

Оценка активности увеита с помощью индекса BOS24 у пациентов с болезнью Бехчета

Лисицына Т.А.¹, Давыдова Г.А.², Хатагова З.Р.², Катаргина Л.А.², Алекберова З.С.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19

¹V.A. Nasonova
 Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow 105062

Контакты: Татьяна Андреевна Лисицына; talisitsyna@rambler.ru

Contact: Tatiana Lisitsyna; talisitsyna@rambler.ru

Поступила 16.06.16

Цель исследования — оценить динамику активности текущего увеита с использованием индекса обострения увеита BOS24 (Behcet's disease Ocular attack Score 24) на фоне противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии у пациентов с болезнью Бехчета (ББ).

Материал и методы. 103 из 138 (75,6%) пациентов с ББ, достоверной согласно критериям ISGBD 1990 г., имели поражение глаз, 55 из 103 (53,4%) — обострение увеита. У 55 пациентов с обострением увеита активное воспаление выявлено в 94 глазах. Активность увеита оценивали в динамике по индексу BOS24, включающему 6 параметров с максимальным счетом 24 балла, на фоне противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии.

Результаты и обсуждение. Средний счет по индексу BOS24 для 94 глаз с активным увеитом при включении в исследование составил $9,33 \pm 0,91$ балла. Максимально выраженные воспалительные изменения были обнаружены в задней камере глаза, преимущественно в зоне периферической сетчатки, реже — в зоне фовеа и в диске зрительного нерва. Всем пациентам с обострением увеита проводилась системная терапия глюкокортикоидами, циклоспорином и/или азатиоприном. После $8,92 \pm 3,47$ мес лечения средний счет по индексу BOS24 статистически значимо ($p < 0,001$) снизился и составил $2,20 \pm 1,02$ балла. Наиболее существенные положительные изменения отмечались в передней камере глаза ($p = 0,03$), в стекловидном теле ($p < 0,01$) 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; индекс активности увеита; терапия.

Для ссылки: Лисицына ТА, Давыдова ГА, Хатагова ЗР и др. Оценка активности увеита с помощью индекса BOS24 у пациентов с болезнью Бехчета. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):681-686.

EVALUATION OF UVEITIS ACTIVITY USING BOS24 IN PATIENTS WITH BEHCET'S DISEASE Lisitsyna T.A.¹, Davydova G.A.², Khatagova Z.R.², Katargina L.A.², Alekberova Z.S.¹

Objective: to estimate changes of uveitis activity using BOS24 (Behcet's disease Ocular attack Score 24) during anti-inflammatory and immunosuppressive therapy in patients with Behcet's disease (BD).

Subjects and methods. 103 (75.6%) of the 138 patients with BD fulfilled the 1990 International Study Group for Behcet's Disease (ISGBD) criteria had eye lesions; 55 (53.4%) of the 103 patients had an exacerbation of uveitis. 55 patients with an exacerbation of uveitis were found to have active inflammation in 94 eyes. The activity of uveitis was monitored during anti-inflammatory and immunosuppressive therapy, by using BOS24 that consists of 6 parameters with maximal possible value 24.

Results and discussion. The mean BOS24 for 94 eyes with active uveitis at baseline was 9.33 ± 0.91 . The most pronounced inflammatory changes were found in the posterior chamber of the eye, mainly in the area of the peripheral retina, rarely in the area of the fovea and in the optic disc. All the patients with an exacerbation of uveitis received systemic therapy with glucocorticoids, cyclosporine and/or azathioprine. After 8.92 ± 3.47 months of treatment, the mean BOS24 decreased significantly ($p < 0.001$) to 2.20 ± 1.02 . The most substantial positive changes were noted in the anterior chamber of the eye ($p = 0.03$), vitreous humor ($p < 0.01$), and peripheral retina ($p < 0.001$).

Conclusion. BOS24 is a reliable tool to quantify uveitis activity in patients with BD and its dynamics during anti-inflammatory and immunosuppressive therapy.

Key words: Behcet's disease; uveitis activity index; therapy.

For reference: Lisitsyna TA, Davydova GA, Khatagova ZR, et al. Evaluation of uveitis activity using BOS24 in patients with Behcet's disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):681-686 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-681-686>

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит, при котором поражение глаз 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 Европейской антиревматической лиги (EULAR) с успехом используют глюкокортикоиды (ГК), цик-

лоспорин 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 и эффективности терапии увеита при ББ традиционно основывается на подсчете частоты ОУ, изменении остроты зрения, локализации воспалительного процесса (задний и генерализованный увеит более серьезны, чем передний), наличия или отсутствия тяжелых воспалительных проявлений (гипопион, вовлечение сетчатки, желтого пятна – макулы – или диска зрительного нерва – ДЗН) и мнения 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 (Behcet 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 Behcet's Disease Research Group of Japan) высоко оценила и предложила к использованию при ББ новый индекс для оценки активности текущего увеита – BOS24 (Behcet's disease Ocular attack Score 24) [5]. Авторы предлагают применять его для оценки выраженности каждого ОУ на момент обращения к офтальмологу. Если ОУ отмечается в обоих глазах, то индекс BOS24 подсчитывают 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 138 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 ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты прошли комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца Минздрава России.

Среди пациентов преобладали мужчины (67%). Средний возраст составлял $32,5 \pm 0,88$ года, средняя длительность ББ – $136,5 \pm 9,43$ мес (около 11 лет). Пациенты различались по этнической принадлежности: 69,5% из них были уроженцами Северного Кавказа, большей частью – этни-

ческими дагестанцами (36,7%) и чеченцами (10,9%), 17,2% – русскими. Из 81 пациента, обследованного на носительство HLA-B5(51) антигена, ассоциирующегося с ББ, 47 (58,0%) 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 (64%) пациентов имели высокую степень тяжести и умеренную текущую активность заболевания (BDCAF составлял в среднем $3,57 \pm 0,19$ балла). Адекватная терапия ББ до госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в большинстве случаев не проводилась, средняя длительность постоянной терапии ББ составила $3,05 \pm 0,46$ года.

Поражение глаз имели 103 из 138 (75,6%) пациентов. У 55 (53,4%) из них было диагностировано ОУ. ОУ считали острым появлением признаков внутриглазного воспаления с клиническими проявлениями увеита (инъецированность конъюнктивы, плавающие помутнения перед глазами, снижение остроты зрения и т. п.) и характерными признаками, выявляющимися при биомикроскопии (исследование с помощью щелевой лампы) и офтальмоскопии (исследование глазного дна) [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), периферические повреждения на глазном дне (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 несколько модифицированными рекомендациями рабочей группы по стандартизации номенклатуры увеитов – Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group [18]. При этом число клеток в передней камере оценивают с помощью полуколичественного метода, предполагающего 6 степеней активности: 0 (нет клеток), 0,5+ (1–5), 1+ (6–15), 2+ (16–25), 3+ (26–50) и 4+ (51 и более клеток в поле зрения при исследовании с помощью щелевой лампы). Для удобства клетки в передней камере, посчитанные как 0,5+ или 1+ в классификации рабочей группы SUN, в индексе BOS24 считаются как 1+. Прозрачность стекловидного тела (максимальное повреждение – 4 балла) оценивается по шкале, предложенной R.V. Nussenblatt и соавт. [19], с небольшой модификацией, а именно – используется полуколичественная оценка по 6 степеням активности, учитывающим четкость визуализации ДЗН, сосудов сетчатки, слоев нервных волокон при офтальмоскопии: 4+ (нечеткая визуализация ДЗН); 3+ (ДЗН виден, но границы его выглядят нечеткими); 2+ (более четкая визуализация сосудов сетчатки); 1+ (более четкая визуализация ДЗН и сосудов сетчатки); следы (незначительная размытость контуров ДЗН, но слои нервных волокон не видны); 0 (нет помутнения). Для удобства помутнение стек-

ловидного тела, расцененное как «следы» и 1+ в классификации R.V. Nussenblatt, в индексе BOS24 подсчитывается как 1+.

Для подсчета воспалительных изменений на сетчатке последнюю условно делят на задний полюс (зону между височных сосудистых аркад) и периферическую сетчатку (зону снаружки от височных сосудистых аркад), причем последняя делится на 4 зоны для каждого квадранта: верхневисочную, нижневисочную, верхненазальную, нижненазальную. При оценке периферической сетчатки 2 балла добавляется для каждого квадранта с новыми воспалительными изменениями, а именно – экссудатом или геморрагиями (максимально возможно 8 баллов). Отек сетчатки часто бывает проявлением хронического воспаления, в связи с чем он не учитывается при подсчете в случае отсутствия других признаков воспаления. Когда оценивается задний полюс сетчатки, высчитывается 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 >10%, но <25%; 4 балла – если ≥25%.

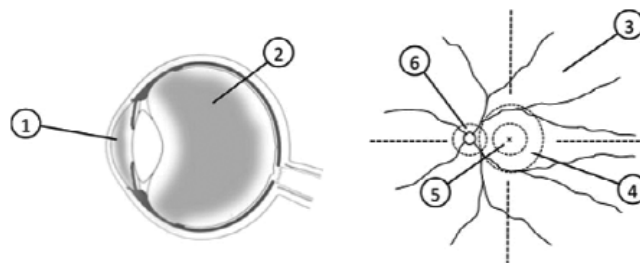
Фовеа (центральная часть макулы) считается прогностически наиболее важной зоной для пациентов с ББ, поэтому любые новые кровоизлияния или экссудат в этой области добавляют 2 балла к общему счету. Новые воспалительные изменения в области ДЗН (отек ДЗН, сопровождающийся кровоизлияниями, экссудацией, отеком 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, а m – статистическая погрешность его определения (среднеквадратичное отклонение среднего по группе), а также в виде медианы с интерквартильным размахом – Me [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении средних значений по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин 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 корреляции Фишера и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Больные ББ с ОУ не отличались от пациентов без такового по возрасту ($31,0 \pm 1,34$ и $35,1 \pm 1,61$ года), возрасту дебюта ББ ($19,0 \pm 1,19$ и $22,2 \pm 1,67$ года), возрасту установления диагноза ББ ($28,6 \pm 1,36$ и $30,6 \pm 1,57$ года), длительности ББ ($135,2 \pm 15,7$ и $148,3 \pm 16,1$ мес соответственно). Среди пациентов с ОУ было статистически значимо больше мужчин, чем среди больных без ОУ (80 и 62,5% соответственно; $p = 0,039$). Длительность поражения глаз у пациентов с ОУ была статистически значимо меньше, чем

без ОУ ($3,24 \pm 0,58$ и $7,06 \pm 1,37$ года соответственно; $p = 0,014$). Число ОУ за предшествовавший год было статистически значимо больше в группе пациентов, имевших ОУ на момент осмотра ($2,6 \pm 0,49$ и $0,12 \pm 0,05$ соответственно; $p < 0,001$). Общая активность ББ по VDSAF была значимо выше в группе больных с ОУ ($4,44 \pm 0,33$ и $3,17 \pm 0,31$ балла соответственно; $p = 0,006$). Длительность терапии ББ была существенно меньше, чем длительность ББ, причем у пациентов с ОУ – значимо мень-



Воспалительные изменения	Число баллов
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 ДЗН	0, 2
Максимально 24 балла	

Рис. 1. Индекс обострения увеита при ББ (Behcet's disease Ocular attack Score 24 – BOS24) [5]

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

1	Клетки в передней камере (максимально 4 балла, для оценки используется градация по SUN [18]): активные клетки: 0 – 0 баллов; 0,5+ или 1+ – 1 балл; 2+ – 2 балла, 3+ – 3 балла; 4+ или гипопион – 4 балла
2	Помутнение в стекловидном теле (максимально 4 балла, для оценки используется градация SUN и R.V. Nassenblatt [18, 19]): помутнение: 0 – 0 баллов; 0,5+ или 1+ – 1 балл; 2+ – 2 балла, 3+ – 3 балла; 4+ – 4 балла
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)
4	Новые воспалительные изменения в заднем полюсе сетчатки (максимально 4 балла): процент области, подверженной новым воспалительным изменениям в заднем полюсе сетчатки: 0% – 0 баллов; >0, но <10% – 2 балла; ≥10, но <25% – 3 балла; ≥25% – 4 балла
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
6	Новые воспалительные изменения в ДЗН (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)

Примечание. Задний полюс сетчатки включает область внутри аркадных сосудов, периферическая сетчатка – область снаружки от аркадных сосудов, которая делится на 4 области для каждого квадранта (верхневисочную, нижневисочную, верхненазальную и нижненазальную).

Таблица 2 Общая характеристика больных

Показатели	С обострением увеита (n=55)	Без обострения увеита (n=48)	P
Пол, м/ж, n (%)	44/11 (80/20)	30/18 (62,5/37,5)	0,309
Возраст, годы, M±m	31,0±1,34	35,1±1,61	нд
Возраст дебюта ББ, годы, M±m	19,0±1,19	22,2±1,67	нд
Возраст установления диагноза ББ, годы, M±m	28,6±1,36	30,6±1,57	нд
Возраст вовлечения глаз, годы, M±m	26,0±1,29	30,0±1,84	нд
Длительность ББ, мес, M±m	135,2±15,7	148,3±16,1	нд
Длительность постановки диагноза, M±m	9,53±1,34	8,31±1,25	нд
Длительность поражения глаз, годы, M±m	3,24±0,58	7,06±1,37	0,014
Число обострений увеита за последний год, M±m	2,6±0,49	0,12±0,05	<0,001
BDCAF, баллы, M±m	4,44±0,33	3,17±0,31	0,006
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [1,4; 20,7]	2,2 [1,2; 11,0]	нд
Длительность любой терапии, годы, M±m	1,90±0,53	4,26±0,79	0,017
Длительность терапии ГК, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [0; 24]	8,0 [0; 40]	нд
Доза преднизолона внутрь на момент обследования, мг/сут, M±m	9,17±0,98	7,23±0,90	нд
Число парабальбарных инъекций за год, M±m	4,80±1,92	0,3±0,3	0,032

Примечание. м – мужчины, ж – женщины, нд – недостоверно.

ше, чем у больных без ОУ (1,90±0,53 и 4,26±0,79 года соответственно; p=0,017). При этом длительность непрерывной терапии ГК в группах была сравнима (6,0 [0; 24] и 8,0 [0; 40] мес соответственно), а число парабальбарных введений ГК за последний год было значимо больше в группе пациентов с ОУ (4,80±1,92 и 0,3±0,3 соответственно; p=0,032; табл. 2).

У 55 пациентов с ОУ активное воспаление выявлено в 94 глазах. 35 (64%) пациентов имели генерализованный, 20 (36%) – задний увеит, у 39 (71%) поражение глаз было двусторонним.

Средний счет по BOS24 для 94 глаз с активным увеитом на момент включения в исследование составил 9,33±0,91 балла (от 2 до 20). Средний счет для каждого из 6 параметров индекса BOS24 был следующим: 1) клетки в передней камере – 0,94±0,19; 2) помутнение стекловидного тела – 1,12±0,19; 3) повреждение периферической сетчатки – 4,89±0,66; 4) повреждения заднего

полюса сетчатки – 0,64±0,21; 5) повреждения в зоне фовеа – 0,64±0,17; 6) повреждения ДЗН – 0,53±0,17. Интересно, что наиболее часто, согласно BOS24, активный воспалительный процесс отмечался в зоне периферической сетчатки – в 60 глазах (63,8%), в стекловидном теле – в 55 глазах (58,5%) и в передней камере глаза – в 50 глазах (53,2%). Повреждения в зоне фовеа встречались в 29 глазах (30,8%), в заднем полюсе сетчатки и в области ДЗН – в 22 глазах (по 23,4%). Максимальная выраженность воспалительных изменений по BOS24 была выявлена преимущественно в зоне периферической сетчатки – по 8 баллов в 43 глазах (45,7%), реже – в зоне фовеа, по 2 балла в 25 глазах (26,6%) и на ДЗН – по 2 балла в 22 глазах (23,4%). Максимальный счет воспалительных повреждений (4 балла) в передней камере глаза и в заднем полюсе сетчатки отмечался лишь в 3 глазах (3,2%). Максимально возможных воспалительных изменений в стекловидном теле выявлено не было ни

в одном случае (рис. 2). Воспалительная активность увеита по BOS24 положительно коррелировала с числом ОУ за последний год (R=0,86), общей активностью ББ по индексу BDCAF (R=0,28), поражением кожи (R=0,44) и отрицательно коррелировала с общей длительностью терапии ББ (R=-0,28).

Всем пациентам с активным увеитом при обострении ББ проводилась противовоспалительная терапия ГК: пульс-терапия 6-метилпреднизолоном в средней суммарной дозе 1,53±0,32 г (от 0,25 до 2,5 г), средняя доза 6-метилпреднизолона внутрь составила 12,6±1,24 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.

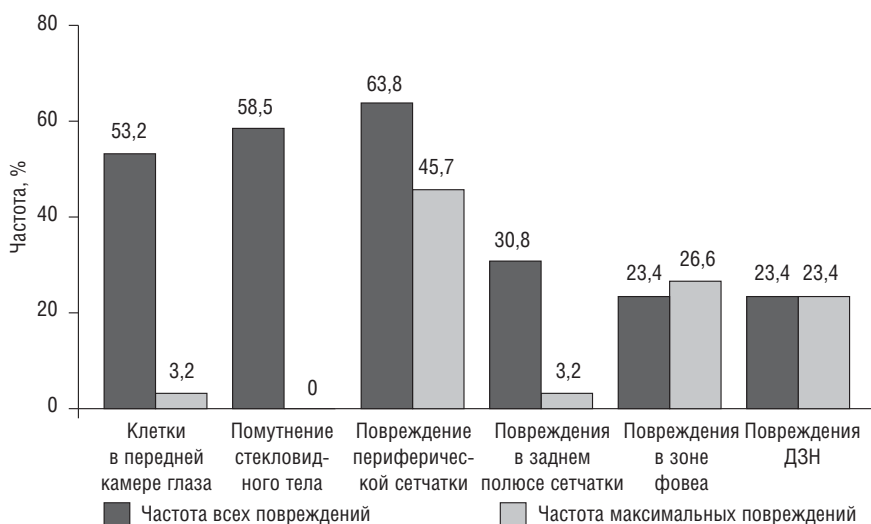


Рис. 2. Частота воспалительных изменений, согласно индексу BOS24, в различных отделах глаза у больных ББ с обострением увеита

Таблица 3 Динамика параметров индекса BOS24 у пациентов с ББ на фоне терапии, M±m

Параметры индекса BOS24	BOS24 при включении в исследование, баллы	BOS24 во время второго визита (на фоне лечения), баллы	p
Клетки в передней камере	0,94±0,19	0,26±0,15	0,03
Помутнение стекловидного тела	1,12±0,19	0,29±0,15	<0,01
Повреждения периферической сетчатки	4,89±0,66	1,06±0,58	<0,001
Повреждения заднего полюса сетчатки	0,64±0,21	0,19±0,15	нд
Повреждения в зоне фовеа	0,64±0,17	0,19±0,15	нд
Повреждение ДЗН	0,53±0,17	0,26±0,18	нд

После $8,92 \pm 3,47$ 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 $2,20 \pm 1,02$ балла (от 0 до 16 баллов). Средний счет для каждого из 6 параметров BOS24 был следующим: 1) клетки в передней камере – $0,26 \pm 0,15$; 2) помутнение стекловидного тела – $0,29 \pm 0,15$; 3) повреждение периферической сетчатки – $1,06 \pm 0,58$; 4) повреждения заднего полюса – $0,19 \pm 0,15$; 5) повреждения в зоне фовеа – $0,19 \pm 0,15$; 6) повреждения ДЗН – $0,26 \pm 0,18$. Разница значений была достоверной для клеток в передней камере глаза ($p = 0,03$), помутнения стекловидного тела ($p < 0,01$), повреждения периферической сетчатки ($p < 0,001$) (табл. 3). Число ОУ в данной группе пациентов за год, прошедший после первичного осмотра, значительно ($p = 0,002$) снизилось – с $2,6 \pm 0,49$ до $0,17 \pm 0,17$ – на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии.

Обсуждение

Увеит при ББ характеризуется как: 1) рецидивирующее острое внутриглазное воспаление, 2) острый иридоциклит, часто сопровождающийся гипопионом, и 3) хориоретинит, приводящий к появлению экссудата и/или кровоизлияний на сетчатке и часто сопровождающийся окклюзией сосудов сетчатки. Эти воспалительные внутриглазные 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 нед, 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 нед, 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 яв-

ляется предпочтительным при проведении 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 значительно 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. Это важно, так как воспаление в этих отделах сетчатки 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 периферической сетчатке. Динамика выраженности воспаления в заднем полюсе сетчатки, фовеальной зоне и в ДЗН также отмечалась, но достоверных различий не было (см. табл. 3). Таким образом, учитывая динамику BOS24, можно предположить, что ингибиторы ФНО α , в частности инфликсимаб, более эффективны в отношении прогностически более значимого воспаления заднего полюса сетчатки и фовеальной зоны, чем

традиционные иммуносупрессанты (циклоsporин и азатиоприн), используемые 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, поскольку учитывает только новые воспалительные изменения, такие как клетки в передней камере глаза и в стекловидном теле, кровоизлияния в сетчатке, эксудат 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 с выраженным помутнением сте-

кловидного тела, кровоизлиянием в стекловидное тело или катарактой. В таких случаях для оценки активности увеита необходимо использовать традиционные методы – регистрацию частоты ОУ и определение остроты зрения.

В заключение необходимо отметить, что внедрение BOS24 в практику офтальмологов и ревматологов, занимающихся ББ, позволит объективизировать оценку ОУ, назначить адекватную терапию и более доказательно оценить ее эффективность.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета: монография. Москва; 2007. 86 с. [Alekberova ZS. *Bolezni' Bekhcheta* [Behcet's disease]. Moscow; 2007. 86 p.]
2. Nussenblatt RB. Uveitis in Behcet's disease. *Int Rev Immunol*. 1997;14(1):67-79. doi: 10.3109/08830189709116845
3. Tugal-Tuktun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:373-80. doi: 10.1016/j.ajo.2004.03.022
4. Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M, et al. 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
5. Kaburaki T, Namba K, Sonoda KH, et al; Ocular Behcet Disease Research Group of Japan. Behcet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol*. 2014 Mar;58(2):120-30. doi: 10.1007/s10384-013-0294-0
6. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. Management of Behcet's disease: a systematic literature review for the EULAR evidence based recommendations for the management of Behcet's disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1656-62. doi: 10.1136/ard.2008.087957
7. Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol*. 2004;31:1362-8.
8. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, et al. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet*. 2001;358:295-6. doi: 10.1016/s0140-6736(01)05497-6
9. Niccoli L, Nannini C, Benucci M, et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behcet's disease: a 24-month follow-up study. *Rheumatology*. 2007;46:1161-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem101
10. Hazirolan D, StYbiger N, Pleyer U. Light on the Horizon: biologicals in Behcet uveitis. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:297-306. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02348.x
11. Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behcet's disease. *Eye*. 2007;21:824-5. doi: 10.1038/sj.eye.6702352
12. Benitah NR, Sobrin L, Papalioidis GN. The use of biologic agents in the treatment of ocular manifestations of Behcet's disease. *Semin Ophthalmol*. 2011 Jul-Sep;26 (4-5):295-303. doi: 10.3109/08820538.2011.588665
13. Calvo Catala J, Campos Fernandez C, Rueda Cid A, et al. Efficacy of adalimumab in Behcet's disease. Description of 6 cases. *Reumatol Clin*. 2011;7(4):258-61. doi: 10.1016/s2173-5743(11)70056-9
14. Bhakta BB, Brennan P, James TE, et al. Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:728-33. doi: 10.1093/rheumatology/38.8.728
15. Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A. The Behcet's disease activity index. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:73-8. doi: 10.1093/rheumatology/keg453
16. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet*. 1990;335:1078-80. doi: 10.1016/0140-736(90)92643-V
17. Zouboulis Ch, Vaiopoulos G, Macromichelakis N, et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behcet's disease in Greece. *Clin Exp Rheum*. 2003;21 Suppl 30:S19-26.
18. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. 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. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057
19. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology*. 1985;92:467-71. doi: 10.1016/s0161-6420(85)34001-0
20. Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M; Ocular Behcet's Disease Research Group of Japan. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behcet disease. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:592-8. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.2698