго глаза каждого из 6 пациентов. Результаты расчетов приведены в таблице 5.11.

**Таблица 5.11 – Результаты вычисления причины эндогенного увеита для пациентов с двусторонним процессом**

| № п/п | № заданной причины | Вычисленная причина увеита в виде нечеткого множества (первый глаз)   | $\delta$ | Вычисленная причина увеита в виде нечеткого множества (второй глаз)   | $\delta$ |
|-------|--------------------|---|----------|---|----------|
| 71    | 6                  | $(\frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{4}, \frac{0,7}{5}, \frac{1}{6}, \frac{0}{7}, \frac{0}{8}, \frac{0,7}{9})$   | 0,07     | $(\frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{4}, \frac{0,7}{5}, \frac{1}{6}, \frac{0}{7}, \frac{0}{8}, \frac{0,7}{9})$   | 0,07     |
| 72    | 6                  | $(\frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{4}, \frac{0,7}{5}, \frac{1}{6}, \frac{0}{7}, \frac{0}{8}, \frac{0,8}{9})$   | 0,08     | $(\frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{4}, \frac{0,7}{5}, \frac{1}{6}, \frac{0}{7}, \frac{0}{8}, \frac{0,8}{9})$   | 0,08     |
| 73    | 5                  | $(\frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{4}, \frac{1}{5}, \frac{0,7}{6}, \frac{0}{7}, \frac{0}{8}, \frac{0,7}{9})$   | 0,07     | $(\frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{4}, \frac{0,7}{5}, \frac{0,7}{6}, \frac{0}{7}, \frac{0}{8}, \frac{0,7}{9})$ | 0,3      |
| 74    | 5                  | $(\frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{4}, \frac{1}{5}, \frac{0,7}{6}, \frac{0}{7}, \frac{0}{8}, \frac{0,7}{9})$   | 0,07     | $(\frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{4}, \frac{0,8}{5}, \frac{0,7}{6}, \frac{0}{7}, \frac{0}{8}, \frac{0,7}{9})$ | 0,2      |
| 75    | 5                  | $(\frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{4}, \frac{0,8}{5}, \frac{0,7}{6}, \frac{0}{7}, \frac{0}{8}, \frac{0,7}{9})$ | 0,2      | $(\frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{4}, \frac{0,8}{5}, \frac{0,7}{6}, \frac{0}{7}, \frac{0}{8}, \frac{0,7}{9})$ | 0,2      |
| 76    | 9                  | $(\frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{4}, \frac{0,7}{5}, \frac{0,8}{6}, \frac{0}{7}, \frac{0}{8}, \frac{0}{9})$   | 1        | $(\frac{0}{1}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{4}, \frac{0,7}{5}, \frac{0,8}{6}, \frac{0}{7}, \frac{0}{8}, \frac{0}{9})$   | 1        |

Анализ полученных результатов приведен отдельно для пациентов с односторонним и двусторонним увеитом.

В настоящее время в подавляющем числе работ, посвященных данной теме, выделяется лишь одна причина возникновения увеита. Однако мы предполагаем, что возможны случаи, когда увеит является следствием влияния нескольких причинных факторов, что может ощутимо усложнять процесс определения причин его возникновения. Полученные результаты, представленные в табл. 5.18, можно условно разделить на три группы. Первую группу составляют пациенты под номерами 20 и 33, у которых наибольшее значение функции принадлежности полученного нечеткого множества имеет такой же номер причины, как и у реальной, что свидетельствует о достаточно точном решении. Вторую группу

составляют пациенты под номерами 44 и 56. В этих случаях наибольшее значение функции принадлежности принимается не только у предполагаемой причины, но и еще одной. Отсюда, вероятно, существуют две причины возникновения увеита, что является достаточно правдоподобным, учитывая общее их количество. В третью группу входит пациент под номером 14. Максимальное значение степени принадлежности выявлено не у имеющейся причины, что указывает на необходимость дальнейшего исследования, что может быть связано с недостаточным количеством пациентов, необходимых для определения причины появления увеита.

Следует также отметить, что при анализе результатов на основе не полных представлений полученных причин возникновения увеита в виде нечетких множеств, а в виде вычисленной невязки, получены аналогичные данные. Как видно из таблицы, наиболее точное решение, соответствующее наименьшему значению невязки, равно 0,05, получено для пациентов под номерами 20 и 33. Менее точное решение получено для номеров 44 и 56, невязка вычисления причины возникновения увеита равна 0,1. Наименьшая точность вычисления причины возникновения увеита у пациента под номером 14. Из приведенного анализа можно заключить, что вид вычисления невязки выбран верно.

Приведем результаты анализа причин появления увеита для пациентов с двусторонним поражением. Как видно из табл. 5.19, результаты нахождения причины возникновения увеита для различных глаз схожи, особенно учитывая незначительное количество рассмотренных пациентов. Следует, однако, отметить, что погрешность вычисления причины возникновения увеита для 76 пациента велика из-за того, что для построения матрицы связи в данном случае используются остальные 6 пациентов, причины возникновения увеита которых отличны. Этот результат не позволяет качественно определить связь между результатами тестов и данной причиной возникновения увеита. Вместе с тем, такой подход нам представляется перспективным.

Задачей следующего этапа исследования было сокращение количества вводимых в программу параметров пациента. Нам удалось выделить 30 наиболее

информативных показателей обследования, таких как контакт с больным туберкулезом, положительные результаты серологического и бактериологического обследований, низкая avidность антител, сероконверсия, наличие определенных сопутствующих заболеваний (системные, полости рта, лор-органов), развитие различных осложнений (катаракта, глаукома, отек макулы, дистрофии сетчатки) и др. Это позволило существенно оптимизировать компьютерную программу для практического применения.

В подавляющем большинстве случаев использование программного комплекса позволило подтвердить правильность определения этиологии эндогенных увеитов у обследованных пациентов. Более того, в соответствии с этой моделью были определены и основные отличия клинических проявлений заболевания у больных различными этиологическими группами. Следовательно, разработанная модель может быть использована как новый способ интерпретации результатов комплексного обследования пациентов для определения этиологии эндогенных увеитов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеиты относятся к наиболее сложным и тяжелым воспалительным заболеваниям органа зрения. Вопросы этиологической диагностики, лечения и предупреждения эндогенных увеитов по-прежнему далеки от своего решения.

Увеиты распространены в популяции и регистрируются в различных странах, при этом показатели заболеваемости в разных регионах широко варьируют. В Российской Федерации в 1970–1980 гг. заболеваемость увеитами составила 30-50 на 100 тыс. населения [35]. В последующие годы в отечественной литературе имеются лишь единичные публикации о результатах исследований, выполненных в регионах [27]. По существу, они ограничиваются данными по Омской области и Башкирии. Так, заболеваемость увеитами на территории Омской области в 1995-2004 гг. составила в среднем 67,1 на 100 тыс. населения [120].

В общей структуре офтальмопатологии удельный вес увеитов составляет от 5 до 30% [109, 142]. Увеиты развиваются у людей любого возраста, но наиболее часто они встречаются у лиц молодых и трудоспособных (20-50 лет), что определяет социальную и экономическую значимость патологии [49, 209].

Хронический рецидивирующий характер воспалительного процесса обуславливает появление серьезных осложнений практически у половины пациентов (вторичная глаукома, осложненная катаракта, фиброзы стекловидного тела, отслойка сетчатки, кистозный макулярный отек и др.) [26, 28, 208, 226]. В 35% случаев осложнения приводят к развитию слепоты и инвалидности по зрению [49, 67] и, как следствие, к снижению качества жизни и социальной дезадаптации пациентов [246]. В развитых странах увеиты и их последствия являются пятой по распространенности причиной потери зрения и составляют около 10–15% случаев полной слепоты и до 20% слабовидения [169, 241]. В РФ в силу различных причин актуальные структурированные данные об удельном весе увеитов в структуре инвалидности отсутствуют [27].

Нами на основании официальных статистических материалов и годовых отчетов лечебно-профилактических учреждений Пермского края проанализирована многолетняя динамика (с 2003 по 2017 гг.) уровня заболеваемости увеитами в Пермском крае. Установлено, что показатели уровня заболеваемости как общей, так и первичной за период наблюдения варьировали, но тренд динамики характеризовался тенденцией к повышению со среднегодовым темпом прироста общей заболеваемости +1,1%, первичной +1,3%. В целом рост показателя общей заболеваемости составил – 16,7% (с 1,2 до 1,4‰), а первичной – 20% (с 0,5 до 0,6‰). Следует отметить, что рост первичной заболеваемости увеитами происходил более быстрым темпом, чем таковой по классу болезней органа зрения в целом, что свидетельствует о негативных тенденциях в отношении динамики уровня заболеваемости увеитами в регионе.

Важным этапом «борьбы» с эндогенными увеитами, снижением уровня заболеваемости является определение этиологии заболевания, однако, несмотря на многолетнюю историю изучения этой патологии, наличие широкого спектра современных методов клинической и лабораторной диагностики, решение этой задачи представляет большие трудности, как следствие, у 30 – 40% пациентов причину заболевания так и не удается установить [36, 182, 189, 212]. В таких случаях обычно ставится диагноз идиопатического увеита [182, 212].

С целью выявления доли увеитов неустановленной этиологии в Пермском крае проведен ретроспективный анализ историй болезни 947 взрослых пациентов (1002 глаза), проходивших лечение по поводу увеитов в трех офтальмологических отделениях ПККБ, за 13 лет (2005 – 2017 гг.). Анализ выявил высокую долю увеитов неустановленной этиологии (в среднем  $52,2 \pm 9,1\%$ ) в течение всего периода наблюдения, а также рост доли таких увеитов в последние годы (увеличение на 25,3%). Эта неблагоприятная тенденция свидетельствует о необходимости выполнения развернутого лабораторного обследования всем пациентам с данной патологией, а также поиска путей совершенствования этиологической расшифровки для выбора своевременной адекватной

этиопатогенетической терапии, что будет способствовать повышению эффективности лечения больных с увеитами.

Ряд пациентов с эндогенными увеитами (с длительно неустановленным этиологическим диагнозом, тяжелым течением воспаления) для диагностики и лечения направляется в специализированные противотуберкулезные диспансеры и НИИ федерального значения. Учитывая актуальность и значимость этой проблемы мы проанализировали многолетнюю динамику заболеваемости туберкулезом глаз в Пермском крае. Анализ заболеваемости туберкулезом глаз в Пермском крае в 2003 – 2017 гг. выявил общую тенденцию к ее снижению (среднегодовой темп прироста – 4,6%), что представляется логичным и отражает эпидемиологическую обстановку по туберкулезу в целом. Вместе с тем, цифровые значения показателя заболеваемости туберкулезом глаз в 2017 г. существенно выше, чем в начале срока наблюдения – в 2003 г. При этом показатели уровня заболеваемости в годы наблюдения колебались в широких пределах от 0,4 в 2005 г. до  $0,14^{0}/_{0000}$  в 2013 г., 2016 г.

Общепризнано, что для туберкулеза органа зрения характерно преимущественное поражение сосудистой оболочки глаза [128]. В этой связи для оценки доли увеитов среди офтальмопатологии туберкулезной этиологии выполнен ретроспективный анализ годовых отчетов о работе специализированного отделения №7 для больных глазным, урогенитальным и костно-суставным туберкулезом ГБУЗ ПК «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр» за 10 лет (2008-2017 гг.). Установлено, что увеиты за период наблюдения являлись ведущей клинической формой туберкулезного поражения органа зрения, их доля была стабильно высокой (в среднем  $95,4 \pm 0,7\%$ ).

Таким образом, линия тренда динамики общей и первичной заболеваемости увеитами, в том числе и туберкулезной этиологии, свидетельствует о возрастании роли этой офтальмопатологии в общей заболеваемости органа зрения. При этом доля эндогенных увеитов невыясненной этиологии остается стабильно высокой. Отсутствие данных в отношении возможной причины заболевания существенно

осложняет не только выявление этой патологии, но и проведение этиопатогенетической терапии, что в свою очередь отражается на эффективности лечения увеитов.

С целью этиологической диагностики эндогенных увеитов проведено комплексное микробиологическое обследование 107 пациентов (114 глаз) с использованием неинвазивных методов: бактериологических, серологических и молекулярно-генетических. Такой комплексный подход с применением различных методов микробиологического анализа позволил с одной стороны максимально полно определить этиологию заболевания, с другой – оценить их целесообразность и эффективность при определении этиологии увеитов.

Исследуемым материалом для бактериологического исследования служили слезная жидкость (114 проб), а также мазок из полости носа и зева (по 42 образца). Выявлено инфицирование 25 проб СЖ, полученных от 22 пациентов с эндогенными увеитами, что составило 21,9%. Как правило, микроорганизмы встречались в виде двухкомпонентных ассоциаций, при этом у 3 человек бактерии обнаружили в СЖ, полученной из обоих глаз. Всего было изолировано и идентифицировано 43 культуры бактерий, все они, за исключением одной, были представителями рода *Staphylococcus*, доминирующим являлся *S. cohnii*. Обращает на себя внимание достаточно высокий процент выделения штаммов *S. aureus* – 23,3%. Остальные изоляты относились КОС. В одном случае были получены культуры *E.coli*, которые обладали гемолитическими свойствами. Следует отметить, что из СЖ 28 практически здоровых лиц было выделено 13 культур, при этом по качественному и количественному видовому составу они практически не отличались от таковых у больных эндогенными увеитами.

Культуры *S. aureus*, изолированные из СЖ 10 пациентов (10 глаз) с эндогенными увеитами в 100% лизировали эритроциты барана, 80% культур проявляли лецитовителлазную активность, 60% – ДНК-зную. Как и можно было ожидать, штаммы *S. aureus* обладали большим набором факторов вирулентности в сравнении с представителями КОС, у которых чаще регистрировали

гемолитическую активность, лишь один штамм *S. cohnii* наряду с гемолитической обладал и лецитовителлазной активностью.

Все изученные штаммы *S. aureus* и подавляющее большинство представителей КОС, выделенных из слезы, были устойчивы к лизоциму, что представляется логичным, поскольку этот фермент в значительных количествах содержится в СЖ и в существенной мере отражает антибактериальные свойства этой жидкости. Вегетирующие в СЖ культуры стафилококков, как *S. aureus*, так и КОС обладали и другими факторами персистенции, в частности – БПО. Последнее было более характерно для штаммов *S. aureus* – 90% против 34,4% у представителей КОС ( $t = 2,194$ ,  $p = 0,034$ ). Аналогичные закономерности выявлены и в отношении резистентности к комплементу, 90% культур *S. aureus* и 37,5% КОС ( $t = 2,055$ ;  $p = 0,046$ ).

Таким образом, значительное количество обнаруженных в СЖ бактерий рода *Staphylococcus* наряду с факторами вирулентности обладали и факторами персистенции, причем в большей мере те и другие были присущи культурам *S. aureus*. В этой связи следует отметить, что в доступной литературе мы не встретили данных о контаминации СЖ пациентов с увеитами микроорганизмами, в частности, бактериями представителями рода *Staphylococcus*, а также о возможности наличия у них ряда факторов вирулентности и персистенции.

Параллельно с исследованием СЖ 42 пациентам проведено бактериологическое исследование отделяемого полости носа и зева. Всего из полости носа и зева выделено 190 штаммов микроорганизмов – представителей различных таксонов, в том числе из зева – 116 культур (61,1%), из полости носа – 74 (38,9%). При этом представители рода *Staphylococcus* были изолированы из полости носа в 41 пробе (97,6%), из зева – в 28 (66,7%).

Стафилококки преобладали в полости носа, всего выделено 6 видов представителей этого рода, среди них наиболее часто встречались *S. epidermidis* – у 32 пациентов (76,2%) из 42 обследованных. *S. aureus* изолировали в 14 случаях (33,3%), *S. cohnii* – в 8 (19%), *S. haemolyticus* – в 6 (14,3%), остальные – в единичных случаях.

В зеве, как и следовало ожидать, превалировали стрептококки, которые были обнаружены у 67,4% пациентов. Среди них доминировали *St. mitis* – 28 штаммов (66,7%) и *St. oralis* – 23 (54,8%). Выделено также 6 видов стафилококков: преобладали *S. aureus* – 11 проб (26,2%) и *S. epidermidis* – 9 (21,4%), реже обнаруживали *S. cohnii* – 6 (14,3%), *S. hominis* – 6 (14,3%), *S. haemolyticus* и *S. warneri* – в единичных случаях.

Независимо от места вегетации штаммы *S. aureus* обладали большим набором факторов вирулентности в сравнении с представителями КОС. Все они обуславливали лизис эритроцитов барана, в подавляющем большинстве случаев обладали нуклеазами и лецитовителлазной активностью. Для представителей КОС в значительной доле случаев была характерна лишь гемолитическая активность. В то же время между частотой встречаемости этих признаков у культур *S. aureus*, выделенных из разных биотопов, статистически значимых отличий не было выявлено. Следует отметить, что полученные результаты по изучению факторов вирулентности изолятов представителей КОС и *S. aureus* в значительной мере были аналогичны результатам анализа биологических характеристик стафилококков, выделенных из слезной жидкости.

Подавляющее большинство изолированных из полости носа штаммов, независимо от вида обладали антилизоцимной активностью, в значительном количестве случаев образовывали биопленки и были устойчивы к комплементу. Аналогичные тенденции прослеживались и в отношении культур выделенных из зева. Существенный процент штаммов был резистентен к лизоциму, меньше к комплементу.

Таким образом, штаммы стафилококков, изолированные из полости носа и зева, также как и культуры стафилококков, полученные из СЖ, обладали факторами вирулентности и персистенции. При этом, как правило, одним и тем же культурам был присущ весь спектр изученных признаков. В большей мере это было характерно для изолятов *S. aureus*. Среди них было 14 культур, полученных от 5 больных, в том числе из СЖ – 6, отделяемого полости носа – 5, зева – 3. Поскольку у этих штаммов, выделенных из различных биотопов одних и тех же

больных, были близкие биологические свойства, то для определения степени их родства сопоставлены количественные показатели выраженности некоторых из этих свойств, в частности, гемолитической и ДНК-зной активности. Данные характеристики культур *S. aureus*, выделенных из разных биотопов конкретного больного, также были сходными.

Еще одним подтверждением близости изученных штаммов, выделенных из различных мест вегетации у одних и тех же больных, явились результаты изучения их чувствительности к антибиотикам. Средние значения диаметра зоны подавления роста изолятов, выделенных из различных биотопов конкретного больного, практически не отличались друг от друга. Следовательно, все изученные фенотипические характеристики биологических свойств *S. aureus* (факторы вирулентности, персистенции, антибиотикочувствительность), выделенных из различных источников одного и того же больного, свидетельствовали об их родстве. Принимая во внимание анатомические особенности слезного аппарата (слезный проток открывается в полость носа), можно полагать, что это один и тот же штамм *S. aureus*, который транслоцируется в СЖ со слизистой носа или зева. В этой связи следует еще раз подчеркнуть, что микробный пейзаж СЖ у больных эндогенными увеитами по существу не отличается от такового у практически здоровых лиц, что представляется логичным, поскольку контаминация СЖ происходит за счет микробиоты носоглотки. Следовательно, присутствие одного и того же штамма *S. aureus* в СЖ, полости носа и зеве на фоне наличия в анамнезе у этих больных гнойно-воспалительных заболеваний носоглотки и полости рта (отиты, синуситы, кариес), при отсутствии других возможных этиологических факторов следует рассматривать в качестве причины развития увеита. Тем более, что по данным различных исследований *S. aureus* может быть этиологическим агентом при увеитах, развивающихся при наличии очагов фокального воспаления [35, 214].

Наряду с бактериологическим проведено серологическое обследование этих больных. В ИФА определяли иммунные сдвиги к основным возможным этиопатогенам вирусной природы – *HSV I, II* типов, *CMV*, атипичным бактериям –

*C. trachomatis*, простейшим – *T. gondii*. В результате у 10 пациентов (10 глаз) из 107 обследованных была установлена этиология заболевания: вирусная – у 6 обследованных больных (герпетическая – 1, цитомегаловирусная – 5), токсоплазмозная – у 2, хламидийная – у 2. Затем 62 пациентам, у которых не были обнаружены *Ig M* или низкоavidные *Ig G*, выполнено серологическое обследование в динамике с интервалом 10 – 14 суток. На основании результатов исследования парных сывороток этиология заболевания была определена еще у 16 пациентов (16 глаз), причем у двух больных выявлена смешанная инфекция.

Самостоятельный интерес представляют результаты обследования больных на сифилис. У семи пациентов (9 глаз) из 107 получена положительная реакция Вассермана. Эти данные были подтверждены в последующем при постановке реакции непрямой гемагглютинации со специфическим эритроцитарным диагностикумом. Таким образом, у 7 больных (9 глаз) была констатирована сифилитическая этиология заболевания.

Следовательно, на основании целенаправленного серологического обследования этиология эндогенных увеитов была расшифрована в общей сложности у 33 пациентов в 30,8% случаев. В качестве этиологических агентов превалировали вирусы группы герпеса – 12 человек (11,2%), у 6 больных (5,6%) это были хламидии, у 6 (5,6%) – токсоплазмы, у 7 (6,5%) – сифилис. В двух случаях (1,9%) имела место смешанная инфекция, обусловленная герпесом и хламидиями.

Наряду с бактериологическим и серологическим методами для расшифровки возможной этиологии заболевания была использована и полимеразная реакция в режиме реального времени. Исследовали слезную жидкость больных увеитами на наличие фрагментов генома *HSV I, II типов, CMV*, а также *C. trachomatis* у 30 пациентов (30 глаз). В результате обследования ни в одном случае в слезной жидкости не были выявлены фрагменты генома каких-либо исследуемых микроорганизмов.

Таким образом, в результате сочетанного использования двух микробиологических методов исследования (бактериологического и

серологического) удалось определить инфекционную природу заболевания у 38 пациентов (41 глаз) – 35,5% с эндогенными увеитами из 107 обследованных. У 5 пациентов (6 глаз) – 5,6% в качестве этиопатогенов выступали бактерии (*S. aureus*), у 13 (15 глаз) – 13,1% – атипичные бактерии (хламидии или спирохеты), у 6 (6 глаз) – 5,6% – простейшие (токсоплазмы). У остальных 12 больных (12 глаз) – 12,2% диагностировали вирусную природу заболевания (герпетическую, цитомегаловирусную). У двух пациентов (2 глаза) – 1,9% выявили смешанную инфекцию, обусловленную *HSV I* типа и *C. trachomatis*.

Оценивая диагностическую значимость использованных методов, следует отметить, что серодиагностика была более результативна. При этом лишь у 8 пациентов в ИФА были обнаружены, так называемые, ранние антитела – специфические *Ig M*, в ряде случаев первичный иммунный ответ удалось выявить при определении авидности обнаруженных специфических *Ig G*. Наиболее информативным было исследование сывороток в динамике. Четырехкратное нарастание титра антител в парных сыворотках зарегистрировали у 16 (25,8%) обследованных пациентов. В этой связи следует отметить, что на инфекционную природу заболевания указывают и другие исследователи. Так, по мнению Н.А. Ермаковой (2004) инфекционная этиология увеитов имеет место в 73,3% [31], Н.С. Арбеневой с соавт. (2012) – в 50% [7], Н.А. Коноваловой с соавт. (2015) – в 29,9% [57].

Необходимо подчеркнуть, что использование ПЦР для исследования слезной жидкости малоинформативно и нецелесообразно, поскольку ни в одном случае не были выявлены фрагменты генома каких-либо исследуемых микроорганизмов.

Важно отметить, что расшифровка инфекционной этиологии практически у трети обследованных позволила скорректировать лечение данных больных, придав ему этиопатогенетический характер. При этом нами были использованы неинвазивные методы исследования.

Далее были изучены клинические проявления эндогенных увеитов у больных, находившихся под нашим наблюдением, при этом акцент сделан на

анализе симптомов и особенностей заболевания в зависимости от выявленной этиологии. Установлено, что у жителей Пермского края увеиты развивались чаще среди пациентов мужского пола трудоспособного возраста. Преобладал рецидивирующий характер течения воспаления. Иридоциклиты (60,5%) были наиболее частой клинической формой увеитов. Осложнения развились более чем в половине случаев (58,8%). Чаще они возникали при панувеитах (100%), задних увеитах (82,6%) и кератоувеитах (61,5%), реже при передних увеитах (37,7%). Для анализа возможных причин эндогенных увеитов суммировали данные результатов комплексного лабораторного и клинико-anamnestического обследования пациентов. В соответствии с рекомендациями Устиновой Е.И. [127], роль причинных факторов в этиологии этих заболеваний оценили следующим образом. За основу градации были взяты рекомендации Е.И. Устиновой (2016) [127]. В качестве возможных причин заболевания рассматривали следующие факторы:

1. Инфекционные и инфекционно-аллергические, в том числе бактериальные (туберкулезные, сифилитические, хламидийные, при фокальной инфекции), вирусные (герпетические, цитомегаловирусные, аденовирусные), паразитарные (токсоплазмозные).

2. На фоне системных и синдромных заболеваний, в том числе анкилозирующего спондилоартрита, ревматоидного артрита, системной красной волчанки.

Согласно этой классификации к первой группе были отнесены 64 случая (56,1%), из них бактериальные – в 39,5% случаев, вирусные – в 11,4%, паразитарные – в 5,3%. Среди бактериальных увеитов преобладали туберкулезные, развившиеся у 21 пациента (24 глаза – 21,1%). Вирусные поражения чаще были связаны с *CMV* и *HSV* (по 5,3%). В достаточно высоком проценте случаев (21,1%) установлена связь с системными и синдромными заболеваниями, которые в соответствии с данными литературы могут рассматриваться как триггерные факторы эндогенного увеита [19, 212].

Этиологию воспаления не удалось установить у 25 пациентов (23,3%) на 26 глазах.

Таким образом, исходя из полученных результатов, следует, что при изучении этиологии эндогенных увеитов целесообразно использовать именно такой комплексный диагностический подход с учетом данных клинико-анамнестического и лабораторного обследований.

На основании полученных данных нами по этиологическому признаку были выделены 5 групп эндогенных увеитов. В их числе туберкулезные (21 человек, 24 глаза), вирусные (12 человек, 12 глаз), сифилитические (7 человек, 9 глаз), на фоне анкилозирующего спондилоартрита (11 человек, 11 глаз) и ревматоидного артрита (11 человек, 11 глаз). В сравнительном аспекте изучены клинические особенности этих 5 групп увеитов у пациентов, находившихся под нашим наблюдением.

Туберкулезные увеиты были как одно-, так и двухсторонним. Среди клинических форм преобладали задние увеиты (хориоретиниты). Превалировал хронический характер течения воспаления и фибринозно-пластический экссудат. В 95,8% случаев сопровождались осложнениями. При объективном обследовании выявлено наличие характерных крупных «сальных» преципитатов в сочетании с атрофией стромы радужки и изменением глубины передней камеры (измельчение) на глазах с передними увеитами. Так при центральных хориоретинитах наблюдали проминирующие желтоватые очаги в макулярной и парамакулярной зоне и экссудацией в задних отделах стекловидного тела. При периферических хориоретинитах отмечали парамакулярно и по ходу сосудов свежие желтовато-серого цвета свежие очаги, с нечеткими границами, слегка проминирующие, окруженные перифокальным отеком и старые – имеющие четкие границы и выраженную пигментацию по краю.

Для вирусных поражений было характерно развитие односторонних кератоувеитов рецидивирующего течения и серозного экссудата. Осложнения развивались в 77,8% случаев. При объективном офтальмологическом обследовании выявлены изменения роговицы в виде снижения ее

чувствительности – в 55,6% и наличия определенного вида инфильтратов («ветка дерева», дисковидный) – в 44,4%.

У больных сифилитическими увеитами наблюдали как одно-, так и двухсторонние заболевания. Характерной клинической формой были передние увеиты (иридоциклиты). Для сифилитических заболеваний более характерно было острое течение. Осложнения развились в 77,8% случаев. Оценка степени активности воспаления по реакции влаги передней камеры и стекловидного тела при объективном обследовании показала ее большую выраженность при сифилитических увеитах. Картина глазного дна при сифилитическом центральном хориоретините соответствовала описаниям в литературе, наблюдали характерный отек сетчатки в центральной зоне с кровоизлияниями и множественными инфильтратами в виде бляшек кремового цвета на глазном дне и выраженная воспалительная реакция стекловидного тела. В общеклинических анализах также были выявлены признаки воспаления: ускоренная СОЭ (71,4%), лейкоцитоз (57,1%), повышение СРП (57,1%) и лейкоцитурия (57,1%).

Все увеиты, ассоциированные с анкилозирующим спондилоартритом (болезнь Бехтерева) были передними (иридоциклиты). Для них характерно было рецидивирующее течение процесса. Осложнения развились в 36,4% случаев. При сравнении данных объективного офтальмологического обследования специфических особенностей выявлено не было. В общем анализе крови наблюдали повышение СОЭ у 90,9% пациентов.

Характерной чертой увеитов на фоне ревматоидного артрита были гендерные отличия, их регистрировали у лиц женского пола в 81,8%. Большинство увеитов были передними с рецидивирующим характером течения воспаления. У пациентов этой категории был самый низкий процент развития осложнений (18,2%). При объективном офтальмологическом обследовании характерных отличительных особенностей выявлено не было. В общеклинических анализах пациентов установлено повышение СОЭ (72,7%) и лейкоцитоз (63,6%).

Сравнительный анализ клинических особенностей в выделенных этиологических группах увеитов показал, что развитие двухсторонних поражений в большей мере характерно для туберкулезной и сифилитической этиологии заболевания. Передние увеиты чаще развивались на фоне системных заболеваний (анкилозирующий спондилоартрит, ревматоидный артрит) и сифилиса, задние – при туберкулезной этиологии, а кератоувеиты – при вирусной этиологии. Туберкулезные увеиты сопровождались большим количеством, сочетанными осложнениями и тяжестью течения. Для увеитов вирусной этиологии было характерно снижение чувствительности роговицы и развитие ее помутнений. В то же время сифилитические увеиты протекали с более выраженной реакцией влаги передней камеры и стекловидного тела.

Таким образом, эндогенные увеиты по-прежнему остаются достаточно распространенной и тяжелой офтальмопатологией. Эффективность лечения заболевания в существенной мере определяется использованием этиопатогенетического подхода. Его реализация возможна лишь в случае расшифровки этиологии заболевания. С этой целью необходим комплексный анализ данных клинико-anamнестического и обязательное микробиологическое обследование.

## ВЫВОДЫ

1. Проведенный многолетний анализ показателей общей и первичной заболеваемости увеитами населения Пермского края свидетельствует о негативных тенденциях. Выявлено, что рост уровня первичной заболеваемости увеитами происходит более быстрым темпом, чем в целом по классу болезней органа зрения.

2. При бактериологическом исследовании слезной жидкости, мазков из зева и полости носа микроорганизмы были выделены в 37,4% случаев. Всего из различных биотопов 107 больных эндогенным увеитом изолировано 233 бактериальных штамма, преобладали бактерии рода *Staphylococcus* – 83,3%. У штаммов *S. aureus* и *S. cohnii* выявлены факторы вирулентности и персистенции. Показано, что бактериальный спектр слезной жидкости не зависел от этиологии увеитов, а определялся особенностями микробиоты носоглотки обследованных пациентов.

3. В результате сравнительного анализа различных методов микробиологической диагностики эндогенных увеитов установлено, что наиболее информативным является серологический. Выявление в ИФА специфических *Ig M*, нарастание титра антител в динамике заболевания, а также определение авидности специфических *Ig G* в «положительных» сыворотках позволяет определить этиологию патологического процесса у 30,8% пациентов.

4. На основании изучения биологических свойств, геномпрофиля и определения геномовариантов культур *S. aureus*, изолированных из слезной жидкости, полости носа и зева конкретного больного, установлена идентичность культур, выделенных из слезной жидкости, зева и носа. На фоне хронических очагов гнойной инфекции носоглотки штаммы *S. aureus* гематогенно транслоцируются в сосудистое русло глаза и вызывают эндогенный увеит.

5. Показано, что прокальцитонин присутствует в слезной жидкости здоровых людей. Его концентрация в ней достоверно значимо превышает содержание в сыворотке крови. Развитие эндогенных увеитов не сопровождается

изменением концентрации прокальцитонина ни в сыворотке крови, ни в слезной жидкости. Прямой корреляционной зависимости между уровнем прокальцитонина в сыворотке крови и слезной жидкости пациентов не выявлено.

6. Установлено, что клинические особенности эндогенных увеитов в значительной мере определяются их этиологией. Двухсторонние поражения в большей мере характерны для туберкулезных и сифилитических заболеваний. Передние увеиты чаще развиваются на фоне системных заболеваний и сифилиса, задние – при туберкулезной этиологии, а кератоувеиты – при вирусной. Туберкулезные увеиты отличаются большей тяжестью и сочетанием осложнений.

7. Опыт использования разработанного программного комплекса, основанного на применении теории нечетких множеств, показал перспективность его применения для расшифровки этиологии эндогенных увеитов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для расшифровки этиологии увеитов необходимо проведение целенаправленного серологического обследования с использованием ИФА для определения специфических *Ig M* и *Ig G* к основным возможным возбудителям офтальмоинфекций – *HSV I, II типов, CMV, C. trachomatis, T. gondii*. В случае обнаружения специфических *Ig G* целесообразно определять avidность антител. Наиболее эффективным является исследование парных сывороток с интервалом 10 – 14 суток. При четырехкратном нарастании титра антител можно устанавливать этиологию заболевания.

2. При определении этиологии с помощью неинвазивных бактериологических методов наряду с исследованием СЖ целесообразно проводить исследование отделяемого полости носа и зева. При выделении *S. aureus* из этих биотопов и наличии хронического фокального воспаления следует рассматривать эти микроорганизмы в качестве этиологических агентов.

3. Выявление стафилококкового бактерионосительства следует рассматривать как фактор риска развития увеита. В случае резидентного носительства необходимо проведение санации носоглотки с целью элиминации возбудителя.

4. Тщательный сбор анамнеза с акцентом на определение системных заболеваний позволяет в значительной мере расшифровать этиологию увеита.

5. Больных с увеитом необходимо дополнительно обследовать на сифилис и туберкулез с использованием традиционных микробиологических методов исследования.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЛА – антилизоцимная активность

АКА – антикомплементарная активность

БПО – биопленкообразование

ВГЖ – внутриглазная жидкость

ИФА – иммуноферментный анализ

КОС – коагулазоотрицательные стафилококки

МЕ/мл – международная единица в 1 мл

МФА – метод иммунофлюоресценции

ОРВИ – острая респираторная инфекция

ПККБ – ГБУЗ ПК «Пермская Ордена «Знак почета» краевая клиническая больница»

ПКТ – прокальцитонин

ПФО – Приволжский федеральный округ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СЖ – слезная жидкость

СК – сыворотка крови

СТ – стекловидное тело

ТЕ – туберкулиновая единица

УБМ – ультразвуковая биомикроскопия

*C.* – *Chlamydia*

*Ch.* – *Chlamydomphila*

*CMV* – *Citomegalovirus*

*E.* – *Esherichia*

*HSV* – *Herpes simplex virus*

*Ig* – иммуноглобулин

*M.* – *Micobacterium*

*S.* – *Staphylococcus*

*St.* – *Streptococcus*

*T. – Toxoplasma*

*HZO – Herpes zoster ophthalmicus*

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аветисов, С.Э. Увеиты невыясненной этиологии: новые возможности в диагностике (предварительное сообщение) / С.Э. Аветисов, С.В. Сдобникова, З.В. Сурнина [и др.] // Точка зрения. Восток – Запад. – 2018. – № 4. – С. 8-9.
2. Азнабаев, М.Т. Офтальмогерпес: учеб.-метод. пособие / М.Т. Азнабаев, В.Б. Мальханов, Г.Х. Зайнутдинова. – Уфа, 2002. – 25 с.
3. Алгоритм отбора проб клинического материала для бактериологического исследования с целью идентификации возбудителей гнойно-септических инфекций. Методические рекомендации / Э.О. Волкова, Н.И. Маркович, Н.С. Авдеева [и др.]. – Пермь, 2006. – 30 с.
4. Анджелов, В.О. Лабораторная диагностика офтальмоинфекций: задачи, методы, критерии оценки клинической значимости / В.О. Анджелов, Г.И. Кричевская // Материалы научно-практической конференции. Офтальмоиммунология. Итоги и перспективы. – Москва, 2007. – С. 36-39.
5. Андреева, Е.И. Врожденный токсоплазмоз / Е.И. Андреева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 1. – С. 49-52.
6. Арбеньева, Н.С. Ретроспективный анализ структуры увеитов (по данным Новосибирского филиала МНТК «Микрохирургия глаза») / Н.С. Арбеньева, Т.А. Чехова, Г.В. Братко [и др.] // Практическая медицина. Офтальмология. – 2017. – Т. 2, № 9(110). – С. 25-28.
7. Арбеньева, Н.С. Сравнительный анализ заболеваемости пациентов с увеитами / Н.С. Арбеньева, Т.А. Чехова, Г.В. Братко [и др.] // Актуальные проблемы офтальмологии: VII Всерос. науч. конф. молодых ученых: Сб. науч. работ / Под ред. Б.Э. Малюгина. – М.: Офтальмология, 2012. – С. 28-29.
8. Ашихмин, В.Н. Введение в математическое моделирование: Учебное пособие / В.Н. Ашихмин, М.Б. Гитман, О.Б. Наймарк [и др.]; под ред. П.В. Трусова. – М.: «Логос», 2016. – 440 с.
9. Бабушкин, А.Э. Сравнительная характеристика этиологической структуры передних эндогенных увеитов за 1973-1997 и 2003-2004 годы / А.Э.

Бабушкин, И.М. Кагиров, Г.Х. Зайнутдинова [и др.] // Проблемы офтальмологии. – 2005. – № 2. – С. 37-41.

10. Бикбов, М.М. Анализ динамики некоторых воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза в Республике Башкортостан / М.М. Бикбов, А.Е. Бабушкин, Г.Х. Зайнутдинова [и др.] // Клиническая офтальмология. – 2016. – № 1. – С. 34-39.

11. Боровских, Е.В. Микробный спектр и чувствительность к антибиотикам микрофлоры, встречающейся у больных с воспалительными заболеваниями глаз / Е.В. Боровских, И.М. Боронова, В.В. Егоров // Офтальмологические ведомости. – 2014. – Т. VII, № 1. – С. 13-18.

12. Бржеский, В.В. Роговично-конъюнктивальный кератит (диагностика, клиника, лечение) / В. В. Бржеский, Е. Е. Сомов. – 2-е изд. – СПб.: Левша, 2003. – 96 с.

13. Бухарин, О.В. Персистенция патогенных бактерий / О.В. Бухарин. – М.: Медицина, 1999. – 366 с.

14. Вельков, В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в диагностике критических состояний / В.В. Вельков. – М.: Lomonosoff Print, 2010. – 60 с.

15. Волкова, Э.О. Алгоритм отбора проб клинического материала для бактериологического исследования с целью идентификации возбудителей гнойно-септических инфекций / Э.О. Волкова, Н.И. Маркович, Н.С. Авдеева [и др.] // Методические рекомендации. – Пермь, 2006. – 30 с.

16. Воробьева, М.С. Chlamidia trachomatis: современные представления о возбудителе. Серодиагностика / М.С. Воробьева, И.Н. Манзенюк // Науч.-метод. пособие. – Новосибирск, 2001. – 29 с.

17. Гайдамака, Т.Б. Особенности Состояния кровообращения глаза и мозга у больных рецидивирующими герпетическими кератитами / Т.Б. Гайдамака, В.С. Пономарчук [и др.] // Офтальмологический журнал. – 2000. – № 1. – С.62.

18. Годзенко, А.А. Клиническая оценка увеита и ее значение в диагностике спондилоартритов / А.А. Годзенко, И.Ю. Разумова, А.Г. Бочкова // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 6. – С. 38-42.

19. Годзенко, А.А. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом / А.А. Годзенко, А.Г. Бочкова, О.А. Румянцева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 5. – С. 520-525.
20. Гордина, Е.М. Внутривидовые особенности бактерий рода *Staphylococcus*, изолированных в условиях промышленного птицеводства: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 03.02.03 / Гордина Екатерина Михайловна; [Место защиты: Ин-т экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН]. – Пермь, 2015. – 22 с.
21. Гулямова, М.Д. Клинико-лабораторные особенности герпесвирусных микст-инфекций глаза / М.Д. Гулямова, Х.М. Камилов, У.С. Файзиева // РМЖ. – 2005. – № 4. – С. 139.
22. Даниличева, В.Ф. Современная офтальмология: Руководство / В.Ф. Даниличева. – 2-е изд. – СПб.: Питер, 2009. – 688 с.
23. Дерябин, Д.Г. Стафилококки: экология и патогенность / Д.Г. Дерябин. – Екатеринбург: УроРАН, 2000. – 240 с.
24. Долгих, Т.И. Современные возможности лабораторной диагностики инфекционных заболеваний (методы, алгоритмы, интерпретация результатов) / Т.И. Долгих. – Омск, 2005. – 40 с.
25. Долгих, Т.И. Эпидемиологический и клико-иммунологический мониторинг токсоплазмоза в Омской области / Т.И. Долгих, Н.С. Запарий, Т.В. Кадцына [и др.] // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 2008. – № 1. – С. 19-22.
26. Дроздова, Е.А. Анализ частоты развития и тяжести осложнений при ревматических увеитах / Е.А. Дроздова, Е.В. Ядыкина, Л.А. Патласова // Клиническая офтальмология – 2013. – № 1 – С. 2-4.
27. Дроздова, Е.А. Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов / Е.А. Дроздова // Клиническая офтальмология. – 2016. – № 3. – С. 155-159.
28. Дроздова, Е.А. Увеит при ревматических заболеваниях / Е.А. Дроздова, Л.Н. Тарасова, С.Н. Теплова. – М.: Техника и технология, 2010. – 160 с.

29. Ермак, Т.Н. Церебральный токсоплазмоз у больных ВИЧ- инфекцией / Т.Н. Ермак, М.Д. Аляева, В.И. Шахгильдян [и др.] // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2004. – № 4. – С. 27-29.
30. Ермакова, Н.А. Классификация и клиническая оценка увеитов / Н.А. Ермакова // Клиническая офтальмология. – 2003. – № 4. – С. 146-149.
31. Ермакова, Н.А. Клиника, этиопатогенез и лечение ангиитов сетчатки: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.08, 14.00.39 / Н.А. Ермакова; Рос. мед. акад. последиплом. образования МЗ РФ. – Москва, 2004. – 48 с.
32. Ермакова, Н.А. Токсоплазмоз и глаз / Н.А. Ермакова // X Всероссийская школа офтальмолога. Сб. науч. трудов. – Москва, 2011. – С. 246-267.
33. Ермакова, Н.А. Этиопатогенез увеитов / Ермакова Н.А. // VIII съезд офтальмологов России: Тез. докладов. – Москва, 2005. – С. 104-105.
34. Зайкова, Н.М. Прокальцитонин в моче – как маркер тяжести повреждения почечной ткани у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / Н. М. Зайкова, В. В. Длин, Л. Синицына // Нефрология. – 2012. – № 4. – С. 69-74.
35. Зайцева, Н.С. Увеиты / Н.С. Зайцева, Л.А. Кацнельсон. – М.: Медицина, 1984. – 320 с.
36. Здоровоохранение в России, 2007: Статистический сборник. – М.: Росстат, 2007. – 355 с.
37. Здоровоохранение в России, 2009: Статистический сборник. – М.: Росстат, 2009. – 365 с.
38. Здоровоохранение в России, 2011: Статистический сборник. – М.: Росстат, 2011. – 326 с.
39. Здоровоохранение в России, 2013: Статистический сборник. – М.: Росстат, 2013. – 380 с.
40. Здоровоохранение в России, 2017: Статистический сборник. – М.: Росстат, 2017. – 170 с.
41. Здоровоохранение в России. 2005: Статистический сборник. – М.: Росстат, 2006. – 390 с.

42. Иванова, Н.В. Перспективы диагностики и лечения передних эндогенных увеитов (обзор литературы) / Н.В. Иванова, А.И. Копаенко // Клиническая офтальмология. – 2014. – № 3. – С. 172.
43. Информационный бюллетень ВОЗ № 104, март 2016 г.
44. Камилов, Х.М. Клинико-лабораторные особенности герпес-вирусных микст-инфекций глаза / Х.М. Камилов, У.С. Файзиева, М.Д. Гулямова // Клиническая офтальмология. – 2005. – № 4. – С. 139.
45. Каминская, З.А. Биомикроскопическая диагностика туберкулеза переднего отрезка глаза / З.А. Каминская // Вестн. офтальмол. – 1936. – Т. 6, № 4. – С. 529-531.
46. Каранадзе, Н.А. Изучение бактериальной флоры конъюнктивы глаз и ее чувствительности к антибиотикам / Н.А. Каранадзе, А.М. Южаков // Офтальмологический журнал. – 1984. – № 1. – С. 54-57.
47. Каспаров, А.А. Офтальмогерпес / А.А. Каспаров. – М.: Медицина, 1994. – 223 с.
48. Каспаров, А.А. Современные аспекты лечения офтальмогерпеса / А.А. Каспаров, О.К. Воробьева, Е.А. Каспарова // Вестн. РАМН. – 2003. – №2. – С. 44-48.
49. Катаргина, Л.А. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия / Л.А. Катаргина, Л.Т. Архипова. – Тверь: изд-во «Триада», 2004. – 100 с.
50. Катаргина, Л.А. Эндогенные увеиты у детей и подростков / Л.А. Катаргина, А.В. Хватова. – М.: Медицина, 2000. – 320 с.
51. Кацнельсон, А.Б. Герпетические заболевания глаз / А.Б. Кацнельсон. – Л.: Медицина, 1969.
52. Кацнельсон, Л.А. Способ экспресс-диагностики офтальмотоксоплазмоза / Л.А. Кацнельсон, Н.С. Зайцева, А.Ф. Калибердина [и др.] // Вестник офтальмологии. – 1982. – № 1. – С. 58-60.
53. Кацнельсон, Л.А. Увеиты (Клиника, лечение) / А.Б. Кацнельсон, В.Э. Танковский. – 2-е изд., переработанное и дополненное. – М.: 4-й филиал Воениздата, 2003. – 286 с.

54. Ковалевская, М.А. Ассоциативная инфекция как причина задних увеитов / М.А. Ковалевская, М.М. Шаталов // Материалы научно-практической конференции. Офтальмоиммунология. Итоги и перспективы. – Москва, 2007. – С. 143-147.
55. Ковалевская, М.А. Синдром «красного глаза». Практическое руководство для врачей-офтальмологов / М.А. Ковалевская, Д.Ю. Майчук, В.В. Бржеский [и др.]; под ред. Д.Ю. Майчук. – М.: Издательство офтальмология, 2010. – 108 с.
56. Колмогоров, А.Н. Элементы теории функций и функционального анализа / А.Н. Колмогоров, С.И. Фомин. – М.: Наука, 2004. – 572 с.
57. Коновалова, Н.А. Сравнительный анализ динамики заболеваемости пациентов с увеитами / Н.А. Коновалова, М.Н. Пономарева, Л.Е. Гнатенко [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – Т. 16, № 1(81). – С. 92-94.
58. Конькова, А.Ю. Опыт серологического обследования пациентов с увеитами с целью расшифровки этиологии заболевания / А.Ю. Конькова, Э.С. Горовиц, Т.В. Гаврилова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана, научно-практический журнал. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 181-183.
59. Кочергин, С.А. Иммуитет глазного яблока и конъюнктивальная микрофлора / С.А. Кочергин, Г.М. Чернакова, Е.А. Клещева, И.М. [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2, № 3. – С. 635-644.
60. Крахмалева, Д.А. Современные тенденции в лечении увеитов / Д.А. Крахмалева, Е.А. Пивин, С.В. Труфанов [и др.] // Офтальмология. – 2017. – № 14(2). – С. 113-119.
61. Кубанова, А.А. Динамика изменений интенсивных показателей заболеваемости инфекций, передаваемым половым путем, в оценке эпидемиологического процесса и состояния здоровья населения Российской Федерации за 2006–2016 годы / А. А. Кубанова, А. А. Кубанов, Л. Е. Мелехина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – № 94(1). – С. 27-37.
62. Куликов, А.Ю. Диаскинтест для скрининга детей и подростков на туберкулезную инфекцию: подходы к ценообразованию и анализ затраты –

эффективность / А.Ю. Куликов, И.Ю. Зинчук, М.В. Проценко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 9. – С. 41-46.

63. Лабинская, А.С. Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований / А.С. Лабинская, Л.П. Блинкова, А.С. Ещина. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.

64. Лебедев, О.И. Токсоплазменная инфекция при увеитах различной локализации / О.И. Лебедев, А.В. Суров, Е.В. Молчанова. // Сборник научных трудов. X Всероссийская школа офтальмолога. – Москва, 2011. – С. 267-269.

65. Левашов, Ю. Н. Внелегочный туберкулез в России: официальная статистика и реальность / Ю. Н. Левашов, А. Ю. Мушкин, А. Н. Гришко // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 11. – С. 3-6.

66. Левашов, Ю.Н. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Ю.Н. Левашов, Ю.М. Репин. – С.-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2006. – 515 с.

67. Либман, Е.С. Слепота, слабовидение и инвалидность по зрению в Российской Федерации / Е.С. Либман, Е.В. Шахова // 7-й Съезд офтальмологов России: тез. докл. – Москва, 2005. – С. 78-79.

68. Литвинов, В.И. Латентная туберкулезная инфекция – миф или реальность? / В.И. Литвинов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 3-9.

69. Литвинов, В.И. Эффективность применения нового диагностического препарата Diaskintest у детей для выявления и диагностики туберкулеза / В.И. Литвинов, А.М. Шустер, Л.В. Слогоцкая [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 4. – С. 19-22.

70. Лысов, А.А. Диаскинтест в работе врача-фтизиатра / А.А. Лысов, А.В. Казаков, И.А. Рябцева [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 6. – С. 110-113.

71. Майчук, Ю.Ф. Клинические формы и лечение кератитов, вызываемых вирусом варицелла зостер / Ю.Ф. Майчук // Вестник офтальмологии. – 2003. – № 6. – С. 35-38.

72. Майчук, Ю.Ф. Профилактика и эпидемиология слепоты в мире / Ю.Ф. Майчук. – М., 1986. – 80 с.

73. Майчук, Ю.Ф. Фармакотерапия воспалительных заболеваний глаз: вчера, сегодня, завтра / Ю.Ф. Майчук // Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз. Сб. науч. трудов. – Москва, 2001. – С. 10.

74. Максимов, В.Ю. Диагностика и лечение увеитов герпесвирусной и хламидийной этиологии / В.Ю. Максимов, О.Г. Дмитриева, С.Ю. Евсеев [и др.] // Клиническая офтальмология. – 2003. – № 4. – С. 168.

75. Мальханов, В.Б. Роль герпетических инфекций при передних эндогенных увеитах и оптимизация серологической диагностики / В.Б. Мальханов, Г.Х. Зайнутдинова, Н.Е. Шевчук // Российский офтальмологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 46-50.

76. Марголина, Р.Х. Вопросы клиники и лечения метастатического туберкулеза глаз / Р.Х. Марголина. – Уфа: Башкир. кн. изд-во, 1969. – 155 с.

77. Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие. Том 3. Клиническая микробиология. Бактериологические исследования. Микологические исследования. Паразитологические исследования. Инфекционная иммунодиагностика. Молекулярные исследования в диагностике инфекционных заболеваний / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Лабора, 2009. – 880 с.

78. Морозова, Д.А. Исследование ряда биомаркеров в моче и сыворотке крови детей в динамике лечения хронического пиелонефрита / Д.А. Морозова, Н.А. Вараксин, Н.Б. Захарова [и др.] // Новости «Вектор-Бест». – 2012. – № 4(66). – С. 9-13.

79. МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории»: Утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 23.12.2005 [Электронный ресурс] // Роспотребнадзор. – Режим доступа: [https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=4750](https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4750).

80. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15-24.
81. Никитин, Н.А. Роль TGF $\beta$  в офтальмологии / Н.А. Никитин, Ш.Р. Кузбеков // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 3-9.
82. Околов, И.Н. Резистентность к антибиотикам коагулазонегативных стафилококков, выделенных у больных конъюнктивитами / И.Н. Околов, П.А. Гурченко, А.В. Вохмяков // Офтальмологические ведомости. – 2009. – Т. II, № 2. – С. 43-47.
83. Олиневич, В.Б. Эмбриогенез и структурно-функциональные особенности нервов роговицы в норме и при патологии / В.Б. Олиневич, Г.Г. Зиангирова // Вестник офтальмологии. – 2004. – № 120 (4). – С. 47-50.
84. Онищенко А. Л. Системный подход в диагностике и лечении эндогенных увеитов / А. Л. Онищенко, В. И. Савиных // VIII съезд офтальмологов России: тез. док. – Москва, 2005. – С. 122.
85. Охоцимская, С. А. Сифилитический увеит / С. А. Охоцимская, Е. Н. Согреева, А. Ю. Лавров [и др.] // Вестн. офтальмологии. – 1998. – Т. 114, № 3. – С. 52–54.
86. Панова, И.Е. Задний токсоплазмозный увеит: клиническая характеристика, иммунологические особенности патогенеза / И.Е. Панова, С.Н. Теплова, Е.Б. Лапина [и др.] // Офтальмол. ведомости. – 2009. – Т.2, № 3. – С. 4-10.
87. Панова, И.Е. Особенности клинической картины туберкулеза глаз различной локализации / И.Е. Панова, Л.Н. Тарасова, Н.Г. Варнавская // Вестн. офтальмологии. – 2001. – Т. 117, № 1. – С. 46-48.
88. Панова, И.Е. Патогенетическое обоснование комплексного лечения экссудативно-геморрагических форм туберкулезного увеита / И.Е. Панова, Н.Г. Варнавская // Тез. докл. X Междунар. офтальмологич. симп. «Одесса-Генуя» – Одесса, 1997. – С. 87.

89. Панова, И.Е. Пути оптимизации диагностики и лечения туберкулеза глаз: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.08 / И.Е. Панова; Уральская гос. мед. акад. доп. образования. – Челябинск, 1998. – 39 с.
90. Панова, И.Е. Увеиты: Руководство для врачей / И.Е. Панова, Е.А. Дроздова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2014. – 144 с.
91. Пашанина, Т.П. Распространение токсоплазмоза и методы его лабораторной диагностики / Т.П. Пашанина, Г.М. Напалкова, И.И. Корсакова [и др.] // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 2005. – № 1. – С. 51-54.
92. Пеньков, М.А. Эндогенные увеиты / М.А. Пеньков, Н.И. Шпак, Н.М. Аврущенко. – Киев: «Здоровья», 1979. – 60 с.
93. Петрович, Ю.А. Проксиданты, мексидол и другие антиоксиданты при герпетическом стоматите, гингивостоматите и хроническом генерализованном пародонтите / Ю.А. Петрович, Н.А. Терехина, С.Э. Реук // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 29-33.
94. Поздеев, О.К. Медицинская микробиология: учебное пособие для вузов: учебное пособие для студентов медицинских вузов / О. К. Поздеев; под ред. В. И. Покровского. – Изд. 4-е, стер. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 765 с.
95. Пригожина А.Л. Патологическая анатомия и патогенез туберкулезных поражений глаза / А.Л. Пригожина. – М.: Медгиз, 1961. – 214 с.
96. Пригожина, А.Л. К патогенезу внутриглазного туберкулеза / А.Л. Пригожина // Архив патологии. – 1955. – Т. 17, № 1. – С. 25.
97. Приказ Минздрава СССР от 22.04.1985 № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» [Электронный ресурс] // СПС «Консультант Плюс». – Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=ESU&n=15343#003052239909482024>.
98. Прозоровский, С.В. Возбудители оппортунистических инфекций – роль в инфекционной патологии человека и методы лабораторной диагностики /

С.В. Прозоровский, И.С. Тартаковский // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – Т. 2, № 24. – С. 33-35.

99. Пузик, В.И. Патогенез туберкулеза как заболевания целостного организма / В.И. Пузик, З.А. Лебедева // Туберкулез: руководство для врачей / Под ред. З.А. Лебедевой, Н.И. Шмелева. – М.: Медгиз, 1955 – Ч. 1, Гл. 1. – С. 21-33.

100. Пятницкий, И.А. Интерпретация значений прокальцитонина при инфекционных воспалительных процессах / И.А. Пятницкий, А.П. Шарандак, Т.Г. Зокина [и др.] // Терапевтический архив. – 2012. – № 84 (12). – С. 120-124.

101. Розанова, С.М. Уровень прокальцитонина при сепсисе различной этиологии / С.М. Розанова, Е.Ю. Перевалова, К.В. Крутова [и др.] // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 41 (4). – С. 155-156.

102. Саакян, С.В. Вирусные инфекции и ретинобластома у детей / С.В. Саакян, Е.Б. Мякошина, Г.И. Кричевская [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2016. – № 3. – С. 132-134.

103. Саакян, С.В. Обследование больных увеальной меланомой на наличие герпесвирусных инфекций / С.В. Саакян, Е.Б. Мякошина, Г.И. Кричевская [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2016. – № 6. – С. 284-287.

104. Сакович, В.Н. Характер микрофлоры конъюнктивальной полости глаза и ее чувствительность к антибиотикам при гнойных кератитах / В.Н. Сакович // Офтальмологический журнал. – 1991. – № 3. – С. 189-190.

105. Самойлов А.Я. Туберкулезные заболевания глаз / Чл.-кор. АМН СССР проф. А. Я. Самойлов, проф. Ф. И. Юзефова, проф. Н. С. Азарова. – Ленинград: Медгиз. [Ленингр. отд-ние], 1963. – 256 с.

106. Самойлов, А.Я. Клиническое течение туберкулеза глаз и его лечение / А.Я Самойлов // Туберкулез: Руководство для врачей / Под ред. З. А. Лебедевой и Н. А. Шмелева; Акад. мед. наук СССР. – М.: Медгиз, 1955. – С. 442-452.

107. Сдобникова, С.В. Возможности ПЦР-диагностики при увеитах невыясненной этиологии / С.В. Сдобникова, Н.А. Троицкая, В.В. Сосновский [и

др.] // VIII Всероссийская конференция с международным участием «Федоровские чтения 2009»: Сб. тез. – М.: Изд-во «Офтальмология», 2009. – 102.

108. Сдобникова, С.В. Роль полимеразной цепной реакции в исследовании тканевых биоптатов и переднекамерной влаги при лечении увеитов / С.В. Сдобникова, О.К. Воробьева-Переверзина, Н.А. Троицкая [и др.] // 9-й Съезд офтальмологов России. Тез. докл. – М.: Изд-во «Офтальмология», 2010. – 368 с.

109. Сенченко, Н.Я. Увеиты: руководство / Н.Я. Сенченко, А.Г. Щуко, В.В. Малышев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 160 с.

110. Сеницын, М.В. Внелегочные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / М. В. Сеницын, Е. М. Белиловский, И. А. Соколова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 19-25.

111. Слепова, О.С. Исследования вируса герпеса человека 6-го типа и других герпес-вирусов, вызывающих заболевания глаз, методом полимеразной цепной реакции / О.С. Слепова, Е.В. Светлова, Л.А. Ковалева [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2015. – № 60 (4). – С. 45-48.

112. Слепова, О.С. Клинико-иммунологическое обоснование дифференцированного подхода к применению кортикостероидов при лечении S-зависимых увеоретинитов / О.С. Слепова, Л.А. Катаргина, Н.А. Зайцева [и др.] // Вестник офтальмологии. – 1996. – Т. 112, № 2. – С. 45-47.

113. Слепова, О.С. Роль инфекционного фактора в развитии системного иммунного ответа на антигены тканей глаза / О.С. Слепова, Е.В. Светлова, Л.А. Ковалева [и др.] // Сборник научных трудов. VI Российский общенациональный офтальмологический форум. – Москва, 2013. – Т. 2. – С. 554-558.

114. Слогодская, Л.В. Диагностические возможности Диаскинтеста у детей и взрослых при туберкулезе и нетуберкулезных заболеваниях / Л.В. Слогодская, В.И. Литвинов, Я.А. Кочетков [и др.] // Матер. III ежегод. всерос. конгр. по инфекц. бол. – Москва, 2011. – С. 343.

115. Слогодская, Л.В. Эффективность диагностики внелегочных поражений при помощи Диаскинтеста / Л.В. Слогодская, А.В. Филиппов, Я.А. Кочетков [и др.] // Совершенствование медицинской помощи больным

туберкулезом: матер. всерос. науч.\_практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2010. – С. 129-130.

116. Слогоцкая, Л.В. Диаскинтест – новый метод выявления туберкулеза / Л.В. Слогоцкая, Я.А. Кочетков, А.В. Филиппов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 17-22.

117. Соловьев, А.М. Состояние иммунной системы и эффективность иммунокорректирующего лечения у больных с хронической персистирующей хламидийной инфекцией / А.М. Соловьев // Тер. архив – 1996. – № 11. – С. 48-51.

118. Сукощицкова, А.А. Туберкулез глаз и его лечение. Практическое руководство для врачей / А.А. Сукощицкова. – Л.: Медицина, 1972.– 72 с.

119. Суров, А.В. Герпесвирусные увеиты у населения Омской обл. (эпидемиологические аспекты, диагностика и лечение): диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.30 / Суров Александр Владимирович; [Место защиты: ГОУВПО "Омская государственная медицинская академия"]. – Омск, 2006. – 114 с.

120. Суров, А.В. Оптимизация диагностики и лечения герпес-вирусных кератитов с использованием комплекса современных лабораторных методов / А.В. Суров, О.И. Лебедев // Сб. стат. науч-практ. конф.: Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры. – Москва, 2007. – С. 138-145.

121. Танковский, В.Э. Значение серологических исследований в диагностике и лечении тяжелых, некупирующихся генерализованных увеитов / В.Э. Танковский, Г.И. Кричевская, О.С. Слепова // Сборник научных трудов. VII Российский общенациональный офтальмологический форум. – Москва, 2014. – Т. 1. – С. 149-152.

122. Тарасова, Л.Н. Туберкулезные поражения глаз: патогенез, новые пути повышения эффективности диагностики и лечения / Л.Н. Тарасова, И.Е. Панова. – Челябинск, 2001.– 136 с.

123. Теплинская, Л.Е. Эффективность лечения увеитов препаратом суперлимф / Л.Е. Теплинская, Н.С. Филичкина, К.С. Матевосова // Вестник офтальмологии. – 2005. – № 4. – С. 22-26.

124. Торшина, И. Е. К проблеме диагностики сифилитического поражения органа зрения / И. Е. Торшина, В. В. Могилевцев, А. А. Луговая // Вестник офтальмологии. – 2011. – Т. 127, № 1. – С. 52-55.

125. Троицкая, Н.А. Роль микроинвазивных методов в лечении инфекционных увеитов / Н.А. Троицкая, Н.Р. Марченко // Тез. докл. – М.: Изд-во «Офтальмология», 2015. – 57 с.

126. Туберкулез [Электронный ресурс] // ВОЗ. – Режим доступа: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>

127. Устинова, Е.И. К классификации эндогенных увеитов / Е.И. Устинова // Офтальмологические ведомости. – 2016. – № 9 (2). – С. 74-80.

128. Устинова, Е.И. Туберкулез глаз и сходные с ним заболевания / Е.И. Устинова. – СПб.: Изд-во Левша, 2002. – 276 с.

129. Ходакова, Н.Г. Биологические характеристики метициллинорезистентных стафилококков, циркулирующих в Саратовском регионе: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 03.00.07 / Ходакова Наталья Геннадьевна; [Место защиты: Рос. науч.-исслед. противочум. ин-т "Микроб" МЗ РФ]. – Саратов, 2008. – 19 с.

130. Хокканен, В.М. Особенности клиники, диагностики и лечения туберкулеза глаз в современных социальных и эпидемиологических условиях (клинико-экспериментальное исследование): автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.26 / В.М. Хокканен. – Санкт-Петербург, 1999. – 34 с.

131. Храменко, Н.И. Современные методы диагностики офтальмогерпеса / Н.И. Храменко, В.С. Пономарчук, Т.Б. Гайдамака // Офтальмологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 59-65.

132. Ченцова, О.Б. Клинические варианты офтальмохламидиоза и комплексные методы лечения / О.Б. Ченцова, И.Ю. Межевова // Тезисы докл. VII съезда офтальмологов России. – Москва, 2000. – С. 166-167.

133. Ченцова, О.Б. Совершенствование методов диагностики и лечения различных форм офтальмохламидиоза / О.Б. Ченцова, И.Ю. Межевова // Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз: Всерос. научно–практ. конф. – Москва, 2001. – С. 39-40.

134. Ченцова, О.Б. Туберкулез глаз / О.Б. Ченцова. – М.: Медицина, 1990. – 256 с.

135. Ченцова, О.Б. Этиология, патогенез, клинические формы, диагностика и лечение офтальмохламидиоза (обзор литературы) / О.Б. Ченцова, И.Ю. Межевова, И.А. Качков // Клиническая офтальмология. – 2004. – № 1. – С. 35.

136. Шагинян, И.А. Формирование биопленок клиническими штаммами бактерий комплекса *Burkholderia* *serasia* в зависимости от их фенотипических и генотипических характеристик / И.А. Шагинян, Г.А. Данилина, М.Ю. Чернуха [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 1. – С. 3-8.

137. Шаимова, В.А. Изучение состава микрофлоры клинически здоровой конъюнктивы и при бактериальном кератите / В.А. Шаимова // Актуальные проблемы офтальмологии: сб. тез. 9-й науч.-практ. конф. – Москва, 2006. – С. 85-87.

138. Шевчук, Н.Е. Интерфероновый статус больных герпетическим кератитом / Н.Е. Шевчук, В.Б. Мальханов, З.Р. Марванова // Проблемы офтальмологии. – 2007. – № 1. – С. 29-32.

139. Шелудько, В.С. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ): Метод. рекомендации / В.С. Шелудько, Г.И. Девяткова. – Изд. 3-е, исправл. и доп. – Пермь: ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, 2016. – 80 с.

140. Шубладзе, А.К. Герпес / А.К. Шубладзе, Т.М. Маевская. – М.: Медицина, 1971. – 239 с.

141. Шурыгин, А.А. Диагностическая ценность Диаскинтеста во фтизиатрии / А.А. Шурыгин, И.П. Мирошникова, Е.Г. Новикова [и др.] //

Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: матер. всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2010. – С. 140-141.

142. Abad, S. Uveitis et medicine interne: strategies diagnostique et therapeutique / S. Abad [et al.] // *Rev. Med. Interne.* – 2009. – Vol. 30. – P. 492-500.

143. Ali, A. Seronegative spondyloarthropathies and the eye / A. Ali, C.M. Samson // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 18, № 6. – P. 476-480.

144. Anesi, S.D. Anterior uveitis: etiology and treatment / S.D. Anesi, C.S. Foster // *Advanced Ocular Care.* – 2011. – P. 32-34.

145. Anterior chamber paracentesis with PCR not recommended in anterior uveitis [Electronic ressource] // AAO. – Mode of access: <http://www.aao.org/editors-choice/anterior-chamber-paracentesiswith-pcr-not-recomme>.

146. Anwar, Z. The diagnostic utility of anterior chamber paracentesis with polymerase chain reaction in anterior uveitis / Z. Anwar [et al.] // *American journal of ophthalmology.* – 2013. – Vol. 155, № 5. – P. 781-786.

147. Aouizerate, F. Detection of *Toxoplasma gondii* in aqueous humour by the polymerase chain reaction / F. Aouizerate [et al.] // *British Journal of Ophthalmology.* – 1993. – Vol. 77, № 2. – P. 107-109.

148. Baarsma, G.S. The epidemiology and genetics of endogenous uveitis: a review / G.S. Baarsma // *Current eye research.* – 1992. – Vol. 11, № sup1. – P. 1-9.

149. Bassim, C.W. Salivary procalcitonin and periodontitis in diabetes / C. W. Bassim [et al.] // *Journal of dental research.* – 2008. – Vol. 87, № 7. – P. 630-634.

150. Benjamin, A. Uveitis as the only clinical manifestation of poststreptococcal syndrome / A. Benjamin, A. Tufail, G. N. Holland // *American journal of ophthalmology.* – 1997. – Vol. 123, № 2. – P. 258-260.

151. Besada, E. Choroiditis, pigment epithelial detachment, and cystoid macular edema as complications of poststreptococcal syndrome / E. Besada, B. J. Frauens, S. Schatz // *Optometry and vision science.* – 2004. – Vol. 81, № 8. – P. 578-585.

152. Besada, E. Post-streptococcal uveitis / E. Besada, S. Schatz, S. S. Saremi // *Optometry (St. Louis, Mo.).* – 2000. – Vol. 71, № 4. – P. 233-238.

153. Bohuon, C. A brief history of procalcitonin / C. Bohuon // *Intensive Care Medicine*. – 2000. – Vol. 26, № 2. – P. S146-S147.
154. Bouza, E. Ocular Tuberculosis / E. Bouza [et al.] // *Medicine*. – 1997. – Vol. 76, № 1. – P. 53-61.
155. Chang, J. H. M. Uveitis: a global perspective / J. H. M. Chang, D. Wakefield // *Ocular immunology and inflammation*. – 2002. – Vol. 10, № 4. – P. 263-279.
156. Cheung, C. M. G. The safety of anterior chamber paracentesis in patients with uveitis / C. M. G. Cheung, O. M. Durrani, P. I. Murray // *British Journal of Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 88, № 4. – P. 582-583.
157. Chiappini, F. Urinary procalcitonin associated with a microbiologically diagnosed pneumonitis: preliminary results / F. Chiappini [et al.] // *Critical Care*. – BioMed Central, 1998. – Vol. 2, № 1. – P. P038.
158. Chiquet, C. Polymerase chain reaction identification in aqueous humor of patients with postoperative endophthalmitis / C. Chiquet [et al.] // *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. – 2007. – Vol. 33, № 4. – P. 635-641.
159. Chronopoulos, A. Aqueous humor polymerase chain reaction in uveitis—utility and safety / A. Chronopoulos [et al.] // *BMC ophthalmology*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 189.
160. Cokingtin, C. D. Bilateral nongranulomatous uveitis and a poststreptococcal syndrome / C. D. Cokingtin, D. P. Han // *American journal of ophthalmology*. – 1991. – Vol. 112, № 5. – P. 595-596.
161. Cunningham, E. T. Acquired immunodeficiency syndrome—associated herpes simplex virus retinitis: clinical description and use of a polymerase chain reaction—based assay as a diagnostic tool / E. T. Cunningham [et al.] // *Archives of Ophthalmology*. – 1996. – Vol. 114, № 7. – P. 834-840.
162. Damato, E. M. Vitreous analysis in the management of uveitis / E. M. Damato [et al.] // *Mediators of inflammation*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 863418.
163. Davis, J.L. Diagnostic testing of vitrectomy specimens / J.L. Davis, D.M. Miller, P. Ruiz // *Am. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 140, № 5. – P. 822-829.

164. Dayani, P. N. Posterior uveitis: an overview / P. N. Dayani // *Advanced ocular care*. – 2011, № 1. – P. 32-34.
165. De Groot-Mijnes, J. D. F. Identification of new pathogens in the intraocular fluid of patients with uveitis / J. D. F. De Groot-Mijnes [et al.] // *American journal of ophthalmology*. – 2010. – Vol. 150, № 5. – P. 628-636.
166. De Schryver, I. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus iridocyclitis without retinal necrosis / I. De Schryver [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 90, № 7. – P. 852-855.
167. Deschenes, J. International Uveitis Study Group (IUSG) clinical classification of uveitis / J. Deschenes [et al.] // *Ocular immunology and inflammation*. – 2008. – Vol. 16, № 1-2. – P. 1-2.
168. Dodds, E. M. Posterior segment inflammation in HLA-B27+ acute anterior uveitis: clinical characteristics / E. M. Dodds, C. Y. Lowder, D. M. Meisler // *Ocular immunology and inflammation*. – 1999. – Vol. 7, № 2. – P. 85-92.
169. Durrani, O. M. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis / O. M. Durrani [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 88, № 9. – P. 1159-1162.
170. Dworkin, L. L. Real-time quantitative polymerase chain reaction diagnosis of infectious posterior uveitis / L. L. Dworkin, T. M. Gibler, R. N. Van Gelder // *Archives of Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 120, № 11. – P. 1534-1539.
171. Ferrara, G. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study / G. Ferrara, M. Losi, R. D'Amico [et al.] // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 1328-1334.
172. Filloy, A. Anterior and intermediate uveitis with retinal vasculitis: an unusual manifestation of post-streptococcal uveitis syndrome / A. Filloy, C. Comas, J. Català-Mora // *Ocular immunology and inflammation*. – 2016. – Vol. 24, № 6. – P. 607-609.
173. Forrester, J.V. Autoimmunity, autoinflammation, and infection in uveitis / J.V. Forrester, L. Kuffova, A.D. Dick // *Am.J.Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 189. – P. 77-85.

174. Foster, C.S. Diagnosis and Treatment of Uveitis / C.S. Foster, A.T. Vitale. – Second Edition. – Jaypee Brothers Medical Publishers, 2013. – 1276 p.
175. Freeman, K. Predictors of retinochoroiditis in children with congenital toxoplasmosis: European, prospective cohort study / K. Freeman [et al.] // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 121, № 5. – P. 1215-1222.
176. Gallagher, M. J. Post- streptococcal uveitis / M. J. Gallagher [et al.] // *Acta ophthalmologica Scandinavica*. – 2006. – Vol. 84, № 3. – P. 424-428.
177. Ganatra, J. B. Viral causes of the acute retinal necrosis syndrome / J. B. Ganatra [et al.] // *American journal of ophthalmology*. – 2000. – Vol. 129, № 2. – P. 166-172.
178. Gitman, I. M. Multi- scale approach for strength properties estimation in functional materials / I. M. Gitman [et al.] // *ZAMM- Journal of Applied Mathematics and Mechanics/Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Mechanik*. – 2018. – Vol. 98, № 6. – P. 945-953.
179. Gitman, M.B. Methods for complex assessment of operational life of the functional material in hip replacement. Report 1 / M.B. Gitman [et al.] // *RussianJournalofBiomechanics*. – 2017. – Vol. 21, № 4. – P. 310-318.
180. Global Tuberculosis Report 2015 [Electronic resource] // World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2015. – Mode of access: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf).
181. Gouveia, E. B. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview / E. B. Gouveia, D. Elmann, M. S. Á. Morales // *Revista brasileira de reumatologia*. – 2012. – Vol. 52, № 5. – P. 749-756.
182. Gritz, D.C. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of uveitis study / D.C. Gritz, I.G. Wong // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111(3). – P. 491-500.
183. Hall, G. Ocular Cultures / G. Hall, M. York // *Clinical Microbiology Procedures Handbook* / H. Isenberg (Ed.). – ASM Press, 2004. – Vol. 1. – P. 3.10.13.10.8.

184. Han, J. Recurrent bilateral retinal vasculitis as a manifestation of post-streptococcal uveitis syndrome / J. Han, S. C. Lee, W. K. Song // Korean Journal of Ophthalmology. – 2012. – Vol. 26, № 4. – P. 309-311.

185. Han, Y. Y. Cerebrospinal fluid procalcitonin and severe traumatic brain injury in children / Y. Y. Han [et al.] // Pediatric Critical Care Medicine. – 2002. – Vol. 3, № 1. – P. 39-44.

186. Harper, T. W. Polymerase chain reaction analysis of aqueous and vitreous specimens in the diagnosis of posterior segment infectious uveitis / T. W. Harper [et al.] // American journal of ophthalmology. – 2009. – Vol. 147, № 1. – P. 140-147.

187. Ho, M. History of cytomegalovirus / M. Ho // Cytomegalovirus: Biology and Infection. – New York, 1991. – P. 1-6, 7-10, 57-60, 189-203.

188. Huerva, V. Post-streptococcal syndrome uveitis / V. Huerva, M. C. Sánchez, L. M. Canto // Acta Ophthalmologica Scandinavica. – 2007. – Vol. 85, № 2. – P. 223-224.

189. Hunter, R. S. Current diagnostic approaches to infectious anterior uveitis / R. S. Hunter, A. M. Lobo // International ophthalmology clinics. – 2011. – Vol. 51, № 4. – P. 145-156.

190. Hwang, D. K. Epidemiology of uveitis among the Chinese population in Taiwan: a population-based study / D. K. Hwang [et al.] // Ophthalmology. – 2012. – Vol. 119, № 11. – P. 2371-2376.

191. Igietseme, J.U. Molecular mechanism of T-cell control of Chlamydia in mice: role of nitric oxide in vivo / J.U. Igietseme // Immunology. – 1996. – Vol. 88, № 1. – P. 1-5.

192. Ishida, T. Prophylactic vitrectomy for acute retinal necrosis / T. Ishida [et al.] // Japanese journal of ophthalmology. – 2009. – Vol. 53, № 5. – P. 486-489.

193. Jager, R.D. Endophthalmitis as a complication of intravitreal injection: a systemic review / R.D. Jager [et al.]. – Presented at ARVO, Ft. Lauderdale, 2004.

194. Kakimaru-Hasegawa, A. Clinical application of real-time polymerase chain reaction for diagnosis of herpetic diseases of the anterior segment of the eye / A.

Kakimaru-Hasegawa [et al.] // Japanese journal of ophthalmology. – 2008. – Vol. 52, № 1. – P. 24-31.

195. Knox, C. M. Chronic uveitis following a streptococcal illness / C. M. Knox, I. G. Wong, P. Love // Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie. – 1999. – Vol. 34, № 2. – P. 99-100.

196. Kobayashi, S. Uveitis in adult patients with poststreptococcal reactive arthritis: the first two cases reported associated with uveitis / S. Kobayashi [et al.] // Clinical rheumatology. – 2002. – Vol. 21, № 6. – P. 533-535.

197. Kuyumcuoglu, U. Clinical significance of procalcitonin in cervico-vaginal secretions of women with preterm rupture of membranes / U. Kuyumcuoglu [et al.] // Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology. – 2010. – Vol. 37, № 4. – P. 319-321.

198. Larone, D. Medical Important Fungi / D. Larone. – ASM Press, 2002. – 409 p.

199. Le Moullec, J. M. The complete sequence of human preprocalcitonin / J. M. Le Moullec [et al.] // FEBS letters. – 1984. – Vol. 167, № 1. – P. 93-97.

200. Leiba, H. Poststreptococcal uveitis / H. Leiba, J. Barash, A. Pollack // American journal of ophthalmology. – 1998. – Vol. 126, № 2. – P. 317-318.

201. Lemley, C. A. Endophthalmitis: a review of current evaluation and management / C. A. Lemley, D. P. Han // Retina. – 2007. – Vol. 27, № 6. – P. 662-680.

202. Levinson, R.D. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome / R.D. Levinson // Int. Ophthalmol. Clin. – 2008. – Vol. 3, № 48. – P. 51-59.

203. Liesegang, T.J. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity / T.J. Liesegang // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115. – P. 3-12.

204. Linssen, C. F. M. C-reactive protein and procalcitonin concentrations in bronchoalveolar lavage fluid as a predictor of ventilator-associated pneumonia / C. F. M. Linssen [et al.] // Annals of clinical biochemistry. – 2008. – Vol. 45, № 3. – P. 293-298.

205. Mahalakshmi, B. Diagnostic value of specific local antibody production and nucleic acid amplification technique-nested polymerase chain reaction (nPCR) in clinically suspected ocular toxoplasmosis / B. Mahalakshmi [et al.] // *Ocular immunology and inflammation*. – 2006. – Vol. 14, № 2. – P. 105-112.

206. Mccann, J. D. A sensitive and specific polymerase chain reaction-based assay for the diagnosis of cytomegalovirus retinitis / J. D. Mccann [et al.] // *American journal of ophthalmology*. – 1995. – Vol. 120, № 2. – P. 219-226.

207. Meisner, M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin / M. Meisner // *Clinica chimica acta*. – 2002. – Vol. 323, № 1-2. – P. 17-29.

208. Mérida, S. Macrophages and uveitis in experimental animal models / S. Mérida [et al.] // *Mediators of inflammation*. – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 671417.

209. Miserocchi, E. Review on the worldwide epidemiology of uveitis / E. Miserocchi [et al.] // *European journal of ophthalmology*. – 2013. – Vol. 23, № 5. – P. 705-717.

210. Montoya, J. G. Use of the polymerase chain reaction for diagnosis of ocular toxoplasmosis / J. G. Montoya [et al.] // *Ophthalmology*. – 1999. – Vol. 106, № 8. – P. 1554-1563.

211. Murrey, P. *Pocket Guide to Clinical Microbiology* / P. Murrey. – ASM Press, 1988. – 358 p.

212. Nussenblatt, R.B. *Uveitis: fundamental and clinical practice* / R.B. Nussenblatt, S.M. Whitcup. – 4-th Ed. – Elsevier Inc, 2010. – 433 p.

213. O’Callaghan, R. The pathogenesis of *Staphylococcus aureus* eye infections / R. O’Callaghan // *Pathogens*. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 9.

214. Okada, A. A. Endogenous bacterial endophthalmitis: report of a ten-year retrospective study / A. A. Okada [et al.] // *Ophthalmology*. – 1994. – Vol. 101, № 5. – P. 832-838.

215. Oliver, G. F. Current ophthalmology practice patterns for syphilitic uveitis / G. F. Oliver [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2019. – bjophthalmol-2018-313207.

216. Ortiz, J. M. Scleritis, uveitis, and glaucoma in a patient with rheumatic fever / J. M. Ortiz [et al.] // *American journal of ophthalmology*. – 1995. – Vol. 120, № 4. – P. 538-539.

217. Ovchinsky, A. Adenotonsillectomy as a treatment option for poststreptococcal uveitis / A. Ovchinsky, S. Schulman, R. M. Rosenfeld // *The Laryngoscope*. – 2002. – Vol. 112, № 4. – P. 658-660.

218. Päivönsalo-Hietanen, T. Incidence and prevalence of different uveitis entities in Finland / T. Päivönsalo-Hietanen [et al.] // *Acta ophthalmologica Scandinavica*. – 1997. – Vol. 75, № 1. – P. 76-81.

219. Peyman, G. Endophthalmitis – diagnosis and management / G. Peyman, P. Lee, D.V. Seal. – Taylor&Francis, London, 2004. – 270 p.

220. Pleyer, U. Diagnostic and therapeutic aspects of herpes virus associated uveitis / U. Pleyer, S. Winterhalter // *Klin Monbl Augenheilkd*. – 2010. – Vol. 227. – P. 407-412.

221. Quigley, H.A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 / H.A. Quigley, A.T. Broman // *Br. J. Ophthalmol*. – 2006. – Vol. 90, № 3. – P. 262-267.

222. Rathinam, S. R. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis / S. R. Rathinam [et al.] // *Indian journal of ophthalmology*. – 2007. – Vol. 55, № 3. – P. 173.

223. Rodriguez, A. Posterior Segment Ocular Manifestations in Patients with HLA-B27 – associated Uveitis / A. Rodriguez [et al.] // *Ophthalmology*. – 1994. – Vol. 101, № 7. – P. 1267-1274.

224. Rosebury, T. Microorganisms indigenous to man / T. Rosebury. – N.Y., 1962. – P. 45-65.

225. Rosen, P.H. Intraocular tuberculosis / P.H. Rosen, D.J. Spalfon, E.M. Graham // *Eye*. – 1990. – Vol. 4, № 3. – P. 486-492.

226. Rosenbaum, J. T. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis / J. T. Rosenbaum // *The Journal of rheumatology*. – 1989. – Vol. 16, № 6. – P. 792-796.

227. Rothova, A. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis / A. Rothova [et al.] // *Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 115, № 2. – P. 306-311.
228. Saiki, R. K. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase / R. K. Saiki [et al.] // *Science*. – 1988. – Vol. 239, № 4839. – P. 487-491.
229. Sandgren, A. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011 [Electronic resource] / A. Sandgren, V. Hollo, M. J. Van Der Werf / [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2013. – Vol. 18, № 12(21). – Mode of access: <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.18.12.20431-en>.
230. Santos, F.F. Real-time PCR in infectious uveitis as an alternative diagnosis / F.F. Santos [et al.] // *Arq Bras Oftalmol*. – 2011. – Vol. 74, № 4. – P. 258-261.
231. Short, G. A. A polymerase chain reaction-based assay for diagnosing varicella-zoster virus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome / G. A. Short [et al.] // *American journal of ophthalmology*. – 1997. – Vol. 123, № 2. – P. 157-164.
232. Silverstein, A. Changing trends in the etiological diagnosis of uveitis / A. Silverstein // *Documenta Ophthalmologica*. – 1997. – Vol. 94. – P. 25-37.
233. Solovic, I. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011 / I. Solovic [et al.] // *Euro Surveill*. – 2013. – Vol. 18, № 12. – P. 20432.
234. Speaker, M. G. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis / M. G. Speaker [et al.] // *Ophthalmology*. – 1991. – Vol. 98, № 5. – P. 639-650.
235. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop / Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group [et al.] // *American journal of ophthalmology*. – 2005. – Vol. 140, № 3. – P. 509-516.

236. Taban, M. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature / M. Taban [et al.] // *Archives of Ophthalmology*. – 2005. – Vol. 123, № 5. – P. 613-620.
237. Taravati, P. Role of molecular diagnostics in ocular microbiology / P. Taravati, D. Lam, R. N. Van Gelder // *Current ophthalmology reports*. – 2013. – Vol. 1, № 4. – P. 181-189.
238. Teoh, S. C. B. Cytomegalovirus in aetiology of Posner–Schlossman syndrome: evidence from quantitative polymerase chain reaction / S. C. B. Teoh, L. Thean, E. Koay // *Eye*. – 2005. – Vol. 19, № 12. – P. 1338-1340.
239. Therese, K. L. Polymerase chain reaction in the diagnosis of bacterial endophthalmitis / K. L. Therese, A. R., Anand H. N. Madhavan [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 82, № 9. – P. 1078-1082.
240. Thorne, J. E. Prevalence of noninfectious uveitis in the United States: a claims-based analysis / J. E. Thorne [et al.] // *JAMA ophthalmology*. – 2016. – Vol. 134, № 11. – P. 1237-1245.
241. Tomkins-Netzer, O. Long-term clinical outcome and causes of vision loss in patients with uveitis / O. Tomkins-Netzer [et al.] // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121, № 12. – P. 2387-2392.
242. Van der Lelij, A. Diagnostic anterior chamber paracentesis in uveitis: a safe procedure? / A. Van der Lelij, A. Rothova // *Brit. J. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 81. – P. 976-979.
243. Van Gelder, R. N. Applications of the polymerase chain reaction to diagnosis of ophthalmic disease / R. N. Van Gelder // *Survey of ophthalmology*. – 2001. – Vol. 46, № 3. – P. 248-258.
244. Van Gelder, R. N. Ocular pathogens for the twenty-first century / R. N. Van Gelder // *American journal of ophthalmology*. – 2010. – Vol. 150, № 5. – P. 595-597.
245. Vasconcelos-Santos, D.V. Strengths and weaknesses of diagnostic tools for tuberculous uveitis / D.V. Vasconcelos-Santos, M. Zierhut, N.A. Rao // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2009. – Vol. 17, № 5. – P. 351-355.

246. Venkataraman, A. A pre-and post-treatment evaluation of vision-related quality of life in uveitis / A. Venkataraman, S. R. Rathinam // Indian journal of ophthalmology. – 2008. – Vol. 56, № 4. – P. 307-312.

247. Wacker, C. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis / C. Wacker [et al.] // The Lancet infectious diseases. – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 426-435.

248. Wang, C. Y. Diagnostic value of procalcitonin in pleural effusions / C. Y. Wang [et al.] // European journal of clinical microbiology & infectious diseases. – 2011. – Vol. 30, № 3. – P. 313-318.

249. Weiner, A. Clinical patterns and associated conditions in chronic uveitis / A. Weiner, D. BenEzra // American journal of ophthalmology. – 1991. – Vol. 112, № 2. – P. 151-158.

250. Wensing, B. Necrotising and nonnecrotising variants of herpetic uveitis with posterior segment involvement / B. Wensing, J.D. de Groot-Mijnes, A. Rothova // Arch. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 129, № 4. – P. 403-408.

251. Wilhelmus, K. Fungal keratitis in contact lens wearers / K. Wilhelmus [et al.] // Am.J. Ophthalmol. – 1988. – Vol. 106. – P. 708-714.

252. Wirostko, W. J. Recurrent poststreptococcal uveitis / W. J. Wirostko, T. B. Connor, P. F. Wagner // Archives of Ophthalmology. – 1999. – Vol. 117, № 12. – P. 1649-1650.

253. Yang, P. Z. Clinical diagnosis and treatment of uveitis associated with ankylosing spondylitis / P. Z. Yang [et al.] // Chinese journal of ophthalmology. – 2005. – Vol. 41, № 6. – P. 515-518.

254. Zadeh, L. A. Outline of a new approach to the analysis of complex systems and decision processes / L. A. Zadeh // IEEE Transactions on systems, Man, and Cybernetics. – 1973. – № 1. – P. 28-44.

255. Zadeh, L. From computing with numbers to computing with words – from manipulation of measurements to manipulation of perceptions / L. Zadeh // International Journal of Applied Math and Computer Science. – 2002. – Vol. 12, № 3. – P. 307-324.

256. Zall, M. J. W. Chronic ocular zoster / M. J. W. Zall [et al.] // Current eye research. – 1991. – Vol. 10, № sup1. – P. 125-130.

257. Zhao, Y. Evaluation of the Mortality in Emergency Department Sepsis score combined with procalcitonin in septic patients / Y. Zhao, C. Li, Y. Jia // The American journal of emergency medicine. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1086-1091.

258. Zierhut, M. Classification of uveitis – current guidelines / M. Zierhut, C. Deuter, P.I. Murray // European Ophthalmic Review. – 2007. – P. 77-78.

259. Zoric, L.D. Poststreptococcal uveitis / L.D. Zoric, D.L. Zoric // Adv Exp Med Biol. – 1997. – Vol. 418. – P. 129-131.

*Автор выражает глубокую благодарность научным руководителям д.м.н., профессору, заслуженному деятелю науки РФ, Горовицу Эдуарду Семеновичу и д.м.н., профессору Гавриловой Татьяне Валерьевне за помощь на всех этапах выполнения диссертации. Выражаю искреннюю признательность и благодарность д.м.н, профессору, заслуженному деятелю науки РФ Черешневой Маргарите Владимировне за консультации и совместную работу.*