

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-121-128>

Иммунологические и клинические особенности бактериальных увеитов

Е.А. Клещева^{1, 2} ✉, С.А. Кочергин^{1, 2}, Г.Ш. Аржиматова^{1, 2}, А.Е. Клещев¹, Н.В. Мельникова^{1, 2}, Е.В. Ширшова²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия

² Московский городской офтальмологический центр ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина» ДЗМ; 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Россия

Бактериальная инфекция — один из этиологических факторов воспаления сосудистой оболочки глаза. Бактериальные агенты, способные провоцировать развитие увеита, многочисленны и разнообразны (грамположительные и грамотрицательные, палочки, кокки и жгутиковые, аэробные и анаэробные). Важно отметить, что бактериальная инфекция может вызывать воспаление увеальной оболочки за счет нескольких патогенетических механизмов. Прямое воздействие микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности лишь одно из реализуемых патологических влияний. Патогенетические механизмы развития увеального воспаления до конца не ясны, однако в настоящее время ведущая роль отводится активации бактериальными антигенами toll-подобных и pod-подобных рецепторов с последующим запуском каскада реакций, приводящих к выработке провоспалительных цитокинов. Кроме того, в качестве важного фактора рассматривают аутоиммунные процессы, в результате которых развивается перекрестное реагирование на антигены бактерий и схожие с ними антигены сосудистой оболочки глаза. Особенности патогенеза обуславливают проявления клинической картины бактериального увеита, для которого характерен гранулематозный тип воспаления. Исключение составляют увеиты, развивающиеся вследствие преобладания аутоиммунного компонента в развитии заболевания, что определяет патоморфологически негранулематозный тип воспаления. В настоящем обзоре освещены иммунологические механизмы развития бактериальных увеитов, а также их патоморфологические и клинические особенности, подробно рассмотрен патогенез сифилитического, туберкулезного, постстрептококкового увеитов. Оценена роль современных лекарственных средств в лечении бактериального воспаления сосудистой оболочки глаза.

Ключевые слова: бактериальная инфекция; бактериальный увеит; toll-подобные рецепторы; pod-подобные рецепторы; туберкулез; сифилис; постстрептококковый синдром; нестероидные противовоспалительные препараты; глюкокортикостероиды; фторхинолоны

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Клещева Е.А., Кочергин С.А., Аржиматова Г.Ш., Клещев А.Е., Мельникова Н.В., Ширшова Е.В. Иммунологические и клинические особенности бактериальных увеитов. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4):121-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-121-128>

Immunologic and clinical features of bacterial uveitis

Elena A. Kleshcheva^{1, 2} ✉, Sergey A. Kochergin^{1, 2}, Gulzhiyan Sh. Arzhimatova^{1, 2}, Aleksandr E. Kleshchev¹, Natal'ya V. Mel'nikova^{1, 2}, Elena V. Shirshova²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

²S.P. Botkin City Clinical Hospital, 5, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

klelen@mail.ru

Bacterial infection is one of the etiologic factors of inflammation of the uvea. Bacterial agents capable of provoking the development of uveitis are numerous and diverse (Gram-positive and Gram-negative; bacilli, cocci, and flagellates; aerobic and anaerobic). It is important to note that bacterial infection can cause uveal inflammation through several pathogenetic pathways. Direct exposure to microorganisms and products of their vital activity is only one of the realized pathological influences. The pathogenetic mechanisms of uveal inflammation development are not completely clear, but the leading role is currently attributed to activation of Toll-like and Nod-like receptors by bacterial antigens with subsequent triggering of a cascade of reactions leading to the production of inflammatory cytokines. In addition, a significant role is given to autoimmune processes, as a result of which cross-reactivity to bacterial antigens and similar antigens of the ocular vasculature develops. The peculiarities of pathogenesis provide the peculiarities of the clinical picture of bacterial uveitis, which is characterized by granulomatous type of inflammation. The exception is uveitis developing due to the predominance of autoimmune component in the development of the disease, which determines pathomorphological nongranulomatous type of inflammation. In this review immunologic mechanisms of bacterial uveitis development are given, pathogenesis of syphilitic, tuberculous, post-streptococcal uveitis is considered in more detail. Pathomorphologic and clinical features of bacterial uveitis are described. The role of modern drugs in the treatment of bacterial inflammation of the ocular vasculature is evaluated.

Keywords: bacterial infection; bacterial uveitis; toll-like receptors; nod-like receptors; tuberculosis; syphilis; post-streptococcal syndrome; non-steroidal anti-inflammatory drugs; steroids; fluoroquinolones

Conflict of interest: there is no conflict of interest.

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

For citation: Kleshcheva E.A., Kochergin S.A., Arzhimatova G.Sh., Kleshchev A.E., Mel'nikova N.V., Shirshova E.V. Immunologic and clinical features of bacterial uveitis. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 121-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-121-8>

Бактериальная инфекция — один из факторов, провоцирующих воспаление в сосудистой оболочке глаза при «устранении» защитных барьеров «глаз — кровь». Способы патологического воздействия бактерий на увеальные структуры разнообразны. Во-первых, непосредственное воздействие патогенных бактериальных агентов на ткани и клетки. Следует отметить, что провокаторами увеита могут быть не только целостные бактериальные клетки, но и отдельные антигеноносители (эндотоксины), возникающие при разрушении патогена вследствие воздействия на него антибактериальных препаратов или иммунной системы макроорганизма [1, 2]. Кроме того, бактериальные экзотоксины (более ядовитые в сравнении с эндотоксинами белковые вещества, вырабатываемые как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями) способны повреждать клетки глаза, в том числе сосудистой оболочки, путем повышения проницаемости клеточной стенки, блокады синтеза белка, нарушения контакта между клетками и т. д. [1–3]. К непосредственному воздействию бактерии на увеальную оболочку можно отнести цитотоксический эффект патологических иммунных комплексов, которые являются не чем иным, как комплексами «бактериальный антиген + моноклональное антитело». Данные структуры способны осаждаться в тканях человеческого организма с развитием сначала локального, а в последующем — генерализованного воспаления [1, 2].

Во-вторых, патологическое воздействие бактериальных агентов может происходить опосредованно, через активацию иммунной системы организма и ее неадекватное реагирование на собственные ткани [3, 4]. Данный вид патологического реагирования возникает вследствие формирования различных механизмов иммунного ответа. Так, например, увеит на фоне реактивного артрита развивается вследствие перекрестного реагирования (формирования антител) на триггеры кишечного воспаления (кишечные бактерии родов *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter* и др.), антигены синовиальной оболочки и сосудистой оболочки глаза [3–6]. Представляют интерес клинические и экспериментальные данные о существенной роли именно грамотрицательных бактерий, обозначенных выше, в развитии бактериального увеита. J. Rosenbaum и соавт. в 1980 г. показали на животных моделях развитие острого эндотоксининдуцированного переднего увеита при введении липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий парентерально (внутривенно, интраперитонеально). Следует отметить, что существенного влияния на другие ткани животного эндотоксин не оказывал [7].

Другим примером является развитие увеита на фоне анкилозирующего спондилита, тесно сцепленного с антигеном гистосовместимости HLA-B27. Моноклональные антитела к HLA-B27 перекрестно реагируют с определенными грамотрицательными бактериальными организ-

мами, а моноклональные антитела к грамотрицательным бактериям в свою очередь могут перекрестно реагировать с HLA-B27 [8, 9]. Поскольку белки, кодируемые генами главного комплекса гистосовместимости, присутствуют во всех клетках человеческого организма, «под удар» попадают в том числе и структуры глаза, чаще всего сосудистая оболочка. Похожий механизм развития увеита наблюдаются у пациентов с болезнью Бехчета, предположительным триггером которой является стрептококковая инфекция, а также с саркоидозом, в развитии которого, возможно, участвует микобактерия туберкулеза [10, 11].

Непосредственное первичное воздействие бактерий на сосудистую оболочку глаза приводит к активации неспецифического (врожденного) иммунитета путем связывания бактериальных антигенов с toll-подобными (TLR) и pod-подобными (NLR) рецепторами. TLR и NLR позволяют иммунной системе хозяина распознавать микроорганизмы и реагировать на них по «фирменному» пути, запуская самые ранние иммунные реакции, которые приводят к воспалению [11, 12]. Как TLR, так и NLR экспрессируются в глазу. TLR является трансмембранным рецептором (имеет в структуре внутриклеточный и внеклеточный участки) и распознает внеклеточные бактериальные антигены; NLR является цитоплазматическим рецептором и воспринимает преимущественно антигены внутриклеточных бактерий [11, 13, 14].

Так, например, богатая сеть TLR4, экспрессированного на антигенпредставляющих клетках (миеломоноцитарного ряда), обнаружена в корне радужки, цилиарном теле, хориоиде в периваскулярных и субэпителиальных участках стромы. Предположительно такое расположение клеток TLR4+ является стратегически необходимым и оптимальным для обнаружения и реагирования как на кровяной, так и на внутриглазной липополисахарид клеточной стенки бактерии [11, 15, 16]. Однако эксперименты на животных показывают, что не у всех линий моделей развивается острый передний увеит в ответ на введение эндотоксина (липополисахарида). Известно, что у мышей линии C3H/HeJ не развивается увеит в ответ на его введение, тогда как их сородичи линии C3H/HeN подвержены тяжелой форме эндотоксининдуцированного увеита. Генетическая основа гипореактивности на липополисахарид у мышей линии C3H/HeJ идентифицирована как результат точечной мутации в кодирующей области гена *TLR4*, что приводит к функциональному нарушению сигнализации *TLR4* [17]. По-видимому, липополисахарид клеточной стенки бактерии и *TLR4* в некоторых случаях переднего бактериального увеита играют ключевую патогенетическую роль в развитии воспаления [11, 16, 17].

В свою очередь, экспрессию NLR обнаруживают как в переднем, так и заднем отделах глаза, в том числе в сосудистой оболочке. NLR помимо распознавания внутриклеточных антигенов также активируют комплекс NF- κ B (универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла), приводя к экспрессии провоспалительных и хемотаксических цитокинов [11, 13]. Известно, что NLR распознают мурамилдипептид на разрушенном пептидогликане клеточной стенки бактерий, что позволяет ему реагировать на антигены как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. Однако, поскольку грамположительные бактерии содержат больше пептидогликана в клеточной стенке, более интенсивный иммунный ответ наблюдают при инфекции, вызванной бактериями Грам (+). NLR помимо антигенов клеточной стенки способны распознавать

бактериальные токсины и кристаллы, а также флагеллин (белок жгутиков) грамотрицательных бактерий, например таких как *Pseudomonas aeruginosa*. После активации антигенами бактерий NLR образуют большой мультибелковый комплекс (инфламмасому), который активирует каспазу-1 и формирует каскад реакций с участием провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-18 и IL-33, определяющих развитие воспаления [11, 13, 17]. D. Li и соавт. [17] обозначили решающую роль передачи сигнала к запуску провоспалительных реакций через NLR в развитии острого переднего увеита, показав при этом, однако, что данный путь иммунного реагирования не является значимым в формировании воспаления в хориоиде и пигментном эпителии сетчатки [14].

Примечательным является тот факт, что бактериальная инфекция способна вызывать воспаление в сосудистой оболочке глаза с одновременным использованием нескольких патогенетических путей, т. е. влияя на структуру уvealной оболочки как непосредственно, оказывая повреждающее действие на ткани, так и опосредованно, способствуя развитию патологической гиперактивности иммунной системы, приводящей к воспалению. Примером могут служить *Treponema pallidum* и *Mycobacterium tuberculosis*.

На первоначальном этапе *Treponema pallidum* размножается в месте внедрения в организм, а затем распространяется в отдаленные ткани посредством системы большого числа жгутиков. Многочисленные исследования продемонстрировали наличие *Treponema pallidum* в глазу при исследовании водянистой влаги пациентов как на ранних, так и на поздних этапах заболевания [18, 19]. Лабораторные исследования проводились при помощи методов визуализации в темном поле, окрашивании серебряной пропиткой, иммунодетекции, а также посредством инокуляции лабораторных животных. Преодоление гематоофтальмического (переднекамерного и гематоретинального) барьера является неотъемлемым условием внедрения бактерии в структуры глаза [18–20]. В настоящее время предполагают наличие так называемой трансэндотелиальной миграции *Treponema pallidum*, однако в глазу данный путь распространения бактерии в настоящий момент пока не изучен. В эксперименте помеченные радиоактивной меткой трепонемы адгезируются из кровотока к клеткам эндотелия при помощи молекул клеточной адгезии [18–20]. Подобные молекулы экспрессируются в том числе и эндотелиальными клетками сосудистой оболочки глаза, что не исключает данный путь распространения инфекции в глазу.

В свою очередь *Mycobacterium tuberculosis* при попадании в организм человека инфицируют макрофаги, которые используют в том числе с транспортной целью. Макрофаги на своей поверхности содержат несколько рецепторов, которые туберкулезные бактерии используют для проникновения внутрь клетки¹. Возможным рецептором для *Mycobacterium tuberculosis* является рецептор из группы вышеописанных TLR, среди которых исследователи-иммунологи отмечают TLR2 как наиболее вероятный претендент на соединение с патогеном [21, 22]. Нарушение фагоцитирующих способностей макрофага происходит посредством блокировки фаголизосом, что не позволяет разрушить бактериальную клетку, находящуюся внутри макрофага. В последующем происходит активное размножение туберку-

¹ Хокканен В.М. Клинические проявления туберкулезных увеитов у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка: Международная научно-практическая конференция, Санкт-Петербург, 12–13 сентября 2022 года. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022: 82–87

лезной бактерии и гибель макрофага с выбросом большого количества патогена в окружающие ткани. Происходит быстрое инфицирование все новых и новых фагоцитов с дальнейшей продукцией провоспалительных белков (цитокинов и хемокинов) и развитием воспаления. Вследствие действия хемокинов происходит активное привлечение в очаг воспаления лимфоцитов, эпителиальных и гигантских клеток, что приводит к формированию единичных или множественных гранул [11, 21].

Таким образом, патоморфологическим признаком сифилитического и туберкулезного воспаления является гранулематозный характер (за счет периваскулярной инфильтрации иммунокомпетентными клетками, сопровождающейся пролиферацией эндотелиальных клеток). Данный факт подтверждается обнаружением в энуклеированных глазах (пораженных сифилисом, туберкулезом) молекулярных структур с вышеописанным клеточным составом.

Клиническая картина бактериального увеита довольно разнообразна: у пациентов можно наблюдать развитие переднего, срединного и заднего увеитов. Иридоциклит

протекает с формированием крупных салных преципитатов, грубых задних синехий, выраженным помутнением стекловидного тела (рис. 1, 2).

После появления антибактериальных препаратов (в том числе используемых в лечении сифилиса и туберкулеза) в настоящее время практически не встречается развитие крупных, видимых «глазом» гранулём (например, сифилитических гумм радужки, или хориоидеи, или туберкулёмы). Нередко бактериальные передние и срединные увеиты осложняются хориоидитом, макулярным отеком, васкулитом сетчатки, оптическим невритом, и воспаление в глазу приобретает генерализованный характер [21–23]. Генерализация глазного воспаления возникает вследствие разных причин, к которым можно отнести сопутствующие инфекции (ВИЧ-инфекцию, герпес-вирусную инфекцию, вирусные гепатиты, туберкулез, сифилис), позднее развитие этиологии воспаления и, как следствие, позднее начало специфической терапии (рис. 3).

Здесь же следует обратить внимание на то, что, например, развитие изначально тяжелых форм туберкулезного воспаления сосудистой оболочки глаза (фокального, мультифокального и диссеминированного хориоретинитов) происходит в ассоциации с милиарным туберкулезом легких (рис. 4). В таких случаях инфекционный процесс в сосудистой оболочке глаза, связанный с *Mycobacterium tuberculosis*, является результатом непосредственного повреждающего действия микроба, что наблюдают при гематогенном распространении микобактерии из первичного очага инфекции, чаще легочной локализации. Необходимо заметить, что вовлечение сетчатки в воспаление и развитие хориоретинита обусловлено реакцией перекрестной гиперчувствительности иммунной системы к антигенам пигментного эпителия сетчатки [21, 23].

Воспалительное повреждение структур заднего отдела глаза, сопровождающееся отеком тканей вследствие ишемии, у пациентов с передним бактериальным увеитом предположительно связывают с проникновением патогена в кровяное русло сетчатки в результате нарушения гематоретинального барьера и адгезии бактерий на эндотелии [21, 23]. Данное обстоятельство приводит к активации эндотелия вследствие экспрессии на его поверхности факторов адгезии лейкоцитов, провоспалительных цитокинов, приводящих через цепь иммунных реакций к клеточному повреждению.

Таким образом, бактериальный патоген воздействует на ткани глаза как непосредственно, так и опосредованно, запуская каскад фактически аутоиммунного воспаления.

Данный вид воспаления может быть обусловлен реакцией гиперчувствительности IV типа (замедленного типа), приводящей к специфической сенсибилизации организма в целом и тканей глаза в частности [24–26]. Развитие увеита у таких пациентов происходит вследствие воздействия пускового (провоцирующего) фактора (травма, переохлаждение, инфекционные заболевания, стресс и т. д.). В качестве примера в данном случае можно привести развитие увеита (как правило, двустороннего) на фоне тубулоинтерстициального нефрита (ТИН). Патогенез данного синдрома изучен недостаточно, однако считается, что возникает он в результате

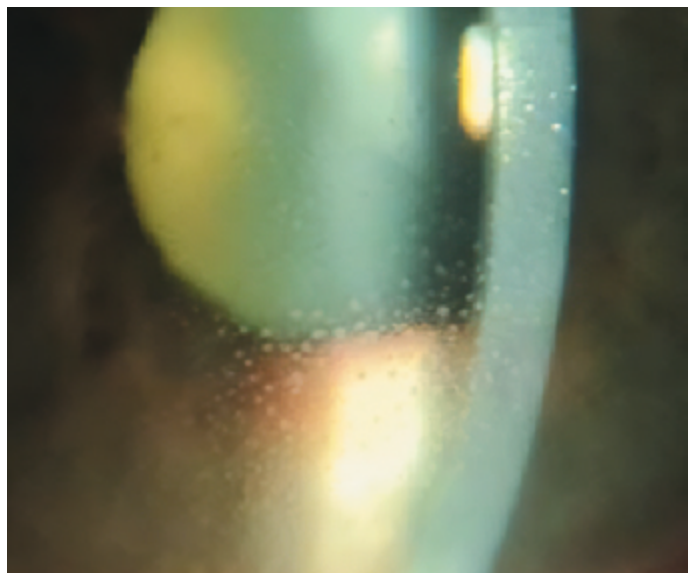


Рис. 1. Сальные преципитаты на эндотелии роговицы (линия Эрлиха — Тюрка) у пациента с туберкулезным иридоциклитом (гранулематозный увеит)

Fig. 1. Sebaceous precipitates on the corneal endothelium (Ehrlich — Türk line) in a patient with tuberculous iridocyclitis (granulomatous uveitis)

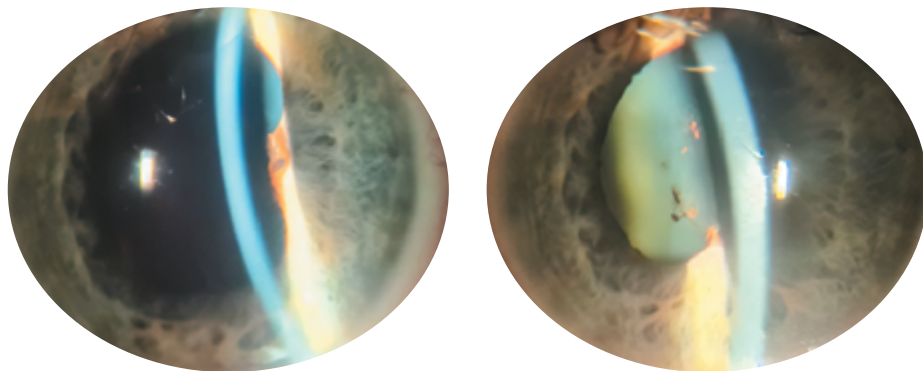


Рис. 2. Сформировавшиеся грубые задние синехии у ВИЧ-инфицированного пациента после перенесенного сифилитического иридоциклита

Fig. 2. Formed coarse posterior synechiae in an HIV-infected patient after syphilitic iridocyclitis

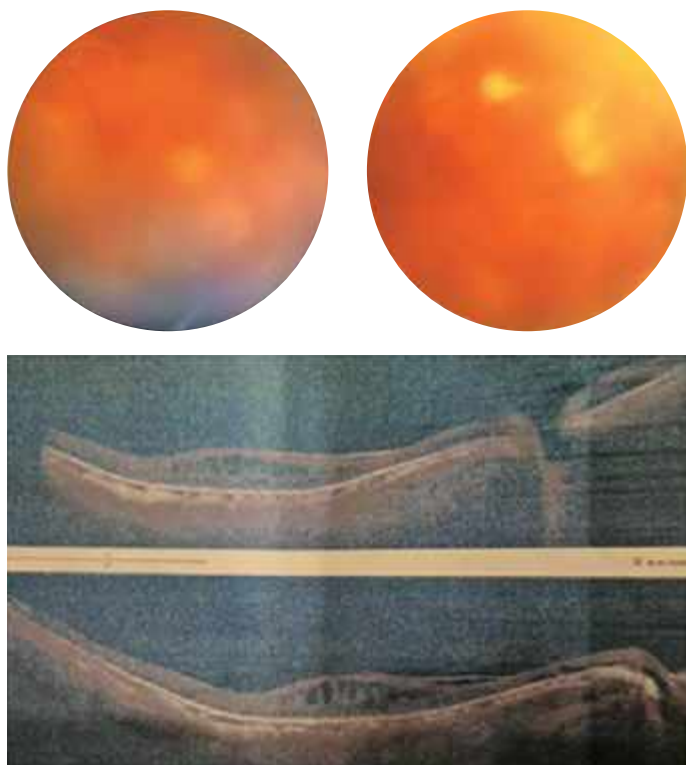


Рис. 3. Двусторонний сифилитический панувеит со «снежковидными» помутнениями стекловидного тела у ВИЧ-инфицированного пациента

Fig. 3. Bilateral syphilitic panuveitis with “snowball-shaped” vitreous opacities in an HIV-infected patient

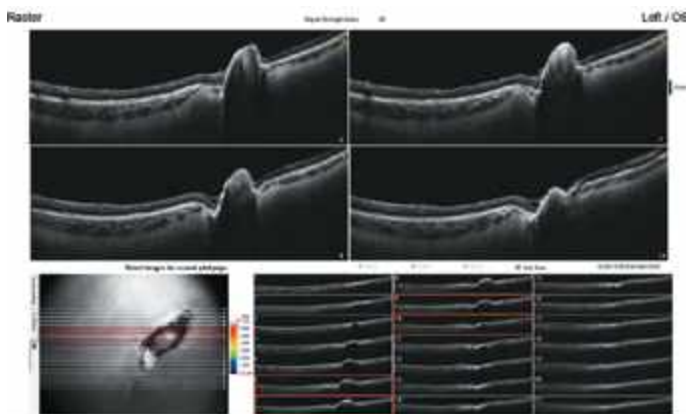


Рис. 4. Рубец после перенесенного фокального туберкулезного хориоретинита у пациентки с диссеминированным туберкулезом легких в анамнезе

Fig. 4. Scar after focal tuberculous chorioretinitis in a patient with a history of disseminated pulmonary tuberculosis

сочетания как минимум двух факторов: восприимчивости/предрасположенности хозяина и провоцирующих факторов окружающей среды. Одним из триггеров развития синдрома ТИН считают стрептококковую инфекцию [24, 25]. Преобладающую роль в патогенезе синдрома играют реакции гиперчувствительности замедленного типа, запускаемые стрептококковыми антигенами. Патогенез увеита и ТИН схож вследствие общей антигенности почечной и глазной тканей. Фактором предрасположенности к развитию увеита на фоне ТИН может быть носительство генов системы главного комплекса гистосовместимости

*HLA DRB1*01* и *HLA DQA1*01*, что позволяет отнести ТИН к аутоиммунному заболеванию с возможным провокатором его развития — стрептококком [24, 25].

Стрептококк обладает потенциальной иммуногенностью и играет роль причинного фактора в целом ряде иммуноопосредованных заболеваний. Механизмы развития таких болезней хорошо изучены и представляют собой перекрестную реактивность с тканями хозяина при ревматической болезни сердца, отложение иммунных комплексов при постстрептококковом гломерулонефрите. Эти заболевания нередко являются фоном для развития увеального воспаления. Крайне интересными являются данные лабораторной диагностики пациентов этой группы: значительное повышение титров антистрептолизина О в сыворотке крови и стрептококкположительные результаты микробиологического исследования посевов из носоглотки и ротоглотки [24, 25].

Кроме того, в периодической литературе можно встретить описание так называемого постстрептококкового синдрома. Постстрептококковый синдром — это системное аутоиммунное заболевание с поражением сердца, почек, кожи и глаза. Проявлениями синдрома могут быть ревматическая лихорадка, гломерулонефрит и узловатая эритема. Передний увеит при постстрептококковом синдроме встречается чаще, нежели задний и, в отличие от туберкулезного и сифилитического, патоморфологически является негранулематозным увеитом. Сообщения о васкулите сетчатки и папиллофлебите в качестве проявления постстрептококкового синдрома редки. Развивается данный синдром после перенесенных фарингита, тонзиллита или ангины. Временной промежуток между острыми проявлениями стрептококковой инфекции верхних дыхательных путей и развитием симптомокомплекса «постстрептококковый синдром» составляет от 10 дней до нескольких месяцев [24, 25].

В последнее время трудно говорить о специфичности клинической картины бактериального увеита. Возможными причинами «схожести» симптомов увеального воспаления различной этиологии могут быть, во-первых, мутации бактерий и вирусов, провоцирующих патологический процесс, что в свою очередь оказывает влияние на течение и характер заболевания. Во-вторых, широкое использование в популяции антибактериальных препаратов, что приводит к развитию резистентности бактерий к проводимой антибиотикотерапии и переходу заболевания в хроническое, затяжное течение. И наконец, следует отметить, что развитие увеита может быть спровоцировано одновременно несколькими факторами — как инфекционными, так и неинфекционными.

Клиническая картина переднего увеита в основном представлена хроническим гранулематозным воспалением, в случае с туберкулезным или сифилитическим увеитом — плохо поддающимся лечению при использовании классической терапевтической схемы (глюкокортикостероид + антибиотик + нестероидный противовоспалительный препарат + мидриатик). Однако в некоторых случаях воспаление может носить негранулематозный характер, например, как было указано выше, при развитии постстрептококкового увеита, что, по-видимому, связано с запуском аутоиммунного повреждения сосудистой оболочки глаза. Можно предположить, что развитие гранулематозного или негранулематозного увеита на фоне бактериальной инфекции связано с интенсивностью аутоиммунных реакций, являющихся звеном патогенеза увеального воспаления любой этиологии. Возможно, в случае преобладания

аутоиммунного компонента в патогенезе бактериального увеита (как в случае постстрептококкового синдрома) клиническая картина представлена негранулематозным воспалением, и наоборот, непосредственное воздействие антигенов бактерий на сосудистую оболочку глаза приводит к формированию гранулём.

Учитывая сложный, многокомпонентный патогенез развития бактериального увеита, вовлечение в некоторых случаях в патологический процесс всех структур сосудистой оболочки глаза (например, вовлечение заднего отдела глаза в воспаление при передних увеитах), в терапии заболевания следует использовать комплексный подход: применение антибактериальных, противовоспалительных, иммуномодулирующих лекарственных средств как местно, так и системно, исходя из клинической картины воспаления. Кроме того, важную роль в выборе антибактериального препарата должна играть лабораторная диагностика, позволяющая выявить этиологическую составляющую заболевания.

Ключевыми лекарственными препаратами в лечении увеита любой этиологии, в том числе и бактериальной, являются противовоспалительные средства: глюкокортикостероиды (ГКС), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), подавляющие синтез простагландин на разных этапах их формирования: ГКС — на этапе синтеза арахидоновой кислоты посредством ингибирования фосфолипазы- A_2 , НПВП — на этапе синтеза цикло-оксигеназы [27]. Ввиду того факта, что одну из ключевых ролей в развитии бактериального воспаления в глазу, как было отмечено выше, играют TLR, в частности TLR4, в результате активации которых бактериальными антигенами происходит синтез в том числе и простагландинов, использование ГКС и НПВП в схеме терапии пациентов с бактериальными увеитами является неоспоримой необходимостью. В зависимости от тяжести воспалительного процесса препараты данных групп назначают или только в виде местных инстилляций, или — в тяжелых случаях — в таблетированном виде / в виде инъекций. В качестве местного НПВП в лечении увеита на сегодняшний день наиболее предпочтительным является бромфенак (Броксинак®, SENTISS). Препарат обладает выраженным противовоспалительным эффектом за счет подавления активности не только простагландинов, но и ряда других провоспалительных цитокинов (сосудистого эндотелиального ростового фактора, моноцитарного хемотаксического протеина-1, тромбоцитарного ростового фактора-AA), что обеспечивает его высокую эффективность в лечении увеального воспаления [28, 29]. Кроме того, бромфенак обладает высокой биодоступностью и способностью проникать в ткани заднего отдела глаза при местном использовании в виде глазных капель. Обозначенный эффект является важным в случаях развития панuveита и осложнений переднего увеита (макулярного отека, кистозного макулярного отека, васкулита сосудов сетчатки) и позволяет использовать бромфенак при данной патологии в рамках комплексной терапии [28, 29].

Синергистами НПВП в лечении пациентов с увеитом являются ГКС. Совместное применение ГКС и НПВП усиливает противовоспалительное действие препаратов, что обеспечивает довольно мощный терапевтический эффект [30, 31]. В настоящее время наиболее часто в офтальмологической практике используются топические ГКС — дексаметазон и фторметолон. Выбор одного из этих препаратов зависит в том числе и от клинической картины увеита, а именно от уровня внутриглазного давления (ВГД). Зачастую инфекционные увеиты, в том числе и бактери-

альные, протекают с повышением ВГД, что ограничивает применение дексаметазона. Однако молекула фторметолон (Флоас-Т®, Флоас-Моно®, SENTISS) в значительно меньшей степени оказывает влияние на уровень ВГД, что позволяет делать данный препарат препаратом выбора в лечении увеита с офтальмогипертензией [32].

Этиотропная терапия в лечении увеитов является основополагающей. Установленная бактериальная этиология увеального воспаления является показанием для назначения антибактериального препарата (как топического, так и системного), выбор которого зависит от чувствительности выявленного патогена/патогенов к существующим противомикробным средствам. В настоящее время золотым стандартом антибактериальной терапии в офтальмологии являются препараты хинолонового ряда, демонстрирующие высокую активность в лечении широкого спектра бактериальной инфекции. Следует обратить внимание на тот факт, что глазные формы фторхинолонов II, III, IV поколений, имеющиеся в арсенале офтальмолога, до настоящего времени не выработали резистентности у бактериальных агентов [33, 34]. Кроме того, препараты данного ряда могут быть использованы в лечении увеитов туберкулезной этиологии, поскольку фторхинолоны входят в группу антибиотиков, используемых в схеме лечения туберкулеза различной локализации. Однако ряд хинолоновых препаратов обладают высоким цитотоксическим эффектом в отношении клеток конъюнктивы и роговицы. Препаратом с наименьшей цитотоксичностью и широким спектром действия является левофлоксацин (Сигницеф®, SENTISS). Клеточной мишенью левофлоксацина, как и других представителей фторхинолонов, является ДНК-гираза, подавление активности которой приводит к разрыву и лизированию ДНК бактерий, что дает бактерицидный эффект [34]. Важно отметить, что механизм действия фторхинолонов отличается от механизма действия других групп антибиотиков, и это позволяет эффективно использовать фторхинолоны для лечения инфекционных заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными штаммами [33–35].

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что механизм повреждающего воздействия бактерий чрезвычайно разнообразен и включает как непосредственное, так и опосредованное воздействие бактериального патогена на структуры сосудистой оболочки глаза. Патогенез бактериального увеита определяет клиническую картину гранулематозного воспаления. Однако в некоторых случаях в результате превалирования аутоиммунного компонента в патогенезе увеита, как в случае постстрептококкового синдрома, наблюдают негранулематозный тип воспаления, что следует учитывать в постановке предварительного диагноза и не исключать бактериальную инфекцию в качестве триггера воспаления. Необходимо обратить внимание на то, что не всегда представляется возможным выделить клинические особенности увеитов, вызванных определенными бактериями, из-за схожести механизмов бактериального повреждения сосудистой оболочки глаза. Однако в случаях гранулематозного увеита, плохо поддающегося классическому неспецифическому (неэтиотропному) лечению, с затяжным течением, склонного к рецидивированию, следует исключать бактериальную инфекцию как пусковой фактор развития воспаления. Игнорирование факта хронизации процесса, несмотря на проводимую классическую терапию, способно привести к развитию осложнений со стороны сетчатки и зрительного нерва и безвозвратной потере зрительных функций, как, например, в случаях сифилитического или туберкулезного увеита.

Литература/References

- Rosenbaum JT, Rosenzweig HL, Smith JR, Martin TM, Planck SR. Uveitis secondary to bacterial products. *Ophthalmic Res.* 2008; 40 (3–4): 165–8. doi: 10.1159/000119870
- Wildner G, Bansal R, Ayyadurai N, Thurau S, Basu S. Pathogenesis of bacterial uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023; 31 (7): 1396–404. doi: 10.1080/09273948.2022.2155842
- Kozhich AT, Chan CC, Gery I, Whitcup SM. Recurrent intraocular inflammation in endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Jun; 41 (7): 1823–6. PMID: 10845604.
- Lin P. The role of the intestinal microbiome in ocular inflammatory disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018; 29 (3): 261–6. doi: 10.1097/ICU.0000000000000465
- Rothova A, Hajjaj A, de Hoog J, et al. Uveitis causes according to immune status of patients. *Acta Ophthalmol.* 2019; 97 (1): 53–9. doi: 10.1111/aos.13877
- Saari KM, Vilppula A, Lassus A, Leirisalo M, Saari R. Ocular inflammation in Reiter's disease after Salmonella enteritis. *Am J Ophthalmol.* 1980; 90 (1): 63–8. doi: 10.1016/s0002-9394(14)75077-9
- Rosenbaum JT, McDevitt HO, Guss RB, Egbert PR. Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease. *Nature.* 1980; 286 (5773): 611–3. doi: 10.1038/286611a0
- Ogasawara M, Kono DH, Yu DT. Mimicry of human histocompatibility HLA-B27 antigens by Klebsiella pneumoniae. *Infect Immun.* 1986; 51 (3): 901–8. doi: 10.1128/iai.51.3.901-908.1986
- Raybourne RB, Bunning VK, Williams KM. Reaction of anti-HLA-B monoclonal antibodies with envelope proteins of Shigella species. Evidence for molecular mimicry in the spondyloarthropathies. *J Immunol.* 1988 May 15; 140 (10): 3489–95. PMID: 3283236.
- Yanagihori H, Oyama N, Nakamura K, Mizuki N, Oguma K, Kaneko F. Role of IL-12B promoter polymorphism in Adamantiades-Behcet's disease susceptibility: An involvement of Th1 immunoreactivity against *Streptococcus Sanguinis* antigen. *J Invest Dermatol.* 2006; 126 (7): 1534–40. doi: 10.1038/sj.jid.5700203
- Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: Фолиант; 2008. [Ketlinskii S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. St. Petersburg: Foliant; 2008 (In Russ.)].
- Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Toll-like receptors in ocular immunity and the immunopathogenesis of inflammatory eye disease. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90 (1): 103–8. doi: 10.1136/bjo.2005.072686
- Davey MP, Martin TM, Planck SR, et al. Human endothelial cells express NOD2/CARD15 and increase IL-6 secretion in response to muramyl dipeptide. *Microvasc Res.* 2006; 71 (2): 103–7. doi: 10.1016/j.mvr.2005.11.010
- Гаврилова Н.А., Гаджиева Н.С., Иванова З.Г. и др. Характеристика экспрессии толл-рецепторов на клетках периферической крови при увеитах различного генеза. *Офтальмохирургия.* 2015; 4: 85–90. [Gavrilova N.A., Gadzhieva N.S., Ivanova Z.G., et al. Expression of Toll-like receptors on peripheral blood cells by uveitis of various genesis. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery.* 2015; 4: 85–90 (In Russ.)].
- Li D, Huang C, Han X, Sun J. Integrated transcriptome analysis of iris tissues in experimental autoimmune uveitis. *Front Genet.* 2022; 13: 867492. doi: 10.3389/fgene.2022.867492
- Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Recent advances in Toll-like receptors and anterior uveitis. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 40 (8): 821–8. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02797.x
- Li Q, Peng B, Whitcup SM, Jang SU, Chan CC. Endotoxin induced uveitis in the mouse: susceptibility and genetic control. *Exp Eye Res.* 1995; 61 (5): 629–32. doi: 10.1016/s0014-4835(05)80056-9
- Furtado JM, Simões M, Vasconcelos-Santos D, et al. Ocular syphilis. *Surv Ophthalmol.* 2022; 67 (2): 440–62. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.06.003
- Cunningham ET Jr, Eandi CM, Pichi F. Syphilitic uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014; 22 (1): 2–3. doi: 10.3109/09273948.2014.883236
- Jumper JM, Randhawa S. Imaging syphilis uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2012; 52 (4): 121–9. doi: 10.1097/IIO.0b013e3182691388
- Устинова Е.И. Туберкулез глаз и сходные с ним заболевания. Санкт-Петербург: Изд-во «Левша»; 2002. [Ustinova E.I. Tuberculosis of the eye and similar diseases. St. Petersburg: Levsha; 2002 (In Russ.)].
- Cunningham ET Jr, Rathinam SR, Albin TA, Chee SP, Zierhut M. Tuberculous uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015; 23 (1): 2–6. doi: 10.3109/09273948.2014.1004016
- Панова И.Е., Дроздова Е.А. Увеиты: руководство для врачей. Москва: Мед. информ. Агентство; 2014. [Panova I.E., Drozdova E.A. Uveitis: a guide for physicians. Moscow: Med. inform. Agentstvo; 2014 (In Russ.)].
- Medina CA, Fajardo A, Calderon A, Aracena M. Post-Streptococcal Uveitis: Case Report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019; 27 (7): 1086–9. doi: 10.1080/09273948.2018.1501493
- Leiba H, Barash J, Pollack A. Poststreptococcal uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1998; 126 (2): 317–8. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00159-7
- Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Цитокины в клинической офтальмологии. Уфа: ГУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней» АН РБ, ГУП РБ «Уфимский полиграфкомбинат»; 2008. [Bikbov M.M., Shevchuk N.E., Mal'khanov V.B. Cytokines in clinical ophthalmology. Ufa; 2008 (In Russ.)].
- Kikuchi Y, Sugano E, Yuki S, et al. SIG-1451, a novel, non-steroidal anti-inflammatory compound, attenuates light-induced photoreceptor degeneration by affecting the inflammatory process. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (15): 8802. https://doi.org/10.3390/ijms23158802
- Saade JS, Istambouli R, AbdulAal M, Antonios R, Hamam RN. Bromfenac 0.09 % for the Treatment of macular edema secondary to noninfectious Uveitis. *Middle East African Journal of Ophthalmology.* 2021; 28 (2): 98–103. doi: 10.4103/meajo.meajo_134_21
- Matsumura T, Iwasaki K, Arimura S, et al. Topical bromfenac reduces multiple inflammatory cytokines in the aqueous humour of pseudophakic patients. *Scientific Reports.* 2021; 11 (1): 6018. doi: 10.1038/s41598-021-85495-w
- Loza E. Systematic review: is there contraindication to the concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and steroids? *Reumatol Clin.* 2008; 4 (6): 220–7. doi: 10.1016/S1699-258X(08)75542-6
- Малюгин Б.Э., Шпак А.А., Морозова Т.А. Хирургия катаракты: клинико-фармакологические подходы. Москва: Офтальмология, 2015. [Malyugin B.E., Shpak A.A., Morozova T.A. Cataract surgery: clinical and pharmacological approaches. Moscow: Oftalmologiya, 2015 (In Russ.)].
- Al Hanaineh AT, Hassanein DH, Abdelbaky SH, El Zawahry OM. Steroid-induced ocular hypertension in the pediatric age group. *Eur J Ophthalmol.* 2018; 28 (4): 372–7. doi: 10.1177/1120672118757434
- Vialichka A, Biagi M, Meyer K, et al. Activity of Delafloxacin and Levofloxacin against Stenotrophomonas maltophilia at simulated plasma and intrapulmonary pH Values. *Microbiology Spectrum.* 2022; 10 (4): e0270521. doi: 10.1128/spectrum.02705-21
- Lopes LA, Veroneze I, Burgardt CI, Niebel Stier CJ. Prophylaxis with levofloxacin: impact on bacterial susceptibility and epidemiology in a hematopoietic stem cell transplant unit. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014; 36 (1): 35–42. doi: 10.5581/1516-8484.20140011
- Tunitskaya VL, Khomutov AR, Kochetkov SN, Kotovskaya SK, Charushin VN. Inhibition of DNA gyrase by levofloxacin and related fluorine-containing heterocyclic compounds. *Acta Naturae.* 2011; 3 (4): 94–9.

Вклад авторов в работу: Е.А. Клещева — концепция обзора, редактирование и финальная подготовка статьи к публикации; С.А. Кочергин, Г.Ш. Аржиматова — концепция обзора, изучение источников литературы, написание статьи; А.Е. Клещев, Н.В. Мельникова, Е.В. Ширшова — сбор и обработка данных литературы.

Author's contribution: E.A. Kleshcheva — review concept, editing and final preparation of the article for publication; S.A. Kochergin, G.Sh. Arzhimatova — review concept, study of literature sources, writing of the article; A.E. Kleshchev, N.V. Melnikova, E.V. Shirshova — collection and processing of literature data.

Поступила: 05.09.2024. Переработана: 07.10.2024. Принята к печати: 08.10.2024

Originally received: 05.09.2024. Final revision: 07.10.2024. Accepted: 08.10.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия

² Московский городской офтальмологический центр ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина» ДЗМ; 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Россия

Елена Александровна Клещева — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии¹, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0002-1392-3432

Сергей Александрович Кочергин — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии¹, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0002-8913-822X

Гулзхиан Шевкетовна Аржиматова — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии¹, руководитель центра², ORCID 0000-0001-9080-3170

Александр Евгеньевич Клещев — ординатор кафедры офтальмологии¹, ORCID 0009-0008-8420-732X

Наталья Владимировна Мельникова — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии¹, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0003-3917-0691

Елена Васильевна Ширшова — заведующая офтальмологическим отделением № 64²

Для контактов: Елена Александровна Клещева,
klelen@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² S.P. Botkin City Clinical Hospital, 5, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

Elena A. Kleshcheva — Cand. of Med. Sci., associate professor, chair of ophthalmology¹, ophthalmologist², ORCID 0000-0002-1392-3432

Sergey A. Kochergin — Dr. of Med. Sci., professor, chair of ophthalmology¹, ophthalmologist², ORCID 0000-0002-8913-822X

Gulzhiyan Sh. Arzhimatova — Cand. of Med. Sci., head², ORCID 0000-0001-9080-3170
Aleksandr E. Kleshchev — resident, chair of ophthalmology¹, ORCID 0009-0008-8420-732X

Natal'ya V. Mel'nikova — Cand. of Med. Sci., associate professor, chair of ophthalmology¹, ophthalmologist², ORCID 0000-0003-3917-0691

Elena V. Shirshova — head of the 64th ophthalmology department²

For contacts: Elena A. Kleshcheva,
klelen@mail.ru