

На правах рукописи

Ядыкина Елена Владимировна

**УВЕИТ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ:
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО
ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗ**

14.01.07 – глазные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Челябинск, 2017

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д. м. н., профессор И.А. Волчегорский).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент Дроздова Елена Александровна

Официальные оппоненты:

Маркова Елена Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей Федерального государственного автономного учреждения, межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Бржеский Владимир Всеволодович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии ГБОУ ВПО СПбГПМУ.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Защита состоится 14 марта 2017 года в 14:00 на заседании диссертационного совета Д208.042.01 при ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России (105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России (105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19).

Автореферат разослан

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Филатова И.А.

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

Увеит при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) относится к одной из наиболее сложных проблем детской офтальмологии. Частота увеита при ЮИА варьирует от 6 до 18%, а по данным ряда авторов достигает 78% (Катаргина Л.А., 2000).

Заболеваемость ЮИА составляет 2 - 16 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет, а на территории Российской Федерации распространённость ЮИА у детей до 18 лет достигает 62,3, первичная заболеваемость – 16,2 на 100 тысяч населения (Баранов А.А. соавт., 2013).

Возникновение патологического процесса при ЮИА связывают с участием множества наследственных (внутренних) и средовых (внешних) факторов в сложном их взаимодействии (Жолобова Е.С., 2005, Ellis J.A., 2010). Разнообразие механизмов развития ЮИА на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях определяет многообразие клинко-иммунологических проявлений этого заболевания (Александрова Е.Н., 2010, 2012).

Наиболее дискуссионными остаются вопросы о причинах развития воспалительного процесса в сосудистой оболочке глаза при ЮИА. В публикациях по изучению увеита при ЮИА в разных странах мира приводятся сведения о тех или иных факторах риска развития увеита. Среди факторов риска развития увеита, ассоциированного с ЮИА, особую роль отводят самому артриту, его субтипам, времени дебюта артрита. Общеизвестно, что увеит чаще развивается при олигоартикулярном варианте артрита, у девочек младшего возраста, при положительных значениях антинуклеарных антител в сыворотке крови (Катаргина Л.А., 2000, Дроздова Е. А. с соавт., 2007, 2008, Bolt I.B., et al., 2008, Edelsten C. et al., 2002, 2003, Hansen A. et al., 2007, Heiligenhaus A. et al., 2007, Kalinina Ayuso V. et al., 2010, Sanjeevi C.B. et al., 2000, Saurenmann R.K. et al., 2010, Sim K.T. et al., 2006).

На сегодняшний день детально представлена клиника увеита при ЮИА, который чаще протекает по типу хронического переднего увеита (80-93%), реже острого переднего увеита (Катаргина Л.А., 2000). Особенностью заболевания является малозаметное, без признаков раздражения глаз начало воспалительного процесса. Течение ЮИА варьибельно от благоприятного без формирования каких-либо осложнений, до тяжелого, с серьезным прогнозом как по увеиту, так и по артриту.

В последнее время активно изучается формирование иммунного ответа у пациентов с увеитом на фоне ЮИА. Особое внимание уделяется факторам регуляции иммунного ответа, в частности, взаимодействие про- и противовоспалительных цитокинов (Слепова О.С., 2001, 2008, Слепова О.С. с соавт., 2002, Дроздова Е.А. с соавт., 2007, 2008). На сегодняшний день предполагают, что при ЮИА преобладает Th-1 субпопуляция (Катаргина Л.А. с соавт., 2014, Дроздова Е.А., 2010, Новиков А.А. с соавт., 2008, Julian K. Et al., 2010). Среди них большая роль отводится провоспалительному цитокину ФНО- α . Доказан его повышенный уровень в сыворотке крови, слезной и внутриглазной жидкостях при увеитах различной этиологии (Слепова О.С., 2001, Слепова О.С. с соавт., 2002, Сидоренко Е.И. с соавт., 2014, Дроздова Е.А. с соавт., 2007). Особое внимание уделяется Th-17 пути активации иммунитета, который продуцирует ИЛ-17. В единичных публикациях представлены данные о влиянии концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови на развитие деструктивных изменений в суставах при ЮИА (Турцевич И.З. с соавт., 2014, Foster C.S. et al., 2016), выявлено повышение концентрации ИЛ-17А в слезной жидкости у взрослых пациентов с аутоиммунными увеитами (Трунов А.Н. с соавт., 2013). Предполагается, что именно регуляция иммунных процессов может играть ключевое значение в развитии воспаления сосудистой оболочки глаза.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению увеита на фоне ЮИА, остается открытым вопрос: почему при схожих клинических характеристиках у одних детей развивается воспаление

увеального тракта, а у других нет, несмотря на своевременно назначенное лечение ЮИА. Практически не изучены факторы риска, которые оказывают влияние на развития увеита у детей, получающих базисную терапию артрита, не описаны особенности клинического течения увеита и состояние цитокинового профиля у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию системного заболевания; до конца не определены факторы, влияющие на прогноз течения увеита.

В связи с вышесказанным, продолжение исследований о влиянии различных факторов риска на развитие увеита при ЮИА на фоне базисной терапии, его клиническое течение, прогноз по тяжести течения на ранних стадиях его развития и ответ на базисную терапию остается высокоактуальным.

Цель исследования: изучение особенностей клинического течения, показателей системного цитокинового статуса у больных с увеитом при ювенильном идиопатическом артрите для выявления факторов риска развития и прогноза течения увеита.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости, особенности дебюта увеита в зависимости от соматического статуса, варианта артрита и применяемой базисной терапии.
2. Изучить особенности клинического течения и исходы увеита при ЮИА на фоне базисной терапии.
3. Провести сравнительный анализ показателей системного цитокинового статуса у детей с увеитом и без клинических признаков увеита при ювенильном идиопатическом артрите на фоне базисной терапии.
4. Выявить основные факторы риска развития увеита при ювенильном идиопатическом артрите путем проведения математического анализа.
5. Определить основные факторы, влияющие на прогноз течения увеита при ЮИА.

Научная новизна исследования

На основании сплошного исследования детей кардиоревматологического профиля г. Челябинска, страдающих ЮИА, выявлена частота развития увеита (44,1%) на фоне ЮИА, в том числе, у 38% на фоне базисной терапии системного заболевания. Определены особенности течения воспаления увеального тракта при различных вариантах ЮИА за 7-летний период наблюдения. Выявлено, что при применении базисной терапии увеит преимущественно развивается у девочек (60,3%) при олигоартикулярном варианте ЮИА (46%), после суставного синдрома (77,8%) в возрастных группах 4 – 6 и 7 – 11 лет, протекает в виде хронического переднего увеита вне зависимости от варианта иммуносупрессивной терапии.

В рамках исследования впервые проведена сравнительная оценка цитокинового статуса пациентов с увеитом и без признаков воспаления на фоне базисной терапии ЮИА сосудистой оболочки глаза, выявлена роль ФНО- α и ИЛ-17 в развитии увеита у детей.

Впервые выявлена значимость соотношения ИЛ-10/ИНФ- γ с расчетом прогностического коэффициента. При $ПК > 31,8 \pm 4,7$ можно прогнозировать развитие увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом.

На основе проведения математического анализа выявлены наиболее значимые факторы риска (предикторы) развития увеита у пациентов с ЮИА: ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-17 и наличие IgG к ЦМВ. По полученным результатам впервые предложена программа расчета вероятности развития увеита, ассоциированного с ЮИА.

Разработана клиническая и математическая модель прогноза течения увеита у пациентов с ЮИА на фоне базисной терапии.

Практическая значимость

Теоретическая и практическая значимость заключается в установлении новых факторов риска развития и особенностей клинического течения увеита у детей с ЮИА на фоне системной базисной терапии, которые легли в основу программы расчета вероятности развития увеита на фоне ЮИА и модели

прогноза течения увеита, ассоциированного с ЮИА. Выявленные клинико-иммунологические предикторы, влияющие на развитие увеита у пациентов с ЮИА и прогноз заболевания, не представляют диагностической сложности и могут широко применяться для прогнозирования течения болезни. Представленные в работе данные помогут своевременно диагностировать и выбрать правильную тактику ведения пациентов с ЮИА, планировать объем и сроки обследования для своевременной постановки диагноза увеита и назначения адекватного лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Увеит чаще развивается у девочек при олигоартикулярном варианте ЮИА, после суставного синдрома в раннем детском возрасте, применение базисной терапии артрита слабо влияет на клиническое течение увеита.

2. Иммунологический статус пациентов с увеитом на фоне базисной терапии ЮИА отличается от иммунологического статуса пациентов с ЮИА без увеита: у пациентов с увеитом отмечается повышение концентрации в сыворотке крови ФНО- α , ИЛ-17 и ИЛ-10 и уменьшение ИНФ- γ .

3. Предложенная программа расчета вероятности развития увеита у пациентов с ЮИА и модель прогноза тяжести течения увеита, разработанные на основе статистически обоснованных параметров идентификации и факторов риска характеризуются высокой информативностью и не представляют диагностической сложности.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания. В процессе исследования ретроспективно изучены истории болезни с 2008 по 2012 год, проспективная часть исследования с применением клинических, инструментальных и статистических методов выполнена в 2013 – 2014 гг.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок для

исследуемой и контрольной группы, а также использованием современных и объективных методов исследования.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на VI Российском общенациональном офтальмологическом форуме (г. Москва, октябрь 2013 года), научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток – Запад – 2015» (г. Уфа, май 2015 года), 41-st Annual Meeting European Pediatric Ophthalmological Society (St. Petersburg, Russia, June 2015), межрегиональной научно-практической конференции «Южно-Уральская офтальмологическая панорама» (г. Челябинск, декабрь 2015 года).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 21 научная работа в журналах и сборниках научных трудов, из них 4 – в печатных изданиях, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованный ВАК РФ. Оформлена заявка на патент РФ «Способ прогнозирования развития увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом» (№ 2016109136 (014314) от 14.03.2016).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику кафедр офтальмологии факультета дополнительного профессионального образования и глазных болезней государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также отделений кардиоревматологии МБУЗ ДГКБ №8 г. Челябинска, офтальмологическом отделении стационара МБУЗ ДГКБ №2 г. Челябинска и отделения офтальмологии ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста. Состоит из списка сокращений и условных обозначений, введения, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 37 таблицами и 27 рисунками, 4 формулами. Список литературы содержит 180 источников, из них 70 - отечественных и 110 – иностранных авторов.

Содержание работы

Материалы и методы

Проведено сплошное ретроспективное и проспективное исследование за период с 2008 по 2014 годы. Исследование выполнено на базе кардиоревматологического отделения МБУЗ ДГКБ №8 (заведующая отделением Ивановская Е.А.), консультативно-диагностического городского офтальмологического отделения (КДГОО) (заведующая отделением Лопатина С.В.) и офтальмологического отделения стационара (заведующая отделением Кошеварова А.Р.) МБУЗ ДГКБ №2 г. Челябинска. Согласно приказу о маршрутизации все дети города Челябинска с ревматологической патологией для подтверждения диагноза и подбора лечения направляются в кардиоревматологическое отделение МБУЗ ДГКБ №8 (приказ Управления здравоохранения г. Челябинска № 127 от 14.03.2005 «О маршрутизации пациентов детского возраста с ревматологической патологией»). При постановке диагноза ЮИА пациентам проводится консультация офтальмолога в КДГОО МБУЗ ДГКБ №2 г. Челябинска (приказ Минздрава РФ от 07.05.1998 № 151 «О временных отраслевых стандартах объема медицинской помощи детям», рубрика 714.2, А. А. Баранов «Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом»). При первичном выявлении патологии увеального тракта в КДГОО МБУЗ ДГКБ №2 г. Челябинска дети направляются для обследования в кардиоревматологическое отделение МБУЗ ДГКБ № 8.

Группу исследования составили 143 пациента (91 девочка и 52 мальчика). Возраст детей от 2 до 18 лет, средний возраст $7,57 \pm 4,47$ лет.

Согласно классификации ILAR (Durban, 1997, Edmonton, 2001) распределение артрита было следующим: олигоартикулярный - 96 (67,1%); полиартикулярный - 31 (21,7%); системный - 8 (5,6%), артрит, ассоциированный с энтезитом - 3 (2,1%). 5 (3,5%) пациентам с увеитом с учетом лабораторных данных ревматологом выставлен диагноз ЮИА без суставного синдрома.

Всем пациентам, включенным в исследование, при постановке диагноза ЮИА детским ревматологом была назначена базисная терапия: метотрексат 128 (89,5%); циклоспорин 8 (5,6), преднизолон - 6 (4,2%), без базисной терапии - 1 (0,7%) детей. За период нашего наблюдения в 3 случаях (2 пациента с панuveитом и 1 с хроническим передним увеитом) в связи непрерывным течением увеита и его осложнениями к системной терапии метотрексатом был добавлен адалимумаб в дозе 40мг 1 раз в 2 недели.

Всем детям проводилось комплексное офтальмологическое обследование: визометрия, рефрактометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, компьютерная периметрия, ультразвуковое А- и В-сканирование, по показаниям проводили оптическую когерентную томографию и электрофизиологическое исследование сетчатки. В условиях кардиоревматологического отделения проведены лабораторные исследования: выявление гуморального иммунного ответа к антигенам цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1, 2 типа, хламидии, токсоплазме методом ИФА, обнаружение ревматоидного фактора и антинуклеарных антител в сыворотке крови (СК).

Изучение цитокинового профиля СК проводилось пациентам трех групп: первая группа (38 пациентов) - больные с увеитом, ассоциированным с ЮИА, вторая группа (33 пациента) - больные с ЮИА без увеита и третья (35 человек) - контрольная группа, состоящая из пациентов у которых на момент обследования не было зарегистрировано острых и ревматических

заболеваний. Группы сопоставимы по возрасту и полу. Исследовали содержание цитокинов в СК селективно продуцируемых Th-1(ФНО- α , ИНФ- γ), Th-17 (ИЛ-17) и Th-2 (ИЛ-10) методом ИФА с применением набора реагентов, выпускаемых «Вектор – Бест» (г. Новосибирск), на аппарате Personal Lab. (Adaltis, Italy) в лаборатории НИИ Иммунологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск (гл. научный сотрудник, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, д.м.н. Савочкина А.Ю., старший научный сотрудник, к.м.н. Мезенцева Е.А.; ведущий научный сотрудник, к.м.н. Никушкина К.В.).

Исследования выполнены под руководством д.м.н., доцента, Е.А. Дроздовой.

Анализ и обработка данных проводилась с использованием программного пакета IBM Statistics SPSS, 21. Рассчитывали следующие показатели: среднее арифметическое и ошибку среднего. Межгрупповое сравнение проводилось с использованием критериев χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, Манна – Уитни, Крускала – Уоллеса. Различия считались статистически значимы при $p < 0,05$. Для изучения зависимостей между отдельными клиническими и иммунологическими признаками рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R_s). Для определения чувствительности и специфичности иммунологических методов исследования выполнен ROC-анализ с построением ROC-кривой. Анализ результатов, полученных в ходе выполнения клинических и иммунологических исследований, проводился с применением методов многомерной статистики: метод логистической регрессии и дискриминантный анализ. Для оценки информативности полученных результатов рассчитывалась точность прогноза. Статистическая обработка данных проводилась совместно с к.п.н., доцентом кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики Шамаевой Т. Н..

Результаты исследований

При офтальмологическом обследовании у 63 (44,1%) пациентов выставлен диагноз увеита, из них у 49 (38%) увеит дебютировал на фоне приема базисной терапии артрита. У 77,8% пациентов увеит дебютировал после суставного синдрома в среднем через $2,78 \pm 2,21$ года. На фоне метотрексата увеит дебютировал у 39 (78,3%) пациентов, циклоспорина у 6 (13%) и при приеме преднизолона у 4 (8,7%) детей с ЮИА. Исключение составили 14 пациентов: у 7 увеит дебютировал до суставного синдрома, у 5 увеит протекал без суставного синдрома, у 2 увеит дебютировал одновременно с суставным синдромом.

Распределение пациентов с увеитом в зависимости от пола и варианта ЮИА представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение пациентов с увеитом в зависимости от пола и варианта ЮИА

Вариант ЮИА	Девочки		Мальчики	
	абс	%	абс	%
	38*	60,3	25	39,7
Олигоартрит	29*	46	14	22,2
Полиартрит	7*	11,1	2	3,2
Системный вариант	2*	3,2	1	1,6
Артрит с энтезитом	-----	-----	3	4,8
Без суставного синдрома	-----	-----	5	7,9

Примечание: * статистически значимо при $p < 0,05$

Как видно из таблицы 1, развитие увеита на фоне ЮИА чаще встречалось у девочек (60,3%) с олигоартикулярным вариантом (46%).

Распределение увеита в зависимости от возраста и пола представлено на рисунке 1.

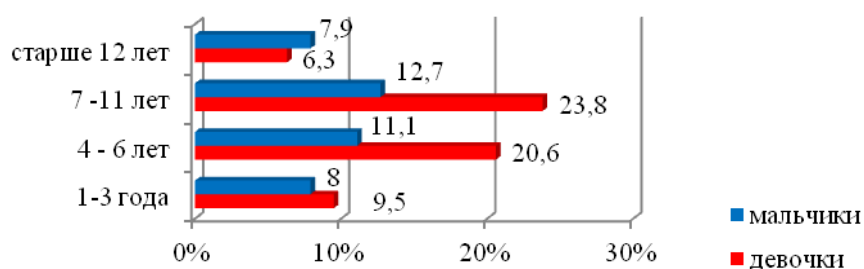


Рисунок 1. Распределение пациентов с увеитом в зависимости от возраста и пола.

Согласно данным, представленным на рисунке 1 увеит, чаще развивался у девочек в возрастных группах 4 – 6 и 7 – 11 лет (20,6% и 23,8% соответственно).

Ревматоидный фактор выявлен у 1 (1,6%) пациентки с полиартикулярным вариантом ЮИА. Учитывая, что дети получали иммуносупрессивную терапию, определение АНА в СК оказалось неинформативным: отрицательным и сомнительным.

При изучении факторов, влияющих на манифестацию увеита на фоне ЮИА, нами изучены данные анамнеза: течение беременности (токсикоз, гестоз), частота острых респираторных заболеваний (ОРЗ), наличие недифференцированного синдрома дисплазии соединительной ткани (НДСТ), аллергических реакций, которые могут изменять регуляторные системы и влиять на патогенез заболевания. Выявлено, что у пациентов с увеитом в 1,7 раз чаще встречались в анамнезе частые ОРЗ (более 4 раз в год) в сравнении с пациентами с ЮИА без увеита ($p < 0,05$).

Выявление серологических маркеров хронической и/или острой инфекции показало, что у пациентов с увеитом чаще обнаруживались IgG к вирусу простого герпеса 1, 2 (65%), IgG к цитомегаловирусу (61,9%).

У 10 (16%) пациентов поражение увеального тракта дебютировало остро с появления жалоб на боли в глазу, светобоязнь, слезотечение, снижение зрения. Однако при дальнейшем наблюдении было выявлено затянувшееся течение воспалительного процесса увеального тракта (более 3 месяцев) с переходом течения увеита из острого в хроническое. У 53 (84%)

детей, направленных ревматологом с профилактической целью, было выявлено хроническое течение увеита. Диагноз выставлялся по наличию осложнений. У 92% пациентов увеит протекал в виде переднего хронического увеита, реже заболевание протекало по типу среднего (5%) или панuveита (3%).

Течение увеита не зависело от течения суставного синдрома: увеит в 49,2% случаев имел непрерывное течение, в то время как суставной синдром протекал непрерывно лишь в 12,1% и в большинстве (56,9%) имел рецидивирующее течение с обострениями 2 - 3 раза в год. Взаимосвязь между частотой обострения увеита и суставного синдрома нами не установлена. Следует учитывать, что дети получали базисную терапию, которая, очевидно, способствовала ремиссии суставного синдрома, в то время как, эффективность лечения увеального воспаления была минимальной.

Редкорцидивирующее течение увеита (обострение 2 - 3 раза в год) на фоне применения метотрексата наблюдалось у 9 (14,3%) пациентов, при приеме циклоспорина у 1 (1,6%), преднизолона 2 (3,2%). Часторецидивирующее течение (частота обострений 4 - 6 раз в год): метотрексат – 15 (24,2%), циклоспорин - 3,2%, преднизолон – 3,2%. Персистирующий воспалительный процесс без достижения клинической ремиссии или ее продолжительностью менее 1 месяца на фоне метотрексата наблюдался у 22 (35,5%) пациентов, при приеме циклоспорина у 4 (6,4%), на фоне преднизолона у 2 (3,2%) пациентов. Из последней группы исключены 3 пациента, которым в связи с неэффективностью системной терапии метотрексатом была добавлен Адалимумаб.

Проведение корреляционного анализа не выявило взаимосвязи между активностью и тяжестью течения увеита и суставного синдрома, а также базисной терапией.

Частота обострений увеита зависела от длительности течения воспаления: до 10 лет непрерывное течение увеита встречалось у 35,1%, при течении воспалительного процесса более 10 лет у 69,2% пациентов.

Непрерывное течение воспаления увеита привело к развитию осложнений: лентовидная дегенерация (82,5%), задние синехии (90,5%), осложненная катаракта (58,7%), вторичная глаукома (27%) и кистозному макулярному отеку (КМО) (12,7%). Частота развития осложнений зависела от продолжительности течения увеита (большее количество осложнений зарегистрировано при течении увеита более 10 лет).

На основании проведенного корреляционного анализа выявлена прямая связь развития лентовидной дегенерации и тяжести увеита ($r=0,429$), активности увеита ($r=0,452$), а также частотой рецидивов увеита ($r=0,334$). Развитие катаракты напрямую взаимосвязано с тяжестью увеита ($r=0,400$) и активностью ($r=0,265$). Появление задних синехий напрямую коррелировало с активностью увеита ($r=0,329$). Развитие вторичной глаукомы имело прямую корреляционную взаимосвязь с частотой рецидивов увеита ($r=0,364$) и тяжестью течения воспаления сосудистой оболочки глаза ($r=0,502$). Кроме того, развившиеся осложнения напрямую взаимосвязаны между собой: лентовидная дегенерация – осложненная катаракта ($r=0,294$), лентовидная дегенерация – вторичная глаукома ($r=0,280$), осложненная катаракта – задние синехии ($r=0,277$), осложненная катаракта – вторичная глаукома ($r=0,364$).

Развитие тяжелых осложнений увеита привело к развитию слабовидения у 8,1% при течении воспаления от 3 до 10 лет и 34,6% при течении увеита более 10 лет. Абсолютная слепота и слабовидение 4 степени чаще является результатом, развившейся вторичной глаукомы и КМО. Полная слепота на 1 глаз наблюдалась у 9 пациентов (14,2%), в равных долях в обеих группах.

С целью определения роли иммуноопосредованных механизмов в развитии увеита на фоне базисной терапии нами исследовано содержание цитокинов в СК: ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-17, ИЛ-10 (таблица 2).

Таблица 2 - Содержание цитокинов в СК у разных групп пациентов

Показатель (среднее значение пг/мл)	Увеит + ЮИА	ЮИА без увеита	Контроль
	n=38	n=33	n=35
ФНО- α	11,7 $\pm$ 1,9*’**	9,2 $\pm$ 1,0	5,4 $\pm$ 0,3
ИНФ- γ	16,0 $\pm$ 0,5*	18,9 $\pm$ 0,6	14,5 $\pm$ 0,8
ИЛ-17	6,4 $\pm$ 0,3*’**	5,6 $\pm$ 0,1	4,8 $\pm$ 0,3
ИЛ-10	11,9 $\pm$ 3,1*’**	6,0 $\pm$ 0,9	4,2 $\pm$ 0,5

Примечание: статистически значимо - с *ЮИА,** с контролем $p < 0,05$

Выявлено статистически значимое повышение показателей ФНО- α , ИЛ-17, ИЛ-10 у пациентов с увеитом, по сравнению с группой пациентов артритом и контрольной группой. Чувствительность диагностических тестов составила для ФНО- α - 81,6%; для ИЛ-17 - 76,3% и для ИЛ-10 - 86,8%. Уровень ИНФ- γ в группе пациентов с увеитом, оказался достоверно ниже, чем в группе пациентов с артритом в 1,2 раза. Чувствительность определения ИНФ- γ составила 85%. Концентрация ИЛ-10 в СК была достоверно выше у пациентов с увеитом по сравнению с группой с артритом и контрольной группой.

На основании расчета уровня цитокинов в СК нами установлены закономерные связи: у пациентов с увеитом повышение концентрации ИЛ-10 сопровождается снижением ИНФ- γ в отличие от группы пациентов с артритом, что позволило предложить модель прогноза развития увеита на фоне ЮИА.

Установлена связь между тяжестью течения воспаления сосудистой оболочки глаза и уровнем ИЛ-17 ($r = 0,476$, $p = 0,003$), ИЛ-10 ($r = 0,394$, $p =$

0,01), и IFN- γ ($r = 0,334$, $p = 0,041$) в СК пациентов с увеитом на фоне ЮИА. Выявлена прямая корреляционная зависимость между ФНО- α и ИЛ-10 ($r = 0,586$, $p = 0,001$), ИЛ-17 и ИЛ-10 ($r = 0,502$, $p = 0,001$).

С целью выявления влияния различных факторов на развитие увеита у детей с ЮИА на фоне базисной терапии нами проведен логистический регрессионный анализ, который позволил выявить факторы риска и предсказать вероятность развития увеита на фоне ЮИА по значению различных признаков (предикторов).

Предикторы, которые учитывались нами при проведении логистического регрессионного анализа, были разделены на 2 группы. Немодифицируемые: возраст дебюта ЮИА, пол, НДСТ. Модифицируемые: данные анамнеза (аллергоанамнез, частота острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в течение года); клиническо – иммунологические факторы (вариант ЮИА, активность ЮИА, базисная терапия ЮИА, Ig G к ВПГ 1, 2 типа в СК, Ig G к ЦМВ в СК, уровень цитокинов в СК - ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-17, ИЛ-10).

В результате проведенной логистической регрессии выделены наиболее значимые предикторы развития увеита у пациентов с ЮИА, получающих базисную терапию: концентрация ФНО- α , ИЛ-17, ИНФ- γ , в СК и наличие IgG к ЦМВ.

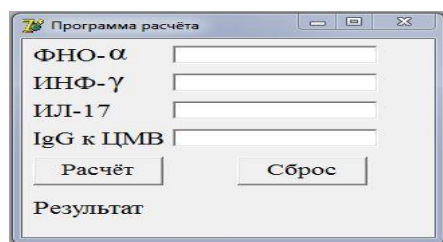
Итогом регрессионного анализа явилось составление уравнения логит-регрессии для расчета вероятности развития увеита у детей с ЮИА.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(7,449 + 0,054x^1 - 0,971x^2 + 1,351x^3 + 1,337x^4)}}$$

x^1 - ФНО- α ; x^2 - ИНФ- γ ; x^3 - ИЛ-17; x^4 - IgG к ЦМВ

P – переменная отклика, которая расценивается как вероятность развития увеита на фоне ЮИА. P принимает значение от 0 (невозможно возникновение увеита) до 1 (достоверное развитие увеита).

На основании уравнения логит – регрессии предложена программа расчета вероятности развития увеита на фоне ЮИА.



Чувствительность логистического регрессионного анализа составила 86,8%, специфичность 84,8%, безошибочность 85,9%.

Для решения задачи прогнозирования тяжести течения увеита, ассоциированного с ЮИА, был выполнен дискриминантный анализ, зависимой переменной в котором явилась степень тяжести увеита: легкой (1), средней (2), тяжелой (3). В качестве независимых переменных использованы 2 группы факторов. Немодифицируемые: возраст дебюта ЮИА, возраст дебюта увеита, пол, НДСТ. Модифицируемые: данные анамнеза (аллергоанамнез, частота ОРЗ в течение года); клинико–иммунологические факторы (вариант ЮИА, активность ЮИА, базисная терапия ЮИА, интервал между суставным синдромом и увеитом, вариант течения увеита по локализации, активность увеита, частота рецидивов увеита, уровень цитокинов в СК - ФНО-α, ИНФ-γ, ИЛ-17, ИЛ-10).

В результате проведенного математического анализа выявлено, что на тяжесть течения увеита, ассоциированного с ЮИА влияет локализация увеита по анатомическому принципу, частота рецидивов увеита, частые ОРЗ.

На основании полученных данных, составлены уравнения дискриминантной функции:

$$F1 = - 3,080 + 1,167 x^1 + 2,611 x^2 - 1,939 x^3;$$

$$F2 = - 2,104 - 0,537 x^1 + 2,351 x^2 + 0,650 x^3,$$

где x^1 - частота рецидивов увеита (1 – редкореецидивирующее, 2 – частореецидивирующее, 3 – непрерывное), x^2 - вариант течения увеита по локализации (1 – передний, 2 – средний, 3 – панувеит), x^3 - частота ОРЗ в течение года (1 – до 4 раз в год, 2-более 4 раз в год). Точность прогноза составляет 73,7%.

Суммарные значения функции, определяющие положение центроидов представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Значение суммарной функции для центроидов в прогнозе тяжести течения увеита, ассоциированного с ЮИА

Тяжесть увеита	Значение функции F	
	1	2
Легкое течение (1)	-1,345	0,276
Средней степени (2)	0,392	-0,283
Тяжелое течение (3)	1,798	1,250

Таким образом, полученные нами данные, являются перспективными как для определения групп риска возникновения увеита у детей ЮИА, находящихся на базисной терапии, так и для ранней диагностики, что может существенно влиять на выбор тактики лечения больных и прогноз заболевания, способствуя тем самым снижению развития слепоты и слабосвидения вследствие увеального воспаления. Учитывая, что в настоящее время уделяется внимание персонифицированной медицине, оказывающей селективное действие на отдельные звенья иммунопатогенеза, проведенное нами исследование может быть значимым для определения новых направлений в профилактике и лечении увеита, ассоциированного с ЮИА.

ВЫВОДЫ

1. На основании сплошного обследования детей г. Челябинска установлено, что увеит, ассоциированный с ЮИА, развивается у 44, 1%. У 38% пациентов увеит дебютирует на фоне базисной терапии, преимущественно препаратом метотрексат (78,3%), на фоне ремиссии суставного синдрома. Увеит чаще встречается у девочек при олигоартикулярном варианте ЮИА (46%); дебют увеита отмечается после суставного синдрома (77,8%) в среднем через $2,78 \pm 2,21$ года, в возрасте 4-11 лет.
2. Увеит при ЮИА имеет хроническое течение, в том числе первично-хроническое у 84% пациентов; сопровождается развитием осложнений, приводящих к слабосвидению в 19% случаев. Течение воспаления увеального

тракта не зависит от тяжести суставного синдрома и применяемой базисной терапии артрита: 49,2% пациентов имеют непрерывное течение увеита, в то время как суставной синдром протекает непрерывно у 12,1% детей.

3. Развитие увеита на фоне медикаментозной ремиссии суставного синдрома ЮИА протекает на фоне дисбаланса цитокинов в сыворотке крови в виде: повышения концентрации ФНО- α и ИЛ-17, при сниженном уровне ИНФ- γ и повышении ИЛ-10. Концентрация ИНФ- γ , ИЛ-17 и ИЛ-10 коррелирует с тяжестью воспаления увеального тракта. У пациентов с увеитом повышение концентрации ИЛ-10 сопровождается снижением ИНФ- γ в отличие от группы пациентов с артритом, что позволило предложить модель прогноза развития увеита на фоне ЮИА.

4. Предикторами развития увеита на фоне базисной терапии являются: уровень ФНО- α , ИЛ-17, ИНФ- γ и наличие IgG к ЦМВ в сыворотке крови. На основе выявленных иммунологических факторов разработана программа расчета вероятности развития увеита на фоне ЮИА с точностью 85,9%.

5. На прогноз течения увеита на фоне базисной терапии системного заболевания влияют: частота рецидивов увеита, вариант течения увеита по анатомическому принципу, частые острые респираторные заболевания (более 4 раз в год). На основании полученных данных разработана клиническая и математическая модель прогнозирования течения увеита у пациентов с ЮИА с точностью 73,7%.

Практические рекомендации

1. Динамическое наблюдение детей с ЮИА, получающих базисную терапию, необходимо проводить в соответствии с Протоколом ведения пациентов с ювенильным артритом (2013), с включением в план обследования помимо стандартных методов определение уровня ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-17 и ИЛ-10 в сыворотке крови, а также выявление маркеров хронической инфицированности цитомегаловирусом.

2. Пациенты с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-17, при сниженном уровне ИНФ- γ и повышении концентрации

противовоспалительного цитокина ИЛ-10 должны быть включены в группу риска по развитию увеита и подлежать диспансерному наблюдению в специализированных офтальмологических центрах. При этом необходимо учитывать соотношение ИЛ-10/ИНФ- γ , в связи с чем рекомендуем использовать «Способ прогнозирования развития увеита у пациентов с ЮИА» при диспансерном наблюдении детей с ЮИА.

3. Использование программы «Расчет вероятности развития увеита у детей с ЮИА» может быть рекомендовано для применения в практическом здравоохранении с целью формирования группы риска и разработке персонафицированной программы наблюдения и лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Дроздова, Е.А. Клинические варианты ревматических увеитов в детском возрасте / Е.А. Дроздова, **Е.В. Ядыкина** // Современные медицинские технологии в Здравоохранении. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию Управления здравоохранения Администрации г. Челябинска. – Челябинск, 2012. – Т. 1, № 11. – С. 125 - 127.

2. Дроздова, Е.А. Опыт применения адалимумаба в лечении увеита при ювенильном идиопатическом артрите / Е.А. Дроздова, **Е.В. Ядыкина** // Проблемы воспаления в офтальмологии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Л. Н. Тарасовой в связи с ее 80-летием и 30-летием кафедры офтальмологии факультета последипломного и профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета.- Челябинск, 2013. – С. 30 – 33.

3. Дроздова, Е.А. Медико-социальные аспекты увеита при ювенильном идиопатическом артрите / Е.А. Дроздова, **Е.В. Ядыкина** // Материалы межрегиональной научно практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии» - Оренбург, 2013 – С. 113 – 119.

4. Дроздова, Е.А. Анализ частоты развития и тяжести осложнений при ревматических увеитах / Е.А. Дроздова, **Е.В. Ядыкина**, Л.А. Патласова // РМЖ. Клиническая офтальмология – 2013. - № 1 – С. 2 – 4.
5. Дроздова, Е.А. Результаты хирургического лечения осложненной увеальной катаракты у детей при ювенильном идиопатическом артрите / Е.А. Дроздова, **Е.В. Ядыкина** // Сборник статей XXI научно - практической конференции офтальмологов по вопросам хирургического и консервативного лечения заболеваний органа зрения. – Екатеринбург, 2013. – С. 21 – 23.
6. Дроздова, Е.А. Клинические особенности дебюта увеита при ювенильном идиопатическом артрите / Е.А. Дроздова, **Е.В. Ядыкина** // Сборник научных трудов. VI Российский общенациональный офтальмологический форум. – Москва. – 2013. – Т. 2. – С. 592 – 595.
7. Дроздова, Е.А. Частота возникновения увеальной глаукомы у детей с увеитом на фоне ювенильного идиопатического артрита и принципы комбинированного лечения / Е.А. Дроздова, **Е.В. Ядыкина** // Научно - практический журнал «Восток – Запад. Точка зрения» - Уфа, 2014. - № 1. – С. 215 – 216.
8. Дроздова, Е.А. Отдаленные результаты течения увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом / Е.А. Дроздова, **Е.В. Ядыкина** // Сборник научных трудов. VII Российский общенациональный офтальмологический форум. – Москва. – 2014. – Т. 1. – С. 58 – 62.
9. Дроздова, Е.А. Влияние базисной терапии ювенильного идиопатического артрита на развитие и особенности клинического течения увеита / Е.А. Дроздова, **Е.В. Ядыкина** // Российская педиатрическая офтальмология. Тезисы докладов конференции «Актуальные вопросы детской офтальмологии».- Москва, 2014. - № 3. – С. – 48.
10. Ядыкина Е.В. Клинические параллели течения увеита и артрита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом / Е.В. Ядыкина, Е.А. Дроздова // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области – Челябинск, 2014. - № 1 (5). – С. 41 – 44.

11. Дроздова, Е.А. Современные подходы к хирургии осложненной катаракты у детей с увеитом при ювенильном идиопатическом артрите / Е.А. Дроздова, **Е.В. Ядыкина** // **Вестник Оренбургского государственного университета.** – 2014. - № 12 (173). С. – 361 – 364.
12. Дроздова, Е.А. Предрасполагающие факторы риска развития увеита при ювенильном идиопатическом артрите / Е.А. Дроздова, **Е.В. Ядыкина**, Е.А. Ивановская // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2014. – Т. 9, № 2 – С. – 190 – 193.
13. Дроздова, Е.А. Роль фактора некроза опухоли альфа в развитии увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом / Е.А. Дроздова, **Е.В. Ядыкина** // Научно - практический журнал «Восток – Запад. Точка зрения». – Уфа, 2015. - № 1. – С. 211 – 212.
14. Дроздова, Е.А. Роль цитокинов в развитии увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом / Е.А. Дроздова, **Е.В. Ядыкина** // Сборник научных трудов. VIII Российский общенациональный офтальмологический форум. – Москва. – 2015. – Т. 2. – С. 544 – 547.
15. **Ядыкина, Е.В.** Значение ряда клинико - иммунологических факторов в развитии увеита при ювенильном идиопатическом артрите у детей / Е.В. Ядыкина // Вестник Челябинского Государственного Университета. Образование и Здравоохранение. – 2015. - № 1 (3). – 75 – 79.
16. Drozdova E.A. Features of juvenile idiopathic arthritis - associated uveitis in infants / E.A. Drozdova, **E.V. Yadakyna** // Book of Abstract EPOS 2015 41 – st Annual Meeting: «Innovation in pediatric Ophtalmology». – 2015 – P. 50.
17. Дроздова Е.А. Факторы риска развития увеита у детей на фоне ювенильного идиопатического артрита / Е.А. Дроздова, **Е.В. Ядыкина** // **Российская педиатрическая офтальмология.** - 2015. – Т. 10, № 3. – С. 12 – 15.
18. Дроздова Е.А. Значение интерлейкина-17 в развитии увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) / Е.А. Дроздова, **Е.В.**

Ядыкина // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. - № 12 (187). – С. – 64 – 67.

19. Ильинская Е.В. Патогенез развития макулярного отека при воспалительных заболеваниях глаз (обзор литературы) / Е.В. Ильинская, **Е.В. Ядыкина // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области – Челябинск, 2015. - № 4 (11). – С. 24 – 27.**

20. Пленкина О.С. Значение ИЛ-10 в развитии иммунного воспаления при увеите у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом / О.С. Пленкина, **Е.В. Ядыкина // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области – Челябинск, 2015. - № 4 (11). – С. 36 – 40.**

21. **Ядыкина Е.В.** Современные подходы к медикаментозной подготовке хирургического лечения и ведения послеоперационного периода у ребенка с вторичной посттравматической глаукомой / Е.В. Ядыкина // Отражение. Журнал для офтальмологов. – 2015. - № 1. – С. – 112 – 113.

Список сокращений

АНА -	антинуклеарные антитела
ВПГ -	вирус простого герпеса
ИЛ -	интерлейкин
ИФА -	иммуноферментный анализ
ИФН -	интерферон
НДСТ -	недифференцированный синдром дисплазии соединительной ткани
ОРЗ -	острые респираторные заболевания
РФ -	ревматоидный фактор
СК -	сыворотка крови
ЦМВ -	цитомегаловирус
ФНО-α -	фактор некроза опухоли альфа
ХПУ -	хронический передний увеит
ЮИА -	ювенильный идиопатический артрит