

Использование индекса BOS24 для оценки активности увеита у пациентов с болезнью Бехчета

В.В. Нероев — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹

Г.А. Давыдова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹

Л.А. Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе¹

Т.А. Лисицына — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний²

З.Р. Хатагова — врач-офтальмолог¹

З.С. Алекберова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний²

¹ ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

² ФГБУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Цель работы — оценить динамику активности текущего увеита с использованием индекса обострения увеита — BOS24 (Behçet's disease ocular attack score 24) на фоне противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии у пациентов с болезнью Бехчета (ББ). **Материал и методы.** 144 (70,2 %) из 205 пациентов с достоверным диагнозом ББ (согласно критериям ISGBD, 1990) имели поражение глаз, у 83 (57,6 %) из 144 было обострение увеита, в 145 глазах выявлено активное воспаление. Активность увеита оценивалась в динамике по индексу BOS24, включающему 6 параметров с максимальным уровнем 24 балла, на фоне противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии. **Результаты.** Средний счет по индексу BOS24 для 145 глаз с активным увеитом при включении в исследование составил $7,38 \pm 0,71$ балла. Максимально выраженные воспалительные изменения обнаружены в задних отделах глаза, преимущественно в зоне периферической сетчатки, реже — в зоне фовеа и диска зрительного нерва. Всем пациентам с обострением увеита проводилась системная терапия глюкокортикоидами, циклоспорином и/или азатиоприном. После $9,43 \pm 2,47$ мес лечения средний счет по индексу BOS24 статистически значимо ($p < 0,001$) снизился и составил $1,86 \pm 0,48$ балла. Наиболее существенные положительные изменения отмечались в передней камере глаза ($p < 0,001$), в стекловидном теле ($p = 0,002$) и в периферической сетчатке ($p < 0,001$). **Заключение.** Индекс BOS24 является надежным инструментом, позволяющим количественно определить активность увеита у больных ББ и ее динамику на фоне противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: болезнь Бехчета, увеит, индекс активности увеита, терапия.

Для цитирования: Нероев В.В., Давыдова Г.А., Катаргина Л.А., Лисицына Т.А., Хатагова З.Р., Алекберова З.С. Использование индекса BOS24 для оценки активности увеита у пациентов с болезнью Бехчета. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (4): 30-7. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-30-37.

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит, поражение глаз, которое часто приводит к инвалидизации пациента [1, 2]. По данным литературы,

глаза вовлекаются в патологический процесс у 50–70 % больных ББ [1–4]. Воспаление диагностируется во всех отделах сосудистой оболочки глаза и

проявляется иритом, иридоциклитом, хориоретинитом, васкулитом сетчатки, окклюзией вен сетчатки, оптическим невритом, неоваскуляризацией сетчатки и кровоизлиянием в стекловидное тело [5]. Наиболее часто при ББ встречается генерализованный или задний увеит, изолированный передний увеит выявляется только у 10 % пациентов [5]. Для снижения активности внутриглазного воспалительного процесса при ББ в соответствии с рекомендациями EULAR с успехом используют глюкокортикоиды (ГК), циклоспорин А, азатиоприн и колхицин [6]. Лечение рефрактерного увеита при ББ ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО- α), в частности инфликсимабом и адалимумабом, значительно снизило число обострений увеита (ОУ) и позволило сохранить зрение большинству пациентов [7–13].

Оценка степени активности увеита и эффективности терапии при ББ традиционно основывается на подсчете частоты ОУ, изменении остроты зрения, локализации воспалительного процесса (задний и генерализованный увеит более серьезны, чем передний), на наличии или отсутствии тяжелых воспалительных проявлений: гипопиона, вовлечения сетчатки, макулы или диска зрительного нерва (ДЗН) — и на мнении врача о тяжести каждого обострения (легкое, умеренное, тяжелое) [5]. Однако частота ОУ не всегда отражает степень его активности. Для оценки общей активности ББ используется индекс BDCAF (Behçet Disease Current Activity Form), в котором учитывается лишь наличие ОУ, однако степень выраженности внутриглазного воспаления посчитать по этому индексу невозможно из-за субъективности отраженных в индексе показателей [14, 15].

В 2014 г. японская исследовательская группа по изучению офтальмологических проявлений ББ (The Ocular Behçet's Disease Research Group of Japan) высоко оценила и предложила к использованию при ББ новый индекс для оценки активности текущего увеита — BOS24 (Behçet's disease ocular attack score 24) [5]. Авторы предлагают использовать этот индекс для оценки выраженности каждого ОУ на момент обращения к офтальмологу. Если ОУ отмечается в обоих глазах, то индекс BOS24 подсчитывается для каждого глаза в отдельности. При подсчете индекса учитываются только объективные данные, подтверждающие текущее воспаление, и не принимается во внимание острота зрения, которая часто не коррелирует с выраженностью ОУ. Не учитываются также признаки хронического воспаления, такие как «старые» клетки в передней камере глаза, деструкция стекловидного тела и макулярный отек. BOS24 предлагается использовать как в проспективных, так и в ретроспективных исследованиях, а также в клинической практике офтальмолога, имеющего дело с увеитами [5].

ЦЕЛЬЮ настоящей работы стала оценка активности текущего увеита и ее динамики на фоне противовоспалительной и иммуносупрессивной

терапии с использованием индекса BOS24 у пациентов с ББ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 205 пациентов с достоверным, согласно классификационным критериям международной группы ISGBD 1990 г. [16], диагнозом ББ, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты прошли комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование в ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца Минздрава России.

Среди пациентов преобладали мужчины (64,4 %). Средний возраст по группе был $33,10 \pm 0,77$ года, средняя длительность ББ — $137,3 \pm 8,21$ мес (около 11 лет). Пациенты различались по этнической принадлежности: 68,2 % из них были уроженцами Северного Кавказа и Закавказья, большей частью — этническими дагестанцами (36,7 %) и чеченцами (10,9 %), 17,2 % — русскими. Среди 115 пациентов, обследованных на носительство HLA-B5(51)-антигена, ассоциирующегося с ББ, 69 (60,0 %) имели положительный результат. В большинстве случаев диагноз ББ устанавливался поздно — на 8–9-м году болезни. Активность ББ оценивали с помощью индекса BDCAF [15], степень тяжести ББ — согласно классификации Ch. Zouboulis [17]. На момент включения в исследование большинство пациентов (67 %) имели высокую степень тяжести и умеренную текущую активность заболевания (BDCAF составлял в среднем $3,39 \pm 0,15$ балла). Адекватная терапия ББ до госпитализации в ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой в большинстве случаев не проводилась, средняя длительность постоянной терапии ББ составила $3,05 \pm 0,46$ года.

144 (70,2 %) из 205 пациентов имели поражение глаз. У 83 (57,6 %) из 144 больных с поражением глаз на момент обследования было диагностировано ОУ. ОУ считали острым появлением признаков внутриглазного воспаления с характерными жалобами пациента (на покраснение глаза, плавающие помутнения перед глазами, снижение остроты зрения и т. п.) и клиническими проявлениями увеита, выявляющимися при биомикроскопии и офтальмоскопии [5].

Активность увеита оценивали с помощью индекса BOS24 [5]. Максимальный счет по этому индексу может составить 24 балла. Высокий счет BOS24 характерен для воспалительного поражения сетчатки, особенно ее заднего полюса и фовеальной зоны. При подсчете индекса учитывается выраженность воспалительных изменений в 6 различных участках глаза: «свежие» клетки в передней камере (максимально 4 балла), прозрачность стекловидного тела (максимально 4 балла), повреждения на периферии глазного дна (максимально 8 баллов),

повреждения заднего полюса (максимально 4 балла), фовеальные повреждения (максимально 2 балла) и повреждения ДЗН (максимально 2 балла) (рис. 1, табл. 1). Выраженность воспаления в передней камере глаза определяется в индексе по количеству клеток в соответствии с несколькими модифицированными рекомендациями рабочей группы по стандартизации номенклатуры увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group) [18]. Прозрачность стекловидного тела (максимальное повреждение — 4 балла) оценивается по шкале, предложенной R. Nussenblatt и соавт. [19], с небольшой модификацией.

Для подсчета воспалительных изменений в сетчатке последнюю условно делят на задний полюс (зону между височных сосудистых аркад) и периферическую сетчатку (зону кнаружи от височных сосудистых аркад), причем последняя делится еще на 4 зоны: верхневисочную, нижневисочную, верхненазальную, нижненазальную. При оценке периферической сетчатки 2 балла добавляется для каждого квадранта с новыми воспалительными из-

менениями, а именно экссудатом или геморрагиями (максимально возможно 8 баллов). Отек сетчатки часто бывает проявлением хронического воспаления, в связи с чем, в случае отсутствия других признаков воспаления, не учитывается при подсчете. При

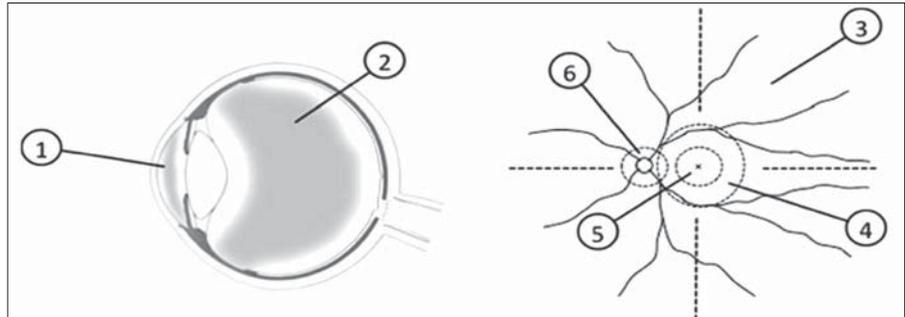


Рис. 1. Индекс обострения увеита при ББ (BOS24) [5].

1. Клетки в передней камере 0, 1, 2, 3, 4. 2. Помутнение стекловидного тела 0, 1, 2, 3, 4. 3. Повреждения периферической сетчатки 0, 2, 4, 6, 8. 4. Повреждения заднего полюса 0, 2, 3, 4. 5. Повреждения в зоне фовеа 0, 2. 6. Повреждение диска зрительного нерва 0, 2.

Максимально 24 балла

Примечание. Задний полюс сетчатки включает область внутриаркадных сосудов, периферическая сетчатка — область кнаружи от аркадных сосудов, которая делится на 4 области для каждого квадранта: верхневисочную, нижневисочную, верхненазальную и нижненазальную.

Fig. 1. Behcet's disease Ocular attack Score 24 (BOS24) [5].

1. Anterior chamber cells 0, 1, 2, 3, 4 point. 2. Vitreous haze 0, 1, 2, 3, 4. 3. Peripheral retina lesions 0, 2, 4, 6, 8. 4. Posterior pole lesions 0, 2, 3, 4. 5. Foveal lesions 0, 2. 6. Optic disc lesions 0, 2.

Total 24 points

Note. For scoring retina inflammatory signs the retinal field is divided into posterior pole (areas inside of arcade vessels) and peripheral retina (areas outside of arcade vessels) divided into 4 areas for each quadrant: temporal superior, temporal inferior, nasal superior, and nasal inferior.

Таблица 1. Индекс обострения увеита при ББ (BOS24) [5]

Table 1. Behcet's disease Ocular attack Score 24 (BOS24) [5]

1	Клетки в передней камере (максимально 4 балла, для оценки используется градация по SUN [18]) Активные клетки: 0 — 0; 0,5+ или 1+ — 1; 2+ — 2, 3+ — 3; 4+ или гипопион — 4 балла Anterior chamber cells (max 4 points, are graded using the grading scale presented by the SUN [18]) Cells: 0 — 0; 0,5+ or 1+ — 1; 2+ — 2, 3+ — 3; 4+ or hypopyon — 4 points
2	Помутнение в стекловидном теле (максимально 4 балла, для оценки используется градация SUN и R. Nussenblatt [18, 19]) Помутнение: 0 — 0; 0,5+ или 1+ — 1; 2+ — 2, 3+ — 3; 4+ — 4 балла Vitreous haze (max 4 points, are graded using the grading scale presented by SUN and R. Nussenblatt [18, 19]) Haze: 0 — 0; 0,5+ or 1+ — 1; 2+ — 2, 3+ — 3; 4+ — 4 points
3	Новые воспалительные изменения в периферической сетчатке (максимально 8 баллов): добавьте 2 балла для каждого квадранта периферической сетчатки, если в них отмечены новые воспалительные изменения (экссудат, геморрагии, васкулит) New inflammatory peripheral fundus lesions (max 8 points): give each 2 points in each quadrants of peripheral retina if new inflammatory changes (exudates, hemorrhages, vasculitis) are seen
4	Новые воспалительные изменения в заднем полюсе сетчатки (максимально 4 балла) Процент области, подверженной новым воспалительным изменениям в заднем полюсе сетчатки: 0% — 0; > 0, но < 10% — 2; ≥ 10, но < 25% — 3; ≥ 25% — 4 балла New inflammatory posterior pole lesions (max 4 points) The percentage of areas occupying new inflammatory changes in the posterior pole of retina: 0% — 0; > 0 and < 10% — 2; ≥ 10 and < 25% — 3; ≥ 25% — 4 points
5	Новые воспалительные изменения в фовеальной зоне (максимально 2 балла): добавьте 2 балла при наличии любых новых воспалительных изменений (экссудат, геморрагии, васкулит) в фовеальной зоне New inflammatory foveal lesions (max 2 points): give 2 points if new inflammatory changes (exudates, hemorrhages, vasculitis) are seen in the fovea
6	Новые воспалительные изменения в диске зрительного нерва (максимально 2 балла): добавьте 2 балла при наличии любых новых воспалительных изменений в диске зрительного нерва (гиперемия, отек, иногда сопровождающиеся геморрагиями, экссудатом и отеком окружающей диск зрительного нерва сетчатки) New inflammatory optic disc lesions (max 2 points): give 2 points if new inflammatory optic disc changes (redness and edema, sometimes accompanied by hemorrhages, exudates and edema of retina surrounding the optic disc) are seen

оценке заднего полюса сетчатки считается процент области новых воспалительных изменений (кровоизлияния, экссудат) без включения зон отека сетчатки. Счет 2 балла выставляется, если зона воспалительных изменений не превышает 10 %; 3 балла, если более 10 %, но менее 25 %; 4 балла, если 25 % и более.

Фовеа (центральная часть макулы) является прогностически наиболее важной для пациентов с ББ, поэтому любые новые кровоизлияния или экссудат в этой области добавляют 2 балла к общему счету. Новые воспалительные изменения в области диска зрительного нерва (отек ДЗН, сопровождающийся кровоизлияниями, экссудацией, отеком перипапиллярной сетчатки), расцениваются как 2 балла при подсчете повреждений ДЗН.

Для статистической обработки материала использовались методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 6.0 и SPSS. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — статистическая погрешность его определения (среднеквадратичное отклонение среднего по группе), а также в виде медианы с интерквартильным размахом [Me (25-й; 75-й перцентиль)]. При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами при помощи аналогичных непараметрических методов с использованием критерия Манна — Уитни. Достоверность различия частот определяли при помощи критерия χ^2 (для таблиц 2 на 2 — в точном решении Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Фишера и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больные ББ с ОУ не отличались по возрасту от пациентов без такового ($31,30 \pm 1,58$ и $35,30 \pm 1,47$ года), возрасту дебюта ББ ($20,80 \pm 1,41$ и $22,10 \pm 1,62$ года), возрасту установления диагноза ББ ($29,30 \pm 1,61$ и $30,30 \pm 1,45$ года), длительности ББ ($124,2 \pm 15,7$ и $141,9 \pm 13,9$ мес) и полу (мужчин 71,7 и 65,0 % соответственно). Длительность поражения глаз у пациентов с ОУ была статистически значимо меньшей, чем без ОУ ($3,39 \pm 0,57$ и $6,94 \pm 1,21$ года соответственно, $p = 0,009$). Число ОУ за предшествующий год было статистически значимо больше в группе пациентов, имевших ОУ на момент осмотра ($2,70 \pm 0,43$ и $0,24 \pm 0,09$ соответственно, $p < 0,001$). Общая активность ББ по VDCAF существенно не отличалась в группах больных ($4,00 \pm 0,35$ и $3,24 \pm 0,24$ балла соответственно, $p = 0,17$). Длительность терапии ББ была существенно меньше, чем длительность ББ, причем у пациентов с ОУ — значи-

мо меньше, чем без ОУ ($1,51 \pm 0,52$ и $4,34 \pm 0,76$ года соответственно, $p = 0,005$). При этом длительность непрерывной терапии ГК была значимо меньше ($1,0$ (0; 12) и $10,0$ (0; 36) мес соответственно, $p = 0,015$), а число парабубарных введений ГК за последний год было значимо больше в группе пациентов с ОУ ($5,50 \pm 1,48$ и $0,18 \pm 0,17$ соответственно, $p = 0,001$) (табл. 2).

У 83 пациентов с ОУ активное воспаление выявлено в 145 глазах. 59 (71 %) пациентов имели генерализованный, 24 (29 %) — изолированный задний увеит, у 59 (71 %) человек поражение глаз было двусторонним.

Средний счет по BOS24 для 145 глаз с активным увеитом на момент включения в исследование составил $7,38 \pm 0,71$ (от 2 до 20) балла. Средний счет для каждого из 6 параметров индекса BOS24 был следующим: 1) клетки в передней камере — $0,90 \pm 0,14$; 2) помутнение стекловидного тела — $1,23 \pm 0,14$; 3) повреждение периферической сетчатки — $3,19 \pm 0,46$; 4) повреждения заднего полюса — $0,57 \pm 0,15$; 5) повреждения в зоне фовеа — $0,62 \pm 0,12$; 6) повреждения ДЗН — $0,53 \pm 0,12$. Интересно, что наиболее часто, согласно BOS24, активный воспалительный процесс отмечался в зоне периферической сетчатки (в 94 глазах, 64,8 %) и в стекловидном теле (в 86 глазах, 59,3 %). Воспалительные изменения в передней камере глаза обнаружили в 55 глазах (37,9 %), в зоне фовеа — в 45 (31,0 %), в заднем полюсе — в 36 (24,8 %) и в области ДЗН — в 34 глазах (23,4 %). Максимальная выраженность воспалительных изменений по BOS24 была выявлена преимущественно в области периферической сетчатки (8 баллов в 67 глазах, 46,2 %), реже — в зоне фовеа (2 балла в 46 глазах, 31,7 %) и в ДЗН (2 балла в 40 глазах, 27,6 %). Максимальный счет воспалительных изменений (4 балла) в передней камере глаза и в заднем полюсе сетчатки отмечался лишь в 7 глазах (4,8 %). Максимально возможные воспалительные изменения в стекловидном теле (4 балла) были выявлены лишь в одном (2,7 %) глазу (рис. 2). Воспалительная активность увеита по BOS24 положительно коррелировала с числом ОУ за последний год ($R = 0,81$), числом парабубарных инъекций ГК за последний год ($R = 0,71$) и поражением кожи ($R = 0,44$), но отрицательно коррелировала с возрастом пациента ($R = -0,22$), общей длительностью терапии ББ ($R = -0,31$), язвенным поражением гениталий ($R = -0,22$) и тестом патергии ($R = -0,25$).

Всем пациентам с активным увеитом при обострении ББ проводилась противовоспалительная терапия ГК: пульс-терапия 6-метилпреднизолоном в средней суммарной дозе $1,53 \pm 0,32$ (от 0,25 до 2,5 г), средняя доза 6-метилпреднизолона внутрь составила $14,80 \pm 1,28$ мг/сут (от 8 до 24 мг/сут). 53 % пациентов в качестве иммуносупрессанта получали циклоспорин А в средней дозе 150 мг/сут, 47 % — азатиоприн в дозе 100–150 мг/сут.

Таблица 2. Общая характеристика больных
Table 2. Baseline characteristics of enrolled BD patients

Показатели Parameters	С обострением увеита Patients with current ocular attack (n = 83)	Без обострения увеита Patients without current ocular attack (n = 61)	p
Пол (м/ж), (n/%) Gender (male/female) (n/%)	60/23 (72/ 28)	40/21 (65/35)	н/д n/s
Возраст, годы Age, years (M ± m)	31,3 ± 1,58	35,30 ± 1,47	н/д n/s
Возраст дебюта ББ, годы Age of BD manifestation, years (M ± m)	20,80 ± 1,41	22,10 ± 1,62	н/д n/s
Возраст установления диагноза ББ, годы Age of BD diagnosis, years (M ± m)	29,30 ± 1,61	30,30 ± 1,45	н/д n/s
Возраст вовлечения глаз, годы Age of eyes involvement, years (M ± m)	25,30 ± 1,64	27,40 ± 1,85	н/д n/s
Длительность ББ, месяцы BD duration, months (M ± m)	124,2 ± 15,7	141,9 ± 13,9	н/д n/s
Длительность постановки диагноза, годы Duration of diagnosis, years (M ± m)	3,39 ± 0,57	6,94 ± 1,21	0,009
Длительность поражения глаз, годы Duration of eye lesions, years (M ± m)	2,70 ± 0,43	0,24 ± 0,09	< 0,001
Число обострений увеита за последний год Number of ocular attack for the last year (M ± m)	8,42 ± 1,33	8,00 ± 1,09	н/д n/s
BDCAF, балл BD current activity (BDCAF), point (M ± m)	4,00 ± 0,35	3,24 ± 0,24	н/д n/s
СРБ, мг/л [Ме (25%-; 75%-ные квартили)] hsCRP, mg/l [Me (25 %; 75 %)]	1,76 (0,7; 16,1)	4,5 (1,4; 14,3)	н/д n/s
Длительность любой терапии, годы Any treatment duration, years (M ± m)	1,51 ± 0,52	4,34 ± 0,76	0,005
Длительность терапии ГК, месяцы [Ме (25%-; 75%-ные квартили)] Corticosteroid treatment duration, months [Me (25 %; 75 %)]	1,0 (0; 12)	10,0 (0; 36)	0,015
Доза преднизолола внутрь на момент обследования, мг/сут Current oral prednisone dose, mg/day (M ± m)	6,50 ± 1,22	7,89 ± 0,84	н/д n/s
Число парабульбарных инъекций за год Parabulbar injections number per year (M ± m)	5,50 ± 1,48	0,17 ± 0,17	0,001

Примечание. м — мужчины, ж — женщины, н/д — не достоверно, n — количество пациентов.
Note. n/s — difference is not significant, n — number of patients.

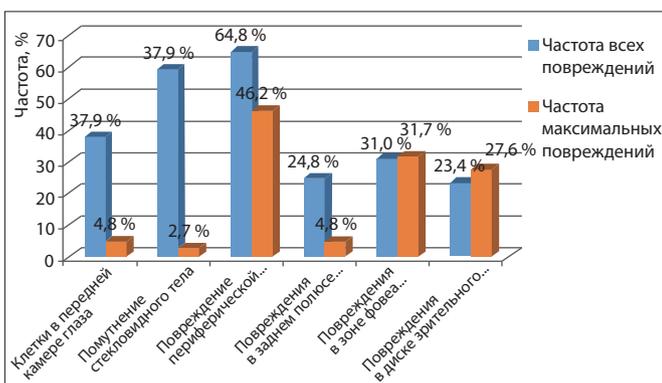


Рис. 2. Частота воспалительных изменений, согласно индексу BOS24, в различных отделах глаза у больных ББ с обострением увеита.
Fig. 2. The frequency of the changes for each BOS24 parameters before the treatment.

После $9,43 \pm 2,47$ мес наблюдения (от 1 до 36 мес) все пациенты были осмотрены повторно. К этому времени индекс BOS24 статистически достоверно

($p < 0,001$) снизился и составил $1,86 \pm 0,48$ (от 0 до 9 баллов). Средний счет для каждого из 6 параметров BOS24 был следующим: 1) клетки в передней камере — $0,12 \pm 0,07$; 2) помутнение стекловидного тела — $0,48 \pm 0,13$; 3) повреждение периферической сетчатки — $0,36 \pm 0,15$; 4) повреждения заднего полюса — $0,18 \pm 0,10$; 5) повреждения в зоне фовеа — $0,34 \pm 0,13$; 6) повреждения ДЗН — $0,37 \pm 0,14$. Разница значений была достоверной для клеток в передней камере глаза ($p < 0,001$), помутнения стекловидного тела ($p = 0,002$), повреждения периферической сетчатки ($p < 0,001$) (табл. 3). Число ОУ в данной группе пациентов за год, прошедший после первичного осмотра, на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии значимо ($p = 0,002$) снизилось: с $2,60 \pm 0,49$ до $0,17 \pm 0,17$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Увеит при ББ характеризуется как рецидивирующее острое внутриглазное воспаление, часто проявляющееся как иридоциклит с гипопионом,

хориоретинит и окклюзирующий ангиит. Эти воспалительные изменения, обычно преходящие, могут спонтанно исчезать даже без терапии. Оценка активности внутриглазного воспаления при ББ затруднена, так как его выраженность может сильно меняться с течением времени [5].

Оценка активности увеита, как правило, основывается на определении частоты ОУ, локализации и тяжести воспалительных изменений [5, 7–9, 20]. Учитывается также мнение врача о степени тяжести увеита [5]. Индекс BDCAF используется для оценки общей активности ББ [14, 15] и учитывает все новые клинические симптомы, появившиеся у пациента за 4 недели, предшествующие врачебному осмотру. Определение активности увеита с помощью BDCAF зависит от ответа пациента на вопросы, касающиеся симптомов увеита (покраснение глаз, нечеткость зрения, боль в глазах), которые присутствуют последние 4 недели, и эта оценка достаточно субъективна. Индекс BOS24, предложенный японскими авторами для оценки активности увеита у больных ББ, лишен этих недостатков.

BOS24 представляет собой сумму баллов по 6 параметрам, характеризующим основные воспалительные изменения, встречающиеся при ОУ у больных ББ, и максимально может составить 24 балла. Так как этот индекс складывается только из объективных данных и не учитывает субъективные, основанные на мнении пациента, он является предпочтительным для научного анализа. Более того, BOS24 предлагается использовать как дополнение к BDCAF для оценки активности внутриглазного воспаления [5].

Т. Kaburaki и соавт. [5] доказали надежность и достоверность индекса BOS24 и предложили его в качестве объективного метода оценки активности увеита у больных ББ. Кроме того, авторы впервые применили BOS24 для оценки эффективности терапии инфликсимабом в отношении активности увеита и отметили, что данный инструмент позволяет объективизировать положительный эффект терапии.

В нашей работе мы также продемонстрировали возможность с помощью индекса BOS24 объективизировать выраженность внутриглазных воспалительных изменений у пациентов с ББ при обострении, показали, что при ББ максимально страдают прогностически наиболее значимые области — периферическая сетчатка, фовеальная зона и ДЗН. Степень активности увеита по BOS24 положительно коррелировала с частотой ОУ, текущей общей активностью ББ по BDCAF, поражением кожи, но не с длительностью лечения ББ. Таким образом, ОУ при ББ ассоциируется с другими симптомами обострения ББ, как правило, развивающимися при неадекватной иммуносупрессивной терапии. Результаты нашего исследования также позволяют рассматривать BOS24 в качестве надежного инструмента оценки

эффективности терапии увеита у больных ББ — активность увеита по BOS24 на фоне терапии статистически значимо снизилась.

Важно, что с помощью данного индекса можно не только оценить эффективность терапии в целом в отношении выраженности внутриглазного воспаления, но и детализировать динамику воспалительных изменений в отдельных областях глаза. Так, согласно данным Т. Kaburaki и соавт. [5], более значимое снижение выраженности внутриглазного воспаления на фоне терапии инфликсимабом у больных ББ отмечалось в стекловидном теле, на периферической сетчатке и особенно в заднем полюсе сетчатки и в фовеальной зоне, т. е. в тех зонах, где оно чаще приводит к слепоте. По нашим данным, традиционная терапия ГК и иммуносупрессантами приводит к статистически более значимому по BOS24 снижению активности воспаления в передней камере глаза, стекловидном теле и на периферии сетчатки, чем в заднем полюсе. Динамика выраженности воспаления в заднем полюсе сетчатки, фовеальной зоне и на ДЗН также отмечалась, но достоверных различий не было (табл. 3). Таким образом, учитывая динамику BOS24, выявляется большая эффективность применения ингибиторов ФНО- α , в частности инфликсимаба, в отношении сохранения остроты зрения пациентов по сравнению с традиционными иммуносупрессантами (циклоспорин и азатиоприн), используемыми для лечения ОУ у больных ББ. В подтверждение данного заключения существует ряд работ, демонстрирующих преимущества ингибиторов ФНО- α перед иммуносупрессивными препаратами в лечении ОУ при ББ [7–10].

Необходимо отметить, что индекс BOS24 достаточно прост в использовании, так как учитывает только новые воспалительные изменения, такие как клетки в передней камере глаза и в стекловидном теле, кровоизлияния в сетчатку, экссудат и васкулит сетчатки, и эти изменения обычно может увидеть любой квалифицированный офтальмолог. Кроме того, возможен ретроспективный подсчет BOS24 по записям осмотра офтальмолога.

Несмотря на преимущественно положительные характеристики, BOS24 имеет ряд ограничений в использовании. Например, ОУ не может быть оценено с помощью BOS24, если пациент в момент обострения не способен попасть к офтальмологу. Более того, трудно оценить повреждение сетчатки, если глазное дно не офтальмоскопируется в связи выраженным помутнением стекловидного тела, кровоизлиянием в стекловидное тело или в связи с катарактой. В таких случаях для оценки активности увеита необходимо использовать традиционные методы — частоту ОУ и определение остроты зрения.

На основании проведенной работы мы считаем целесообразным широкое внедрение индекса BOS24 в практику офтальмологов и ревматологов, занимающихся ББ, что позволит объективизировать оценку

Таблица 3. Динамика параметров индекса BOS24 у пациентов с ББ на фоне терапии, М ± m
Table 3. BOS24 parameters dynamics during treatment in BD patients, M ± m

Параметры индекса BOS24 BOS24 parameters	BOS24 при включении в исследование, балл Baseline BOS24, points	BOS24 на втором визите (на фоне лечения), балл BOS24 after treatment, points	p
Клетки в передней камере Anterior chamber cells	0,90 ± 0,14	0,12 ± 0,07	< 0,001
Помутнение стекловидного тела Vitreous haze	1,23 ± 0,14	0,48 ± 0,13	0,002
Повреждения периферической сетчатки Peripheral retina lesions	3,19 ± 0,46	0,36 ± 0,15	< 0,001
Повреждения заднего полюса Posterior pole lesions	0,57 ± 0,15	0,18 ± 0,10	н/д
Повреждения в зоне фовеа Foveal lesions	0,62 ± 0,12	0,34 ± 0,13	н/д
Повреждение диска зрительного нерва Optic disc lesions	0,53 ± 0,12	0,37 ± 0,14	н/д

ОУ, назначить адекватную терапию и доказательно оценить ее эффективность.

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Литература/References

- Alekberova Z.S. Болезнь Бехчета. Москва: РАМН и ГУ ИР РАМН; 2007.
Alekberova Z.S. Behçet's disease. Moscow: RAMN I GU IR RAMN; 2007 (In Russian).
- Nussenblatt R.B. Uveitis in Behçet's disease. Int. Rev. Immunol. 1997; 14 (1): 67–79. Review. doi: 10.3109/08830189709116845.
- Tugal-Tuktun I., Onal S., Altan-Yaycioglu R. Uveitis in Behçet's disease: an analysis of 880 patients. Am. J. Ophthalmol. 2004; 138: 373–80. doi: 10.1016/j.ajo.2004.03.022.
- Ohguro N., Sonoda K.H., Takeuchi M., Matsumura M., Mochizuki M. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. Jpn J Ophthalmol. 2012; 56: 432–5. doi: 10.1007/s10384-012-0158-z.
- Kaburaki T., Namba K., Sonoda K.H., et al. Ocular Behçet Disease Research Group of Japan. Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. Jpn. J. Ophthalmol. 2014; 58 (2 Mar): 120–30. doi:10.1007/s10384-013-0294-0.
- Hatemi G., Silman A., Bang D., et al. Management of Behçet's disease: a systematic literature review for the EULAR evidence based recommendations for the management of Behçet's disease. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 1656–62. doi: 10.1136/ard.2008.087957.
- Ohno S., Nakamura S., Hori S., et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. J Rheumatol. 2004; 31: 1362–8.
- Sfikakis P.P., Theodossiadis P.G., Katsiari C.G., Kaklamanis P., Markomichelakis N.N. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. Lancet. 2001; 358: 295–6. http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(01)05497-6.
- Niccoli L., Nannini C., Benucci M., et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behçet's disease: a 24-month follow-up study. Rheumatology. 2007; 46: 1161–4. http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem101.
- Hazirolan D., Stübiger N., Pleyer U. Light on the Horizon: biologicals in Behçet uveitis. Acta Ophthalmol. 2013; 91: 297–306. http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02348.x.
- Mushtaq B., Saeed T., Situnayake R.D., Murray P.I. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. Eye 2007; 21: 824–5. http://dx.doi.org/10.1038/sj.eye.6702352.
- Benitah N.R., Sobrin L., Papaliodis G.N. The use of biologic agents in the treatment of ocular manifestations of Behçet's disease. Semin Ophthalmol. 2011; 26 (4–5 Jul-Sep): 295–303. doi:10.3109/08820538.2011.588665.
- Calvo Catalá J., Campos Fernandez C., Rueda Cid A., et al. Efficacy of adalimumab in Behçet's disease. Description of 6 cases. ReumatolClin. 2011; 7 (4): 258–61. http://dx.doi.org/10.1016/s2173-5743(11)70056-9.
- Bhakta B.B., Brennan P., James T.E., et al. Behçet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. Rheumatology (Oxford). 1999; 38: 728–33. http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/38.8.728.
- Lawton G., Bhakta B.B., Chamberlain M.A., Tennant A. The Behçet's disease activity index. Rheumatology (Oxford). 2004; 43: 73–8. http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg453.
- International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet. 1990; 335: 1078–80. http://dx.doi.org/10.1016/0140-736(90)92643-V.
- Zouboulis Ch., Vaiopoulos G., Macromichelakis N., et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades – Behçet's disease in Greece. Clin. Exp. Rheum. 2003; 21 (suppl. 30): 19–26.
- Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am. J. Ophthalmol. 2005; 140: 509–16. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.057.
- Nussenblatt R.B., Palestine A.G., Chan C.C., Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. Ophthalmology. 1985; 92: 467–71. http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420(85)34001-0.
- Okada A.A., Goto H., Ohno S., Mochizuki M. Ocular Behçet's Disease Research Group of Japan. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease. Arch Ophthalmol. 2012; 130: 592–8. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.2698.

Поступила: 13.07.2017

Evaluation of uveitis activity in Behcet's disease patients using BOS24

V.V. Neroev — Corresponding member of RAS, Dr. Med. Sci., professor, director¹

G.A. Davydova — MD, Cand. Med. Sci., researcher, department of retina and optic nerve pathology¹

L.A. Katargina — Dr. Med. Sci., professor, deputy director¹

T.A. Lisitsyna — Dr. Med. Sci., leading researcher, laboratory of systemic rheumatoid diseases²

Z.R. Khatagova — MD, ophthalmologist¹

Z.S. Alekberova — Dr. Med. Sci., leading researcher, laboratory of systemic rheumatoid diseases²

¹Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia
6298685@mail.ru

Purpose: to estimate the change of uveitis activity using Behcet's disease ocular attack score 24 (BOS24) during anti-inflammatory and immunosuppressive therapy of Behcet's disease (BD) patients. **Material and methods.** 144 out of 205 patients (70.2 %) with confirmed BD diagnosis (according to the criteria set out in ISGBD, 1990) had ocular lesions, 83 of 144 (57.6 %) had acute uveitis, 145 eyes displayed active inflammation. Uveitis activity was estimated in dynamics using BOS24 score, which consisted of 6 parameters with the maximum level of 24 points. **Results.** The initial average BOS24 score for 145 eyes with active uveitis was 7.38 ± 0.71 points. The most pronounced inflammatory changes were revealed in posterior pole areas — mostly in retina periphery, less frequently in the area of fovea and the optic disc. All patients with uveitis exacerbation received systemic therapy including glucocorticoids, cyclosporine and/or azathioprine. After 9.43 ± 2.47 months of therapy, the average BOS24 score dropped significantly ($p < 0.001$) to 1.86 ± 0.48 . The most notable positive changes were revealed in the anterior chamber ($p < 0.001$), the vitreous ($p = 0.002$) and in retinal periphery ($p < 0.001$). **Conclusion.** BOS24 is a reliable tool allowing a quantitative assessment of uveitis activity in BD patients and its change after anti-inflammatory and immunosuppressive therapy.

Keywords: Behcet's disease, uveitis activity index, therapy.

For citations: Neroev V.V., Davydova G.A., Katargina L.A., Lisitsyna T.A., Khatagova Z.R., Alekberova Z.S. Evaluation of uveitis activity in Behcet's disease patients using BOS24. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (4): 30–7. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-30-37 (In Russian).

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

See the full version at <http://roj.igb.ru/eng>

Для контактов: Давыдова Галина Анатольевна
E-mail: 6298685@mail.ru