

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ядыкина Елена Владимировна

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

14.01.07 – глазные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Дроздова Елена Александровна
доктор медицинских наук,
доцент

Челябинск – 2016

Оглавление

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Увеит на фоне ЮИА: медико–социальные аспекты.....	12
1.2. Этиология и факторы риска развития увеита, ассоциированного с ЮИА.	
1.2.1. Этиология увеита на фоне ЮИА.....	14
1.2.2. Факторы риска развития увеита, ассоциированного с ЮИА.....	15
1.3. Патогенез увеита, ассоциированного с ЮИА.....	21
1.4. Особенности клинического течения увеита на фоне ЮИА.....	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	
2.1. Материалы клинического исследования.....	31
2.2. Методы клинического исследования.....	36
2.3. Иммунологические исследования.....	40
2.4. Методы статистической обработки данных.....	43
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ УВЕИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЮИА	
3.1. Частота развития увеита у пациентов с ЮИА.....	46
3.2. Некоторые особенности анамнеза пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА.....	47
3.3 Особенности дебюта увеита на фоне ЮИА.....	49
3.4. Клинические проявления острого и хронического переднего увеита, ассоциированного с ЮИА.....	55
3.5. Осложнения течения воспаления увеального тракта у пациентов с ЮИА.....	64
3.6. Оценка зрительных функций у пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА.....	71
3.7. Влияние базисной терапии ЮИА на развитие увеита	72

ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА

4.1. Показатели цитокинового профиля сыворотки крови у пациентов с увеитом на фоне ЮИА и без увеита на фоне базисной терапии.....	81
4.2. Изменения уровня цитокинов в зависимости от варианта ЮИА и тяжести течения увеита на фоне базисной терапии.....	86
4.3. Корреляционный анализ клинико–иммунологических показателей у пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА.....	90
4.4. Определение чувствительности и специфичности проведенных диагностических тестов.....	93

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ УВЕИТА НА ФОНЕ ЮИА И ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

5.1. Оценка факторов риска и определение вероятности развития увеита у пациентов с ЮИА, получающих иммуносупрессивную терапию.....	99
5.2. Оценка прогноза тяжести течения увеита у пациентов с ЮИА на фоне базисной терапии.....	104

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
-------------------------	------------

ВЫВОДЫ.....	126
--------------------	------------

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
---------------------------------------	------------

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129
-------------------------------	------------

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНА - антинуклеарные антитела

БМС - биомикроскопия

ВГД - внутриглазное давление

ВПГ - вирус простого герпеса

ГКС - глюкокортикостероиды

ДЗН - диск зрительного нерва

КМО – кистозный макулярный отек

ИЛ - интерлейкин

ИФА - иммуноферментный анализ

ИНФ - интерферон

РФ - ревматоидный фактор

СК - сыворотка крови

ФНО- α - фактор некроза опухоли альфа

ХПУ – хронический передний увеит

ЮИА - ювенильный идиопатический артрит

Введение

Актуальность проблемы

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 30%. В структуре увеитов детского возраста доля увеита при ЮИА составляет 75% [34].

Заболеваемость ЮИА составляет 2 - 16 на 100 тысяч 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 [5].

Возникновение патологического процесса при ЮИА связывают с участием множества наследственных (внутренних) и средовых (внешних) факторов в сложном их взаимодействии [29, 102]. Разнообразие механизмов развития ЮИА на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях определяет многообразие клинико-иммунологических проявлений этого заболевания [2, 3, 4].

Наиболее дискуссионными остаются вопросы о причинах развития воспалительного процесса в сосудистой оболочке глаза при ЮИА. В разрозненных 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. Общепризнано, что увеит чаще развивается при олигоартикулярном варианте артрита, у девочек младшего возраста, при положительных значениях АНА в сыворотке крови [12, 13, 34, 81, 99, 100, 101, 113, 114, 116, 125, 154, 1157, 159].

На сегодняшний день детально представлена клиника увеита при ЮИА, который чаще протекает по типу хронического переднего увеита (80-93%), реже острого переднего увеита [34]. Особенностью заболевания

является малозаметное, без признаков раздражения глаз начало воспалительного процесса. Течение ЮИА вариабельно: от благоприятного без формирования каких-либо осложнений, до тяжелого, с серьезным прогнозом как по увеиту, так и по артриту.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению увеиту 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. До конца не изучены факторы риска, которые оказывают влияние на развития увеита у детей с ЮИА, получающих базисную терапию; также недостаточно изучены клинические особенности течения увеита на фоне базисной терапии ЮИА и особенности изменения цитокиновой сети у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию системного заболевания: до конца не определены факторы, влияющие на прогноз заболевания.

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 [11, 12, 57, 58, 59, 60]. На сегодняшний день предполагают, что при ЮИА преобладает Th-1 субпопуляция [13, 41, 50, 60, 124]. Среди них большая роль отводится провоспалительному цитокину ФНО- α . Доказан его повышенный уровень в сыворотке крови, слезной и внутриглазной жидкостях при увеитах различной этиологии [11, 55, 57, 58, 134]. Особое внимание уделяется Th-17 пути активации иммунитета, который продуцируют ИЛ-17. В единичных публикациях представлены данные о влиянии концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови на развитие деструктивных изменений в суставах при ЮИА [63, 105], выявлено повышение концентрации ИЛ-17А в слезной жидкости у взрослых пациентов с аутоиммунными увеитами [62].

Предполагается, что именно регуляция иммунных процессов может играть ключевое значение в развитии воспаления сосудистой оболочки глаза.

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 развития 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.

Основные 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 не 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 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».

Структура и объем 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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Увеит, ассоциированный с ЮИА: медико-социальные аспекты

Проблема профилактики слепоты и слабовидения в результате эндогенных увеитов является одной из наиболее значимых в офтальмологии [37]. Значимость этой проблемы связана с тяжестью течения заболевания и высоким инвалидизирующим эффектом. В детском возрасте особенностями течения заболевания являются отсутствие жалоб, малосимптомное течение, предрасположенность к развитию генерализованных форм. Увеит при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) у детей характеризуются развитием осложнений, плохим функциональным результатом, а инвалидность по зрению развивается у 20 – 50% пациентов детского возраста [34, 82, 85, 98, 102, 104, 106, 124, 131, 138, 150, 170, 177].

Увеиты относятся к иммуноопосредованным воспалительным заболеваниям, характеризующимся нарушением регуляции иммунитета, хроническим воспалением и повреждением тканей [31]. Частота увеита при ЮИА варьирует от 6 до 18% [136, 148, 161], а по данным ряда авторов достигает 78% [34].

Ювенильный идиопатический артрит - артрит неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [5, 118, 147]. Заболеваемость ЮИА составляет 2-16 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. Распространённость ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 6%. На территории Российской Федерации распространённость ЮИА у детей до 18 лет достигает 62,3, первичная заболеваемость – 16,2 на 100 тыс., в том числе у подростков, соответственно, 116,4 и 28,3, у детей до 14 лет – 45,8 и 12,6. ЮИА одно из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний,

встречающихся у детей [5, 176]. Чаще артритом болеют девочки [5]. В 1994 году под эгидой Всемирной организации здравоохранения и Международной лиги ассоциаций ревматологов (ILAR) предложены новые терминологические и классификационные критерии относительно гомогенных, взаимно исключающих хронических воспалительных заболеваний суставов у детей [118, 147].

Согласно классификации ILAR (Durban, 1997, Edmonton, 2001), выделяют следующие варианты ЮИА:

- Системный – артрит, сопровождающийся или с предшествующей документированной лихорадкой в течение минимум 2 недель в сочетании с двумя и более перечисленными признаками (перемежающаяся, летучая, эритематозная сыпь; серозит, генерализованная лимфаденопатия; гепатомегалия и /или спленомегалия).
- Олигоартикулярный – поражение 1 – 4 суставов в течение первых 6 месяцев болезни.
- Полиартикулярный РФ (+) – артрит с поражением 5 и более суставов в течение первых 6 месяцев болезни.
- Полиартикулярный РФ (-) – артрит с поражением 5 и более суставов в течение первых 6 месяцев болезни.
- Псориатический – поражение, характеризующееся артритом и псориазом или артритом и двумя из перечисленных синдромов (дактилит, изменение ногтей, семейный псориаз, подтвержденный дерматологом у лиц первой степени родства).
- Артрит, ассоциированный с энтезитом – основные клинические проявления артрит и энтезит.
- Недифференцированный артрит – артриты неизвестной причины у детей, не отвечающие полным критериям какой-либо категории или отвечающие критериям более чем одной из представленных категорий.

Увеиты, ассоциированные с ЮИА, составляют около 75% всех детских передних увеитов [124]. Наиболее часто увеит развивается на фоне олигоартикулярного варианта ЮИА (от 12% до 20,1%) [13, 34, 58, 148, 156, 159, 174], реже (8% - 9%) - при полиартрите [34, 178].

Интервал между началом заболевания суставов и началом увеита варьирует. Изменения в суставах и глазах не всегда протекают синхронно в дебюте и при обострениях заболевания. В большинстве случаев сначала заболевают суставы, а заболевание глаз развивается в первые 5 лет от начала суставного синдрома [34, 88, 89, 98]. Важно подчеркнуть, что увеит может предшествовать артриту за 2 – 12 лет, что весьма затрудняет диагностику ревматоидного процесса [88, 89, 116, 124]. Течение ЮИА вариабельно от благоприятного без формирования каких-либо осложнений, до тяжелого с серьезным прогнозом как по увеиту, так и по артриту [34].

1.2. Этиология и факторы риска развития увеита при ЮИА

1.2.1 Этиология развития увеита при ЮИА

До сегодняшнего дня, несмотря на многочисленные научные исследования, вопрос об этиологии ЮИА и увеита является спорным. В протоколе ведения пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (2013), ЮИА и увеит, ассоциированный с ним, рассматриваются как заболевание неустановленной причины. В настоящее время причиной развития ЮИА и увеита, ассоциированного с ним, считают целый ряд факторов. К ним относят инфекционную природу, травму, стрессовые состояния, иммуногенетическую предрасположенность. Однако, достаточно часто, аутоиммунные и воспалительные увеиты возникают без выявления инфекционной природы заболевания в качестве возможного пускового механизма [83] и связаны с иммунологическим ответом на уникальный ретинальный белок [87]. Было доказано, что пациенты с неинфекционными увеитами (в том числе, при ювенильном

идиопатическом артрите) часто демонстрируют иммунные реакции антиген глаз – сосудистый меланин, S – антиген, рековерин.

1.2.2. Факторы риска развития увеита, ассоциированного с ЮИА

Исследователи во всем мире уделяют большое внимание изучению факторов риска развития увеита на фоне ЮИА с целью предупреждения развития воспаления сосудистой оболочки глаза [74]. Особое внимание уделяется взаимосвязи между увеитом и олигоартикулярным вариантом течения ювенильного идиопатического артрита, увеитом и псориазом (у самого пациента или у родственников первой степени родства), увеитом и полом ребенка, возрастом начала артрита и увеита. Связь увеита и раннего начала олигоартикулярного варианта ЮИА была описана еще в 1957 году [162]. Частота развития увеита на фоне олигоартрита по данным различных авторов варьирует от 12% до 30% [1, 34, 110, 116, 154, 156]. По сравнению с полиартритом и системными формами, олигоартикулярный вариант ЮИА давно считается доброкачественным заболеванием [88, 89]. Но, в то же время, именно этот вариант ЮИА рассматривается в качестве факторы риска развития увеита на фоне ЮИА [110, 116].

Половые различия в возрасте начала ЮИА хорошо изучены и описаны многими авторами, но, как правило, связаны с распространенностью субтипов ювенильного идиопатического артрита между мальчиками и девочками. Заболеванию глаз чаще подвержены лица женского пола. По имеющимся в литературе данным, среди детей и подростков с увеитом на фоне ЮИА девочки составляют от 66% до 73% [13, 60, 89, 91, 125, 126, 139, 156, 157]. Особого внимания требуют девочки с ранним дебютом ювенильного идиопатического артрита (ранний и дошкольный возраст) [34, 110, 116]. Отдельно выделяют, так называемый, «увеит маленьких девочек», подчеркивая тяжесть течения ЮИА в сочетании с воспалением сосудистой оболочки глаза [34]. Таким образом, сочетание олигоартикулярного варианта ЮИА, раннего начала заболевания и женского пола можно рассматривать в качестве возможных

факторов риска развития увеита на фоне ЮИА [12, 13, 34, 73, 99, 110, 116, 154].

Интервал между началом суставного синдрома и увеита может быть различным. Чаще всего, в воспалительный процесс вовлекаются суставы, а заболевание глаз развивается в первые 3 – 5 лет от начала артрита [34, 53, 161]. У 5% – 25% пациентов увеит может предшествовать системному заболеванию [88, 89, 116, 124], что весьма затрудняет диагностику ревматоидного процесса.

Особую роль в настоящее время отводят генетическим факторам риска развития заболевания. Julian K. с соавт. (2010) в своей работе опубликовали результаты ретроспективного исследования серии клинических случаев семейного увеита, ассоциированного с ЮИА. В работе рассматриваются воздействия возможных генетических факторов в этиологии заболевания [124]. Одно из наиболее крупных наблюдений близнецов с увеитом на фоне ЮИА провели в Финляндии Saila H. с соавт. (2001) у пациентов из 37 семей с 2 или 3 детьми с ЮИА [152]. Увеит был диагностирован у 21 из этих пациентов (26%) и обнаружено, что начало заболевания в этих случаях (не только глазное заболевание, но и поражение суставов) возникает в более раннем возрасте, чем спорадические случаи.

Кроме факторов риска, обусловленных наследственностью, большое внимание уделяют иммуногенетике. Иммунный ответ организма генетически детерминирован и контролируется системой HLA (Human Leucocyte Antigens) главного комплекса гистосовместимости, локализованного в 6p хромосоме. Различные клинические субтипы ЮИА сами различаются в своих HLA ассоциациях: олигоартикулярный ЮИА ассоциирован с классом HLAII, HLA – DRB*0101 и *0801, HLA – DR5, DRw8, DRw2; полиартикулярный связан с HLA – DRB*0801 и *1401, HLA – B8, B35, B39, DR4, DRw7 [13, 109, 121, 141, 168]. Доказано, что антиген HLA – B27 при ЮИА встречается в 25% среди всех больных ЮИА и в 50%

при олигоартикулярном варианте у мальчиков, называемом также как юношеский анкилозирующий спондилит [13]. В 2013 году в диссертационной работе Шилова Т. В. изучила ассоциацию генов и гаплотипов HLA I и HLA II класса с развитием ювенильного идиопатического артрита у детей русской популяции Челябинской области [66]. Полученные данные доказывают, что носительство генов HLA I и HLA II: B*27; DRB1*08; DQA1*04:01; DQB1*04:02; а также их двухлокусных: A*02-B*27; DRB1*08 - DQA1*04:01; DRB1*08 - DQB1*04:02 и трехлокусную DRB1*08- DQA1*04:01- DQB1*04:01/2 гаплотипов является predisposing фактором риска развития ЮИА у детей русской популяции Челябинской области.

Несмотря на широкое изучение иммуногенетической основы ЮИА, иммуногенетическая основа увеита, ассоциированного с ним, широко не изучалась, но классическими биомаркерами развития воспалительного процесса сосудистой оболочки глаза считаются HLA DRB 1*1301 аллели, ассоциированные с положительным антинуклеарным статусом [124]. Zannin M. E. с соавт. (2012) и Angeles – Han с соавт. (2015) рассматривают в качестве фактора риска развития увеита на фоне ЮИА DRB1*11 гаплотипы системы HLA [75, 178]. Zulian F. с соавт. (2002) рассматривает HLA DR1 в качестве протективного биомаркера в отношении развития увеита на фоне ЮИА [180].

Среди факторов риска особое место занимает антинуклеарный статус пациента, а также его связь с полом. Около 20 лет назад, когда тест на АНА стал рутинным исследованием, описали связь между увеитом и антинуклеарным статусом [142, 156]. Девочки, страдающие увеитом на фоне ЮИА, имеют более высокий уровень АНА по сравнению с мальчиками во всех возрастных группах [88, 89, 110, 124, 154]. Среди девочек с положительными АНА риск развития увеита существенно выше среди тех, у которых ЮИА был диагностирован до 2 лет, по сравнению с группой у которых увеит диагностирован в возрасте 2-3 лет или другой

возрастной группой. Среди пациентов, у которых ЮИА диагностирован после 7 лет, скорость развития увеита с положительными АНА у девочек была такой же, как и у девочек и мальчиков с негативными АНА. Другие исследования показали, что до 80% детей с олигоартритом и без увеита имели положительные АНА [148, 149, 150, 175]. В работе Nishara R. M. с соавт. (2009) положительные АНА были обнаружены лишь у 33% пациентов, преимущественно при олигоартрите. Высокие титры АНА замечены в первые месяцы заболевания [142]. В работе Стариковой А. В. (2003) отмечалось большое количество серонегативных по АНА больных в группе пациентов с ЮИА, что не позволило использовать АНА в качестве этиологического критерия ЮИА, а отсутствие клинических корреляций течения увеита с наличием АНА свидетельствовало о том, что АНА можно считать одним из маркеров предрасположенности к развитию увеита при наличии системного процесса, однако, их наличие или отсутствие не коррелирует с течением увеита (его обострением или тяжестью) и не может использоваться для прогнозирования и выбора лечебной тактики [60].

В настоящее время в зарубежных публикациях опубликованы исследования, свидетельствующие о разногласиях по вопросам влияния АНА на развитие и течение ЮИА, а также увеита, ассоциированного с ним [142, 148, 149, 150, 178].

Среди факторов риска развития увеита на фоне ЮИА в настоящее время большое внимание уделяется роли цитокинов [112]. Цитокины – близкодействующие медиаторы, обуславливающие локальные взаимодействия клеток в очагах развития процессов в тканях. Разные цитокины могут вызывать внешне одинаковые реакции клеток, но каждый цитокин индуцирует в разных клетках разные биологические эффекты. У здоровых людей обычно удается обнаружить множество различных цитокинов, включая интерфероны, но в концентрациях, не превышающих несколько пикограмм в 1 мл. Для действия цитокинов характерна

каскадность, выражающаяся в том, что под влиянием одного цитокина клетка может начать вырабатывать другие цитокины (или тот же самый), что приводит к усилению биологических эффектов. Эффекты цитокинов могут изменяться в зависимости от их концентрации и сочетания [64].

Первые подтверждения роли цитокинов в развитии воспаления увеального тракта были получены в экспериментальных работах на животных (кроликах) при интравитеальном введении ИЛ-1 [79].

В норме в тканях глаза определенный уровень цитокинов секретируется эндотелием роговицы, клетками радужки и цилиарного тела (TGFB, ФНО- α , IL 6R и др.), пигментным эпителием сетчатки (PEDF, VEGF и др.) и обнаруживается во влаге передней и задней камер глаза, являясь необходимым звеном феноменов иммунного отклонения [12, 13, 34, 58, 59, 145, 164]. Важность оценки системной выработки цитокинов определяется способностью некоторых из них проникать через гематоофтальмический барьер.

В работах О.С. Слеповой, Е.А. Дроздовой и ряда других авторов уделяется внимание провоспалительным цитокинам: ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1, которые имеют ключевую роль в развитии иммунного ответа при системных заболеваниях [11, 12, 13, 58, 59, 144]. Zelazowska-Rutkowska (2010) выявила повышения ИЛ-8 при различных увеитах детского возраста [179]. Наиболее изученным является ФНО- α , повышенный уровень которого в сыворотке крови, слезной и внутриглазной жидкостях выявлен при увеитах различной этиологии [12, 34, 36, 41, 58, 59, 60, 94, 135, 166, 171]. При ЮИА доказана связь развития суставного синдрома с гиперпродукцией таких цитокинов как, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ- , ИЛ-17, ИЛ-18, ФНО- α , разработаны препараты для базисной терапии ЮИА, которые блокируют выработку тех или иных цитокинов [5].

С 2003 года активно изучается новый тип Т-хелперов - Th-17, продуцирующих ИЛ-17, который проявляет выраженную провоспалительную активность, способен индуцировать синтез различных

медиаторов воспаления, способствуя развитию аутоиммунного процесса. В литературе представлены данные о возможном влиянии изменения уровня ИЛ-17 в сыворотке крови на развитие деструктивных изменений в суставах при ревматоидном артрите и ЮИА, при этом предполагается, что изменение концентрации ИЛ-17А в сыворотке крови детей с ЮИА может быть использовано в качестве маркеров высокого риска развития перехода из «неактивной» болезни в «активную» [50, 61, 62, 127, 158]. В работе Yan Cui рассматривается повышенный уровень цитокина ИЛ-17 как один из ведущих факторов риска в патогенезе аутоиммунных увеитов [93]. Выявлено повышение концентрации ИЛ-17А в сыворотке крови [11, 160] и слезной жидкости у взрослых пациентов с аутоиммунными увеитами [11, 13, 34, 51, 60, 71]. Однако данные о результатах исследований иммунопатогенеза увеита на фоне ЮИА представлены лишь в единичных работах [12, 13, 40, 60, 158], при этом практически отсутствуют сведения о сравнении иммунного статуса у детей, страдающих ЮИА без признаков увеита и с клиническими проявлениями увеита. В тоже время, эта группа пациентов заслуживает особого внимания, ввиду тяжести основного заболевания, усугубляющего течение увеита.

Несмотря на проводимые исследования, нарушения в системе цитокинов, ассоциирующиеся с риском развития увеита при ЮИА, в настоящее время до конца не установлены, а в опубликованных исследованиях R.P. Donn с соавт. (1999) не обнаружили связи развития увеита на фоне ЮИА с полиморфизмом генов ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10, ИНФ-1 α и ИНФ- γ . Этой же группой авторов не установлено связи развития увеита, ассоциированного с ЮИА с полиморфизмом гена ИЛ-1 α [95, 96].

В работах Tyler S Cole с соавт. (2013), кроме перечисленных выше возможных факторов риска, особое внимание уделили аллергии, как дополнительному фактору риска развития аутоиммунного процесса [92]. В настоящее время показано, что для аутоиммунного процесса характерно

смещение иммунного ответа Th1/Th17, а аллергический процесс связан с профилем цитокинов Th2. Тем не менее, последние исследования предполагают, что Th2 цитокины способны проникать в переднюю камеру глаза, что отмечается у пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА. Таким образом, аллергию можно рассматривать в качестве дополнительного фактора риска развития увеита на фоне ЮИА.

Центральная регуляция функций иммунной системы осуществляется через эндокринную систему [1, 7, 30, 56]. При возникновении воспалительных реакций повышенные концентрации цитокинов опосредованно могут усиливать повреждение тканей глаза. В научной литературе о гормональных отклонениях и их значении имеются немногочисленные сведения. В опубликованных работах показаны разнонаправленные изменения уровня кортизола в сыворотке крови и TNF, а при увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями уровня этого гормона и ИЛ-6. Отмечается снижение содержания уровня кортизола в крови [30, 80].

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени ученым не удалось выявить взаимосвязь между количественным отношением факторов риска и развитием заболевания, неизвестно насколько влияет взаимосвязь между имеющимися факторами риска на сам риск возникновения увеита у детей с ЮИА.

1.3. Патогенез увеита, ассоциированного с ЮИА

Возникновение патологического процесса при ЮИА, в целом, связывают с участием множества наследственных и средовых факторов в сложном их взаимодействии [29, 102, 137]. Установлено, что в основе патогенеза лежит нарушение основных звеньев клеточного и гуморального иммунного ответа [42]. Это приводит к активации выработки антител, которые при соединении с антигеном образуют иммунные комплексы, вызывающие развитие иммуновоспалительных реакций. Наиболее ярким проявлением признается синтез широкого спектра аутоантител

(ревматоидный фактор, антитела к цитрулированным пептидам), обладающих способностью индуцировать поражение суставов [65]. Вместе с этим, диагностика ЮИА затруднена, особенно на ранних стадиях болезни, ввиду отсутствия, как современных диагностических критериев, так и достоверных лабораторных тестов, в том числе иммунологических, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью [37, 54]. Частота обнаружения РФ, имеющая существенное значение для диагностики ревматоидного артрита у взрослых, а также АНА у пациентов детского и подросткового возраста с ювенильным идиопатическим артритом невысока [79, 88]. Среди современных методов диагностики особое внимание уделяется определению цитруллинсодержащему пептиду или антител к цитрулированным пептидам (АЦЦП) [8, 66, 76]. Данные антитела образуются независимо от РФ. Установлено, что в целом титр АЦЦП коррелирует с активностью ювенильного идиопатического артрита и они обнаруживаются в сыворотке крови и синовиальной жидкости у 70-80% пациентов на ранних стадиях заболевания. В последнее время начато применение обнаружения антител против цитрулированного виментина. Виментин - белок цитоскелета таких клеток, как клетки мезенхимы и остециты. Антитела против цитрулированного виментина высоко специфичны для диагностики ювенильного идиопатического артрита [3, 4, 46, 50].

Определенную роль в патогенезе заболевания играет врожденный иммунитет. Ключевым компонентом является система комплемента C3, C4, C5. Исследования системы комплемента показывают противоречивые результаты. Еще в 1976 году Миллер выявил активацию классического пути активации комплемента. Позже ряд других авторов [72, 77, 108] выявили внутрисуставной дефицит C1, C2, C3, C4 и C5 при ЮИА, также связанный с активацией классического пути системы комплемента в синовиальной жидкости. Напротив, в работе других авторов при проведении анализа периферической крови выявлена важная роль в

патогенезе ЮИА альтернативного пути активации комплемента, что является кульминацией в формировании мембранного иммунного комплекса и потенциально ведет к разрушению суставов, а также развитию увеита [84]. Активация комплемента приводит к повышению провоспалительного белка C5a, который в свою очередь активирует макрофаги, Т и В лимфоциты. C5 компонент комплемента является провоспалительным и поэтому он рассматривается в качестве мишени для разработки схем лечения с целью ингибирования комплемента.

Особенности нарушения клеточного звена иммунного ответа при ЮИА определяются цитокиновой регуляцией. ИЛ-1 и ФНО- α действуют преимущественно локально, а ИЛ-6 индуцирует биосинтез белков острой фазы. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов (цитокинов врожденного иммунитета) лежит в основе неангиогенеза, повреждения синовиальной оболочки сустава/хряща (а впоследствии и кости), а также в основе развития системных проявлений болезни, в том числе, увеита на фоне ЮИА. А дефицит интерферонов и ИЛ-2 характерен для тяжелых вирус-индуцированных процессов (офтальмогерпес, HBV-ассоциированные увеиты) [57, 58, 59]. Велика вероятность того, что ФНО- α , ИЛ-17 и другие провоспалительные цитокины становятся основными факторами трансформации острого иммунного воспаления (свойственного ранней стадии системного заболевания) в хроническое [5, 51, 53, 113]. Эти же цитокины играют роль в развитии увеита.

Нарастание содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов считается одним из признаков неблагоприятного течения ЮИА, сопровождающимся манифестацией синдрома васкулита, прогрессированием костно-хрящевой деструкции, системным остеопорозом и развитием увеита. Развитие воспаления сосудистой оболочки глаза и суставного синдрома на фоне ЮИА, относится к группе заболеваний с характерной активацией Th1 – иммунного ответа и гиперпродукцией таких цитокинов, как ИЛ-6 и ФНО- α

[128]. Особенностью заболевания является дисбаланс между гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, растворимый антагонист ИЛ-1, растворимые ФНО- α , рецепторы, ИЛ-4) с преобладанием продукции первых над вторыми. Профиль цитокинов меняется в различных фазах заболевания. При хронической стадии заболевания отмечается увеличение числа клеток, синтезирующих ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α . Некоторые авторы предполагают, что ФНО-альфа, ИЛ-17 и другие провоспалительные цитокины, становятся основными факторами трансформации острого иммунного воспаления в хроническое [50]. Эти же цитокины играют роль в развитии увеита.

Патогенез увеита, ассоциированного с ЮИА, весьма сложен и во многом недостаточно изучен. Различные теории пытаются объяснить, почему воспаление сосудистой оболочки глаза развивается у детей с определенными типами ЮИА. Среди них рассматривают генетическую предрасположенность. В настоящее время предполагается, что ведущее значение в иммунопатогенезе воспалительных заболеваний сосудистой оболочки глаза имеет нарушение иммунологического реагирования, связанного с генетически детерминированными и индуцированными факторами внешней среды, персистирующей активацией приобретенного и врожденного иммунного ответа против широкого спектра патогенов, что приводит к нарушению иммунологической толерантности в отношении собственных антигенов организма и развитию воспаления [11, 29, 31, 59, 165]. Гетерогенность патогенетических механизмов ЮИА на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях определяет многообразие клинических и иммунологических проявлений данного заболевания [3].

Глаз находится под контролем общей системы иммунитета и гипоталамо-надпочечниковой системы. В локальном иммунном ответе участвуют не только элементы общей иммунной системы, но и иммуноактивные структуры глаза. Особенность иммунного ответа в глазу

определяется отсутствием лимфатического дренажа и уникальность антигенного строения тканей глаза [34, 164]. В настоящее время установлено, что течение иммунного воспаления в глазу обусловлено феноменом «иммунного отклонения» - это сложный каскад иммунных реакций, возникающих при попадании антигена в переднюю камеру, приводящий к временному угнетению клеточного иммунитета при сохранении способности к развитию гуморального ответа. С точки зрения патогенеза увеита имеют значение клеточные элементы роговицы, конъюнктивы, клетки цилиарного тела, пигментного эпителия сетчатки, которые могут продуцировать ИЛ-6, способный индуцировать внутриглазное воспаление. Кроме ИЛ-6 эндотелий роговицы, клетки радужки и цилиарного тела продуцируют TGF β , ФНО- α и другие цитокины. Они обнаруживаются во влаге передней и задней камер глаза, являясь необходимым звеном иммунного отклонения [58]. Большое значение в развитии воспалительного процесса имеют особенности хориоидальной циркуляции и анатомии сосудистой оболочки глаза. Обильное кровоснабжение способствует развитию иммунологических процессов. В сосудистой оболочке глаза находится большое разнообразие иммунных клеток (макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, лимфоциты), которые принимают участие в развитии иммуноопосредованных глазных процессов. Особенностью глаза является также наличие в нем увеитогенных антигенов. К ним относятся преимущественно антигены фоторецепторного слоя сетчатки – ретинальный S-антиген, а также аутоантигены хрусталика, увеа.

1.4. Особенности клинического течения увеита на фоне ЮИА

Увеит при ювенильном идиопатическом артрите характеризуется хроническим вялотекущим течением, развитием тяжелых осложнений, приводящих к слепоте и слабовидению детей [34, 82, 111, 115, 117, 156]. Спектр клинических проявлений широк. С одной стороны у некоторых больных имеется легкий передний увеит, ограниченный во времени, не

вызывая никакого снижения зрения, с другой стороны развивается тяжелое воспаление с потерей зрения из-за развития тяжелых глазных осложнений, таких как катаракта, кистозный макулярный отек, вторичная глаукома или гипотония [161]. Безусловно, патология глаз при ЮИА является очень актуальной и крайне сложной проблемой, требующей для ее успешного решения тесного сотрудничества офтальмологов, ревматологов и педиатров [103].

Увеит при ЮИА клинически протекает, как правило (80-93%), по типу хронического иридоциклита или хронического переднего увеита, реже носит характер острого переднего увеита. Заболевание развивается малозаметно, без признаков раздражения глаз. Микросимптомы воспаления бывают лишь у 1/3 детей и не всегда привлекают внимание родителей, или выявляется случайно во время профилактического осмотра офтальмолога, или случайно в фазе развития осложнений (деформация зрачка за счет задних синехий, развитие катаракты) [34, 101, 120]. Один из классических признаков ЮИА – лентовидная дегенерация роговицы, представляющее собой гиалиновое перерождение боуменовой оболочки и поверхностных слоев стромы с появлением новообразованной соединительной ткани и отложением извести. При послойном анализе структуры роговицы при помощи конфокальной микроскопии в 97% случаев выявлены нарушения ее цитоархитектоники [38] у детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА. Задний отрезок в процесс вовлекается редко, может выявляться папиллит, кистозный макулярный отек [34].

Снижение зрения при увеите, ассоциированном с ювенильным идиопатическим артритом, варьирует от 0,4 у 13-26% до 0,1 у 5-9%, вплоть до полной утраты зрительных функций [10, 34, 101, 110]. Снижение зрения связано как с изменениями роговицы (лентовидная дегенерация), так и с формированием осложненной катаракты и вторичной глаукомы. Формирование катаракты является одним из наиболее частых осложнений эндогенных увеитов, особенно в детском возрасте, приводящих к потере

зрения. Особенностью увеальных катаракт является частое сочетание с другими изменениями со стороны переднего отрезка глаза: лентовидная дегенерация роговицы, секклюдия зрачка, прехрусталиковые пленки и другие [39]. Причиной развития катаракты чаще всего является применение местных кортикостероидов в виде инстилляций или периокулярных инъекций [130, 131, 170]. Некоторые авторы основной причиной катаракты считают выраженную активность воспалительного процесса и наличие задних синехий, идущих к передней капсуле хрусталика, а применение инстилляций местных стероидных препаратов относят к группе вмешивающихся факторов [170]. Эти же авторы в своей работе доказали, что применение местных кортикостероидов до 3 раз в день на 87% уменьшают риск развития катаракты, в то время, как, их применение более 3 раз в день повышает риск развития помутнения хрусталика. В среднем, развитие осложненной катаракты происходит через 4 года от момента возникновения увеита [111]. Наличие осложненной катаракты приводит к снижению зрения, влекущим за собой развитие слепоты и слабовидения. Вопрос об оперативном лечении осложненной катаракты и коррекции послеоперационной афакии всегда стоит очень остро. Важным фактором успеха оперативного вмешательства является ремиссия воспалительного процесса. Благодаря новейшим технологиям офтальмохирургии удалось минимизировать операционную травму и уменьшить воспалительную реакцию, важную роль в уменьшении воспалительной реакции сыграло совершенствование интраокулярных линз (ИОЛ) и применение современных вязкоэластиков, адекватной предоперационной подготовки [39, 130].

Одним из грозных осложнений увеита на фоне ювенильного идиопатического артрита является глаукома. Она развивается в 15-20% случаев [34].

Установлено большое разнообразие патогенетических механизмов повышения внутриглазного давления (ВГД) при увеальной глаукоме, что

соответствует различным клиническим проявлениям этого заболевания [34, 104]. Как правило, глаукома при увеите на фоне ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) носит комбинированный характер. Развитие глаукомы приводит к снижению зрения и инвалидизации детей и подростков, затрудняет профессиональную ориентацию, в связи с чем, представляет определенную социальную проблему. Наиболее трудной проблемой является лечение увеальной глаукомы, направленное на нормализацию ВГД и стабилизацию зрительных функций. Повышение внутриглазного давления может носить транзиторный характер, что связано с активностью воспалительного процесса сосудистой оболочки. Такая офтальмогипертензия может быть компенсирована назначением местной и системной противовоспалительной терапии, без инстилляций гипотензивных препаратов. Причиной развития постувеальной глаукомы могут быть сформировавшиеся поствоспалительные синехии в углу передней камеры, применение инстилляций местных стероидных препаратов.

Среди осложнений течения увеита некоторые авторы описывают наличие такого серьезного осложнения, как кистозный макулярный отек (КМО). Thorne J. E. с соавт. (2007) описывают развитие КМО у 3% из пораженных глаз, Chen C. S. с соавт. (2004) у 19,6% [90, 169]. Из-за постепенного начала и бессимптомного течения глазного воспаления отдаленные результаты увеитов таких детей требуют более точной диагностики с использованием современного оборудования такого как, оптическая когерентная томография (ОКТ) и компьютерная микропериметрия. Эти методы позволяют неинвазивно и детально проанализировать морфологию макулярной зоны, а также ее функциональное состояние. Проблема состоит в том, что во многих лечебных учреждениях отсутствует подобного рода диагностическая база. Наличие непрозрачных сред (осложненная катаракта, изменения стекловидного тела) не дает возможность оценить морфологическую структуру макулярной зоны. Осложнения, такие как лентовидная

дегенерация роговицы, задние синехии и катаракта были широко освещены, а макулярный отек, как осложнение, стали изучать только в последние годы. Используя современные и неинвазивные технологии, такие как ОКТ и микропериметрия, показали, что макулярные изменения могут быть недооценены традиционными клиническими обследованиями, особенно на ранней стадии заболевания. Данные ОКТ подтверждают макулопатию, как важное осложнение увеита при ЮИА у детей. Клинически доказанный макулярный отек выявлен в 13,8% случаев [146], что коррелирует с предыдущими исследованиями других авторов, хотя ОКТ - обследование раскрыло более высокий уровень поражения макулы - (25%). Ducos de Lahitte с соавт. (2008) описали у пациентов с длительно существующим хроническим увеитом, ассоциированным с ювенильным идиопатическим артритом макулопатию на 47% глаз. Более того, они описали толщину фовеолярной зоны > 400 нм у 6,9% глаз, в то время как исследовании Maria Pia Paroli с соавт. (2010) толщина фовеолярной зоны была > 550 нм на 50% глаз с макулярным отеком [146]. Впрочем, нормальные показатели толщины сетчатки у детей еще четко не обозначены. Gupta G. E. с соавт. (2007)., установили, что детская макула несколько толще чем у взрослых и Huynh S. C. с соавт. (2006) провели исследование с участием 1543 6 – летних детей и сообщили, что средняя толщина центральной фовеолы 221 нм. Эти находки были также в основном без изменений между ранним детством и ранним подростковым возрастом [146]. По данным Maria Pia Paroli с соавт. с помощью микропериметрии была выявлена макулярная чувствительность $\leq 16,5$ дБ на 25% глаз. Снижение макулярной чувствительности было обнаружено на всех глазах с макулярным отеком. Нарушение чувствительности в центральной зоне сетчатки было выявлено на глазах с легким макулярным отеком и нормальной остротой зрения, а также после разрешения макулярного отека.

Таким образом, несмотря на проводимые исследования, вопрос о факторах риска развития увеита у детей с ЮИА, остается не до конца изученным, до настоящего времени неясно, почему при схожих клинических характеристиках у одних детей развивается воспаление увеального тракта, а у других нет, несмотря на своевременно назначенное лечение ЮИА. Также недостаточно изучены клинические особенности течения увеита на фоне базисной терапии ЮИА и особенности изменения цитокиновой сети у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию системного заболевания, до конца не определены факторы, влияющие на прогноз заболевания. Все это представляет интерес для дальнейших исследований.

Глава 2

Материалы и методы

2.1 Материалы клинического исследования

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 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.

Критерии постановки диагноза ЮИА:

1. Начало заболевания до 16 – летнего возраста;
2. Поражение одного или более суставов, характеризующееся припухлостью / выпотом или наличие как минимум 2 из следующих признаков: ограничение функции, болезненность при пальпации, повышение местной температуры;

3. Длительность суставных изменений от 6 недель до 3 месяцев;
4. Исключение других ревматических и неревматических заболеваний.

Все пациенты обследованы у детского ревматолога согласно протоколу ведения пациентов с ЮИА. На базе лаборатории МБУЗ ДГКБ № 8 были выполнены следующие диагностические тесты: клинический анализ крови, анализ мочи, определение белка в моче, микроскопическое исследование осадка мочи, анализ крови биохимический (сывороточная концентрация общего белка, альбумина, общего билирубина – прямая и непрямая фракции, креатинин, мочевины, мочевой кислоты, трансаминаз, лактатдегидрогеназы, электролитов); иммунологический анализ крови (С-реактивный белок, ревматоидный фактор, комплимент, циркулирующие иммунные комплексы); определение антител в сыворотке крови к хламидиям, токсоплазме; цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса I и II типа; серологическое исследование крови на вирусы гепатитов В и С, обследованы на яйца глистов, лямблии.

Комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, включая УЗИ органов брюшной полости, почек; эхокардиография, электрокардиография.

Исследование суставов включало в себя рентгенографию суставов и ультразвуковое исследование. Рентгенографию проводили в двух проекциях: прямой и боковой. При поражении тазобедренных суставов использовали дополнительно косую проекцию. Обращали внимание на следующие рентгенологические признаки: остеопороз, мелкокистозная перестройка костной структуры эпифиза, сужение суставных щелей, костные эрозии, деформации костей. Вывихи и подвывихи, сгибательные контрактуры суставов, нарушение роста костей. По показаниям проводили артроцентез – как с диагностической, так и с лечебной целью (выполнялся только на воспаленных суставах).

Все дети проконсультированы врачами других специальностей: эндокринолог (синдром Кушинга, нарушение роста костей), отоларинголог, стоматолог, ортопед-травматолог.

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.

Распределение вариантов ЮИА в группе обследованных пациентов представлено на рисунке 1.

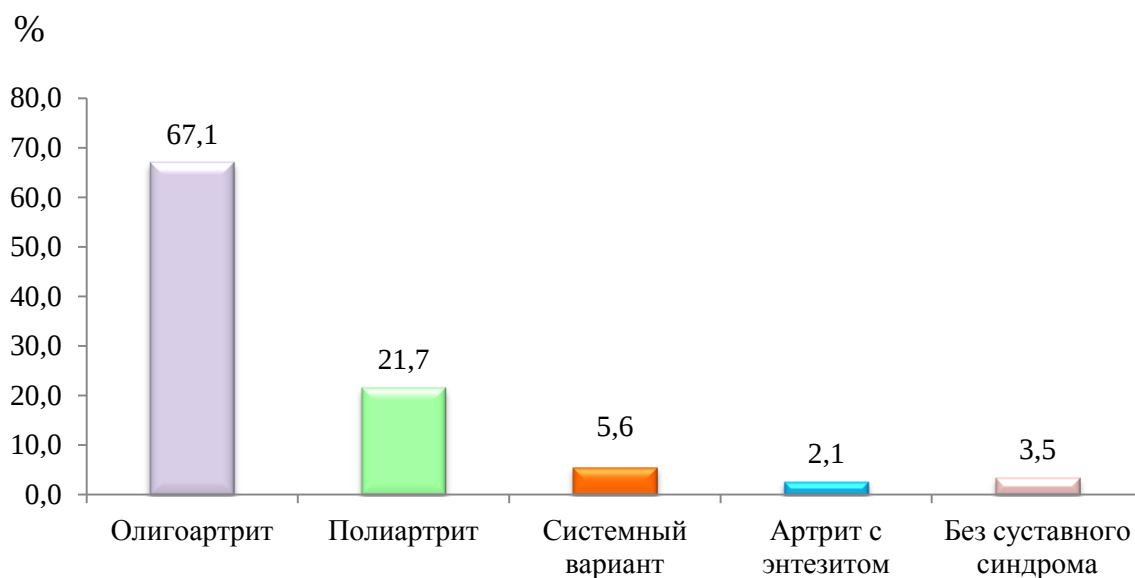


Рисунок 1. Распределение вариантов ЮИА в группе обследованных пациентов

Согласно данным приведенным на рисунке 1, наиболее распространенным является олигоарткулярный вариант ЮИА (67,1%). Реже наблюдался полиартикулярный (21,7%) и еще реже системный вариант (5,6%).

Оценка ЮИА по гендерным признакам показала, что ЮИА установлен у 91 (63,6%) девочек и 52 (36,4%) мальчиков. Распределение детей по полу и варианту ЮИА представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение детей по полу в зависимости от варианта ЮИА

Вариант ЮИА	Девочки		Мальчики	
	п	%	п	%
	91*	63,6	52	36,4
Олигоарткулярный (n=96)	67	69,8	29	30,2
Полиарткулярный (n=31)	19	61,3	12	38,7
Системный вариант (n=8)	5	62,5	3	37,5
Артрит с энтезитом (n=3)	0		3	100
Без суставного синдрома (n=5)	0		5	100

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

Как видно из таблицы 1 возникновению ЮИА чаще подвержены девочки при олигоарткулярном варианте (69,8%), полиарткулярном (61,3%) и системном варианте (62,5%) ЮИА. Артрит с энтезитом по нашим данным наблюдался только у 3 мальчиков. У 5 мальчиков с увеитом суставной синдром на момент наблюдения отсутствовал, однако ревматологом после проведенного обследования был выставлен предварительный диагноз ЮИА.

Оценивая возраст дебюта ЮИА, было выявлено, что средний возраст дебюта ЮИА составил $6,08 \pm 3,9$. Артрит у девочек развивался в возрасте $5,69 \pm 0,4$, у мальчиков в возрасте $6,77 \pm 0,6$. Распределение пациентов в зависимости от возраста и пола на момент дебюта ЮИА представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение детей в зависимости от пола и возраста на момент дебюта ЮИА

Возрастная группа (годы)	Девочки n=91		Мальчики n=52	
	абс	%	абс	%
1 – 3	29	31,9	12	23,1
4 – 6	28	30,7	12	23,1
7 - 11	25	27,5	18	34,6
12 - 18	9	9,9	10	19,2

Как видно из таблицы 2 дебют ЮИА чаще возникает у девочек в возрастных группах 1 – 3 года (31,9%) и 4 – 6 лет (30,7%), а также у мальчиков в возрастной группе 7 – 11 лет (34,6%).

Клиническое обследование детей у ревматолога выявило, что при олигоартикулярном варианте ЮИА у 88,7% наблюдалось поражение коленных суставов в равных долях как у мальчиков, так и у девочек. Реже вовлекались голеностопные (7,1%) и лучезапястные (4,2%) суставы. При полиартикулярном варианте наиболее часто (84,1%) отмечалось поражение голеностопных, тазобедренных и лучезапястных суставов. Крайне редко в патологический процесс вовлекались локтевые суставы (14,3%).

Всем пациентам, включенным в исследование, при постановке диагноза ЮИА детским была назначена базисная терапия: метотрексат - 128 (89,5%); циклоспорин 8 (5,1%), преднизолон - 6 (4,2%), без базисной терапии - 1 (0,7%) детей. Метотрексат назначался в дозе 10 – 15 мг/м² 1 раз в неделю, циклоспорин 3 – 5 мг/кг в сутки в 2 приема, преднизолон 1 – 2 мг/кг в сутки до достижения положительного эффекта с последующим снижением дозы до 0,1 – 0,15 мг/кг в сутки. За период нашего наблюдения в 3 случаях (2 пациентов с панувеитом и 1 с хроническим передним увеитом) в связи непрерывным течением увеита средней и тяжелой степени тяжести и его осложнениями к терапии метотрексатом был

назначен адалимумаб в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели, что привело к стойкой ремиссии увеита и артрита в течение 2 лет.

2.2. Методы клинического исследования

Комплексное офтальмологическое обследование проводилось с использованием современных методов. Большинство детей направлялись к офтальмологу детским ревматологом согласно протоколу ведения пациентов с ЮИА (эту группу составили дети с суставным синдромом). Самостоятельно, как правило, пациенты обращались при появлении жалоб на снижение зрения. Обследование начинали с оценки жалоб, изучения данных анамнеза жизни и заболевания ребенка.

Оценку зрительных функций проводили у школьников по таблицам Сивцева и Головина, кольцам Ландольта, у детей дошкольного возраста использовалась таблица Орловой. Остроту зрения проверяли без коррекции и с максимально возможной коррекцией. Статическую рефракцию исследовали в условиях циклоплегии (при отсутствии секлюзии зрачка) методами скиаскопии и авторефрактометрии (авторефрактометр фирмы «Торсон», Япония). Обследование проспективной группы проводилось лично автором, данные у пациентов ретроспективной группы получены автором из медицинской документации пациентов.

Общий осмотр переднего отрезка и придаточного аппарата глаза проводили методом фокального бокового освещения. Более детальную оценку переднего отрезка осуществляли с помощью биомикроскопии (БМС). Исследование проводилось с помощью щелевой лампы фирмы «Торсон», Япония. При БМС обращали внимание на наличие или отсутствие инъекции глазного яблока, характер инъекции; оценивали состояние роговицы (состояние зоны лимба, наличие или отсутствие лентовидной дегенерации, отложение на задней поверхности роговицы преципитатов). Обследование проспективной группы проводилось лично

автором, данные а пациентах ретроспективной группы получены автором из медицинской документации пациентов.

Согласно международной классификации увеитов (Jabbs D, 2008), внутриглазное воспаление по анатомическому принципу делится на передний увеит (ограничен передней камерой), средний (стекловидное тело), задний (сетчатка и хориоидея) и панuveит. По длительности заболевания: менее 3 месяцев – острый, 3 месяца и более – хронический. По течению: острое – внезапное начало (длительность не более 3 месяцев) и хроническое – воспаление является стойким и рецидивы протекают более 3 месяцев без лечения. По частоте рецидивов выделяется три типа: непрерывнорецидивирующее – при развитии одного и более обострений, чередующихся с полными ремиссиями в течение одного года; часторецидивирующее – развитие одного и более обострений в течение 3 – х лет и редкорецидивирующее – при обострении увеита через 3 и более лет. По степени тяжести выделяют три подгруппы течения острого и обострения хронического переднего увеита. При легкой степени тяжести отмечается клеточная реакция влаги передней камеры глаза (феномен Тиндаля) до 1 балла (0 – 15 клеток), незначительный отек радужки, вялая световая реакция зрачка (отсутствие или единичные синехии); средней – клеточная реакция влаги передней камеры до 3 – х баллов (до 26 – 50 клеток), серозный экссудат, выраженный отек радужки, задние плоскостные синехии; тяжелой – клеточная реакция влаги передней камеры 4 балла (более 50 клеток), фибринозный экссудат, гипопион, множественные (круговые) задние плоскостные синехии, гониосинехии, рубеоз, неоваскуляризация радужки.

Клеточная реакция и экссудация во влаге передней камеры (ВПК), оценивались в соответствии с рекомендациями рабочей группы по стандартизации номенклатуры увеитов (SUN, 2005) (табл. 3, 4)

Таблица 3 - Схема оценки клеточной реакции во влаге передней камеры

Степень	Количество клеток в поле зрения щелевой лампы 1 x 1 мм
0	< 1
0,5 +	1 – 5
1 +	6 – 15
2 +	16 – 25
3 +	26 – 50
4 +	> 50

Таблица 4 - Схема оценки экссудации во влагу передней камеры

Степень	Признаки
0	Отсутствует (радужка и хрусталик видны четко)
1 +	Слабая (радужка и хрусталик за легким флером)
2 +	Умеренная (радужка и хрусталик за умеренным флером)
3 +	Выраженная (радужка и хрусталик за густым флером)
4 +	Интенсивная (фибрин в передней камере, детали не видны)

При тяжелом увеите оценивали возникновение в передней камере гипопиона или, редко, гифемы.

При проведении биомикроскопии (БМС) нами также оценивалось состояние радужки: отек, гиперемия, наличие или отсутствие задних плоскостных синехий. Особое внимание уделяли состоянию хрусталика: наличие или отсутствие отложения пигмента на передней капсуле, помутнение хрусталика. Обследование проспективной группы проводилось лично автором, данные у пациентов ретроспективной группы получены автором из медицинской документации пациентов.

Клеточную реакцию и экссудацию в стекловидном теле оценивали с помощью методики, предложенной Davis J.L., с соавт. (2010), основанная на сравнении со стандартным набором фотографий.

Прямую и обратную офтальмоскопию проводили в условиях медикаментозного мидриаза (цикломед 1%, мидриацил 1%) электрическим офтальмоскопом (производства фирм «Zeiss», Германия), обратную бинокулярную офтальмоскопию – налобным бинокулярным электрическим офтальмоскопом («Heine Omega 200», Япония). Биомикроскопию глазного дна выполняли также с помощью линз +60, +78, + 90 дптр или линзы Гольдмана («Ocular Instruments», США; «ЗОМЗ»,

Россия). Оценивая офтальмоскопическую картину глазного дна, нами определялось состояние диска зрительного нерва (отек, гиперемия), перипаллярной сетчатки (наличие или отсутствие отека), сосудов крупного калибра (расширение, извитость), макулярной зоны (развитие кистозного макулярного отека), наличие очагов экссудации по периферии глазного дна. Обследование проспективной группы проводилось лично автором, данные а пациентах ретроспективной группы получены автором из медицинской документации пациентов.

Всем пациентам проводилась гониоскопия, которая выполнялась с помощью трехзеркального гониоскопа («Zeiss», Германия) или гониоскопическим зеркалом линзы Гольдмана («ЗОМЗ», Россия). Гониоскопия проводилась с использованием местных анестетиков (0,4% раствор оксибупрокаина), в качестве контактной среды для защиты роговицы от повреждений применяли 5% декспантенол (корнерегель). При осмотре обращали внимание на наличие экссудата в углу передней камеры, передних синехий, неоваскуляризацию радужки и угла передней камеры. Обследование проспективной группы проводилось лично автором, данные а пациентах ретроспективной группы получены автором из медицинской документации пациентов.

Внутриглазное давление измеряли аппланационным тонометром Маклакова с использованием груза массой 10 грамм. Результаты оценивали по таблице А.П. Нестерова и М.Б. Вургафта. Для тонометрии использовали также автоматический пневмотонометр («Торсон», Япония). Нормальным для тонометра 10 грамм считали внутриглазное давление (ВГД) от 16 до 24 мм. рт. ст.. Обращали внимание как на гипотонию (менее 16 мм. рт. ст.), так и на наличие офтальмогипертензии (ВГД более 24 мм. рт. ст.). Обследование проспективной группы проводилось лично автором, данные а пациентах ретроспективной группы получены автором из медицинской документации пациентов.

Исследование поля зрения осуществлялось методом компьютерной периметрии на периграфе статическом автоматическом «ПЕРИКОМ», Россия. В поле зрения мы обращали внимание на следующие дефекты: парацентральные скотомы, расширение зоны слепого пятна, сужение носовой границ поля зрения, концентрическое сужение поля. Обследование проспективной группы проводилось лично автором, данные а пациентах ретроспективной группы получены автором из медицинской документации пациентов.

Ультразвуковые исследования (А- и В-сканирование) выполняли на ультразвуковой установке E-Z Scan A/B 5500 (Sonomed, США). При проведении ультразвукового исследования мы оценивали параметры переднезадней оси глазного яблока, толщину оболочек, изменения в стекловидном теле. Ультразвукове исследование проводилось совместно с Мохначевой С.А..

Оптическая когерентная томография проводилась на томографе Cirrus HD – OCT 5000 («Zeiss», Германия) с использованием имеющегося в сканере коммерческого программного обеспечения и различных протоколов сканирования. Исследование проводилось совместно с к.м.н. Тур Е.В..

Оценка электрофизиологических параметров (общая электроретинограмма, зрительновызванные потенциалы, макулярная электроретинограмма) проводилась с помощью системы «МБН–электроретинограф», Россия. Исследование проводилось совместно с Колесовой А.В..

2.3. Иммунологические исследования

Изучение цитокинового профиля мы провели у пациентов детского возраста трех групп: первую группу (38 человек) составили больные с увеитом, ассоциированным с ЮИА, вторую группу (33 человека) 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 пациентов сопоставимы по возрасту и полу. Для изучения цитокинового профиля у пациентов трех групп мы исследовали состояние цитокинов в СК селективно продуцируемых Th-1(ФНО- α , ИНФ- γ), Th-17 (ИЛ-17) и Th-2 (ИЛ-10).

В группе детей с воспалением сосудистой оболочки глаза наблюдалось 13 (34,2%) мальчиков и 25 (65,8%) девочек в возрасте $6,59 \pm 0,6$. Диагноз увеита выставлен при осмотре по направлению ревматолога 29 (76%) детям, при первичном обращении к офтальмологу - 9 (24%) детям. У всех пациентов увеит, ассоциированный с ЮИА, протекал в виде хронического переднего увеита, причем у 3 (8%) пациентов наблюдался дебют увеита. Воспаление на одном глазу протекало у 13 (34%) пациентов, на обоих глазах – у 25 (66%). Активный воспалительный процесс в сосудистой оболочке глаза отмечался у 37 (97%) пациентов, у 1 девочки наблюдалась медикаментозная ремиссия. По заключению ревматолога установлены варианты ЮИА: олигоартикулярный у 25 (66%) пациентов, полиартикулярный – у 6 (15%); увеит без признаков суставного синдрома (с предварительным диагнозом ЮИА) – у 3 (8%) мальчиков, системный вариант – 3 (8%) и 1 (3%) мальчик с артритом, ассоциированным с энтезитом. Все дети по назначению ревматолога получали базисную терапию: 34 (89,5%) пациента – метотрексат, 4 (10,5%) – циклоспорин. 3 пациентам к терапии метотрексатом был добавлен адалимумаб, что позволило добиться ремиссии по суставному синдрому.

Группу пациентов с ЮИА без увеита составили 33 ребенка: 12 (36,4%) мальчиков и 21 (63,6%) девочка, в возрасте $6,35 \pm 0,698$. У 27 (81,8%) детей наблюдался олигоартикулярный вариант артрита, у 6 (18,2%) – полиартикулярный вариант. Всем пациентам в качестве базисной терапии был назначен метотрексат, на фоне которого достигнута ремиссия артрита.

Забор крови проводился из локтевой вены путем венепункции по стандартной методике. Кровь для серологических исследований в количестве 7 мл брали в стерильную пробирку системы Vacuet (BD Bioscience, США) без консерванта. После получения сыворотки, небольшие аликвоты отбирали в маркированные стерильные пластиковые пробирки. Исследование проведено методом иммуноферментного анализа 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.). Результаты выражали в пг/мл.

Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли в иммуноферментном анализе с помощью реагентов фирмы «Вектор-Бест», г. Новосибирск на аппарате на аппарате Personal Lab. (Adaltis, Italy). Во все лунки планшета внесли по 100 мкл раствора для разведения образцов. В дублях начиная с верхних лунок первых двух стрипов внесли по 100 мкл калибровочных образцов 0; 20; 40; 200; 500 и 1000 пг/мл. В следующую пару лунок внесли по 100 мкл контрольного образца. В остальные лунки внесли по 100 мкл исследуемых образцов. Отрезали липкую пленку требуемого размера. Стрипы заклеили пленкой и инкубировали при температуре 37°C в течение 120 мин в термостимуемом шейкере с частотой 700 об/мин. По окончании инкубации сняли липкую пленку и поместили ее в сосуд с дезинфицирующим раствором. С помощью промывочных устройств лунки планшета промыли 5 раз раствором 1, чередуя аспирацию и немедленное заполнение лунок каждого стрипа. В каждую лунку вносили не менее 350 мкл жидкости в процессе каждого цикла промывки. Время между заполнением и опорожнением лунок составило не менее 30

секунд. По окончании промывки остатки влаги из лунок тщательно удалили, постукивая перевернутым планшетом по фильтровальной бумаге. На следующем этапе в лунки планшета внесли по 100 мкл конъюгата № 1 (использовали пластиковую ванночку и одноразовые наконечники, входящие в состав набора). Стрипы закрывали пленкой и помещали в шейкер. Инкубировали 60 мин. при температуре 37° С, при 700 об/мин. По окончании инкубации планшет промыли 5 раз по методике описанной выше.

Далее в лунки планшета внесли по 100 мкл конъюгата № 2. Стрипы закрыли пленкой и поместили в шейкер. Инкубировали 30 мин. при температуре 37°С, при 700 об/мин. По окончании инкубации вновь промывали планшет 5 раз. Затем во все лунки внесли по 100 мкл раствора тетраметилбензидина (ТМБ) плюс. Планшет выдержали в защищенном от света месте в течение 25 минут при температуре 18 – 25°С. Внесли в лунки по 100 мкл стоп–реагента с той же скоростью и в той же последовательности, как и раствор тетраметилбензидина. Оптическую плотность измеряли с помощью спектрофотометра в двухволновом режиме: основной фильтр – 450 нм, референс–фильтр – в диапазоне 620 – 655 нм. Измерение проводили через 2 – 3 мин после остановки реакции. Время между остановкой реакции и измерением оптической плотности не превышало 10 мин. Проводилось построение калибровочного графика зависимости оптической плотности (ось ординат) от концентрации цитокинов (ось абсцисс) в калибровочных образцах. Результаты выражали в пг/мл.

Анализ полученных результатов выполнялся совместно с доцентом, д.м.н. Е.А. Дроздовой [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 32, 52, 67, 68, 69, 97].

2.4. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных данных полученных данных проведена с использованием программного пакета «IBM Statistics SPSS, 21».

Используемые методы:

1. При выполнении описательной статистики использовалось вычисление средних арифметических (M), ошибка среднего значения (m).
2. Межгрупповое сравнение изучаемых показателей проводилось по непараметрическим критериям: χ^2 - Пирсона, точный критерий Фишера, U – Манна – Уитни, Крускала – Уоллеса. При всех методах определялся уровень значимости, p (различия считались достоверными при $p < 0,05$).
3. Анализ корреляции двух признаков определялся по ранговому корреляционному анализу Спирмена с расчетом коэффициента корреляции (R_s), отражающего степень корреляционной связи. Максимально возможное абсолютное значение коэффициента корреляции $r = 1$, минимальное $r = -1$.
4. Для анализа результатов иммунологического исследования нами проведен ROC–анализ с построением ROC–кривой - графика, позволяющего оценить качество бинарной классификации, отображающего соотношение между долей объектов от общего количества носителей признака, верно классифицированных, как несущих признак, (TPR, называемой чувствительностью алгоритма классификации) и долей объектов от общего количества объектов, не несущих признака, ошибочно классифицированных, как несущих признак (FPR- специфичность алгоритма классификации) при варьировании порога решающего правила. Количественную интерпретацию ROC даёт показатель AUC (площадь под ROC-кривой) — площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Чем выше показатель AUC, тем качественнее классификатор, при этом значение 0,5 демонстрирует непригодность выбранного метода классификации (соответствует случайному гаданию).

5. Для анализа результатов, полученных в ходе выполнения клинических и иммунологических исследований, использованы методы многомерной статистики. В своей работе мы использовали метод логистической регрессии и дискриминантный анализ, которые позволили из множества показателей различных исследований выявить их взаимосвязь и влияние одних переменных на остальные с целью определения предикторов развития увеита на фоне ЮИА и определения основных факторов риска, влияющих на прогноз заболевания.

Итогом регрессионного анализа стало уравнение логит-регрессии для расчета вероятности отнесения к одной из двух групп пациентов.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(x_1 + x_2 + x_3 + x_4 \dots)}} ,$$

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). x – основные предикторы, влияющие на развитие увеита у пациентов с ЮИА.

Ядром дискриминантного анализа является построение так называемой дискриминантной функции:

$$D = b^1x^1 + b^2x^2 + \dots + b_nx^n + \alpha ,$$

где x^1 - значения переменных, соответствующих рассматриваемым случаям, константы b и α – коэффициенты, которые и предстоит оценить с помощью дискриминантного анализа.

Целью является определение таких коэффициентов, чтобы по значениям дискриминантной функции можно было с максимальной четкостью провести разделение по группам. Дискриминантный анализ проводился методом принудительного включения переменных в уравнение дискриминантной функции и методом Уилкса (пошаговый метод), который позволяет определить какие переменные влияют на исход и составить дискриминантную функцию, по значению которой

необходимо спрогнозировать принадлежность пациентов к той или иной группе. Статистическая обработка данных проводилась совместно с к.п.н., доцентом кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики Шамаевой Т. Н..

Глава 3

Клинические проявления увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом

3.1 Частота развития увеита у пациентов с ЮИА.

На основании клинического офтальмологического обследования диагноз увеит был выставлен у 63 (98 глаз) из 143 (44,1%) детей, из них 38 (60,3%) девочек и 25 (39,7%) мальчика. Диагноз увеита выставлялся в соответствии с рекомендациями рабочей группы по стандартизации номенклатуры увеитов (SUN, 2005).

Распределение пациентов в зависимости от пола и варианта ЮИА представлено в таблице 5.

Таблица 5 - Распределение пациентов с увеитом в зависимости от пола и варианта ЮИА

Вариант ЮИА	Девочки		Мальчики	
	абс	%	абс	%
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
Итого	38*	60,3	25	39,7

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

Как видно из таблицы 5 увеит чаще развивается у девочек (60,3%) с олигоартикулярным вариантом ЮИА (46%) ($p < 0,05$). Реже увеит возникает у мальчиков (39,7%) с преобладанием олигоартикулярного варианта ЮИА (22,2%) ($p < 0,05$). При полиартикулярном варианте увеит дебютировал у 11,1% девочек и 3,2% мальчиков ($p < 0,05$). Увеит на фоне системного варианта развился у 3,2% девочек и 1,6% мальчиков, на фоне спондилоартрита только у 4,8% мальчиков ($p < 0,05$). У 5 (7,9%) пациентов увеит дебютировал без признаков поражения суставов, однако, после проведенного обследования у детского ревматолога был выставлен

предварительный диагноз ЮИА. Таким образом, развитие увеита наиболее характерно для девочек с олигоартикулярным вариантом ЮИА, что соответствует общепринятым знаниям. Для наглядности данные представлены на рисунке 2.

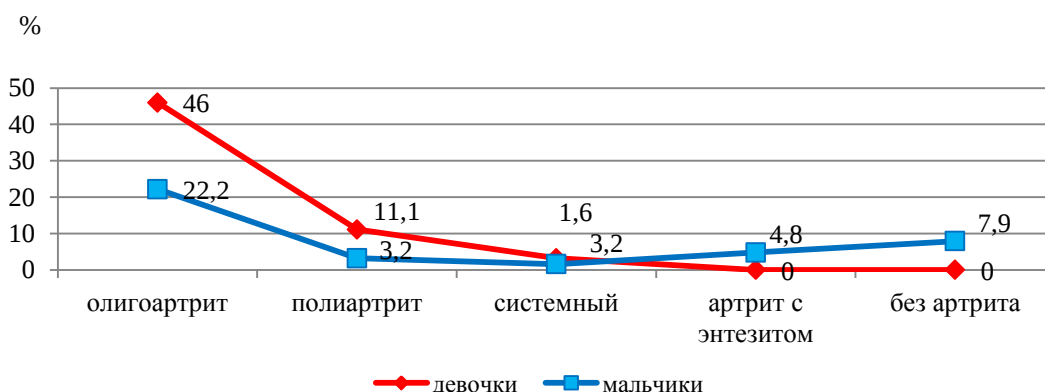


Рисунок 2. Распределение детей, страдающих увеитом, в зависимости от формы ЮИА и пола

3.2. Некоторые особенности анамнеза пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА

При изучении предрасполагающих факторов развития увеита у детей с ЮИА мы в первую очередь уделили внимание анамнезу жизни этих пациентов. Кроме этого, нас интересовали сведения о заболеваниях, которые можно было бы рассматривать в качестве факторов, влияющих на манифестацию первых клинических проявлений ЮИА и увеита, ассоциированного с ним (таблица 6). Нами изучены сведения о течении беременности матери (токсикоз, гестоз), частоте острых респираторных заболеваний (ОРЗ), наличие недифференцированного синдрома дисплазии соединительной ткани (НДСТ), наличие аллергических реакций в анамнезе, которые могут приводить к изменению взаимосвязей регуляторных систем, влияющих на основные звенья патогенеза заболевания.

Таблица 6 - Частота сопутствующих заболеваний у пациентов с увеитом на фоне ЮИА и без увеита

Факторы	Дети с увеитом n=63		Дети с ЮИА без увеита n=80	
	n	%	n	%
Патология беременности	12	19,0	41*	51,2
Острые респираторные заболевания	40	63,5	23*	28,8
Аллергоанамнез	19	30,2	14	17,5
НДСТ	32	50,8	34	42,5

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

Как видно из таблицы 6, у больных с увеитом осложнения в течении беременности встречались реже в 2,5 раза чем в группе пациентов с ЮИА без увеита ($p < 0,05$). На фоне ЮИА в 1,7 раз чаще встречались в анамнезе частые острые респираторные заболевания (более 4 раз в год) в сравнении с пациентами с ЮИА без увеита ($p < 0,05$). Наличие аллергических реакций и НДСТ также чаще регистрировались у пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, в сравнении с группой пациентов без увеита, однако достоверных различий между этими группами получено не было ($p > 0,05$).

При изучении общеклинического анализа крови изменений выявлено не было. Показатель СОЭ был в пределах нормы и составил $8,24 \pm 0,7$.

Уровень С-реактивного белка не превышал референтные значения ($5,3 \pm 0,87$).

Ревматоидный фактор выявлен у 1 (1,6%) пациентки из 63 с полиартикулярным вариантом ЮИА.

Для исключения иной причины заболевания в условиях кардиоревматологического отделения всем детям было выполнено исследование на обнаружение серологических маркеров хронической и / или острой инфекции. Данные представлены в таблице 3.2.

Таблица 7 – Обнаружение серологических маркеров хронической и/или острой инфекции

Инфекционный агент	Ig G		Ig M	
	абс	%	абс	%
ВПГ 1, 2	41	65,0	-	-
ЦМВ	39	61,9	-	-
<i>Chlamidia pneumoniae</i>	1	1,6	-	-
Токсоплазма	1	1,6		

Как видно из таблицы 7, наиболее часто наблюдалась инфицированность вирусами группы герпеса: ВПГ 1, 2 у 65%, ЦМВ у 61,9%.

3.3. Особенности дебюта увеита на фоне ЮИА

На основании анамнестических данных нами были изучены сроки дебюта увеита в зависимости от суставного синдрома ЮИА: у 77,8% детей увеит дебютировал после суставного синдрома, у 11,1% детей увеит предшествовал поражению суставов, у 3,2% пациентов увеит дебютировал одновременно с суставным синдромом. Увеит без суставного синдрома с предположительным диагнозом ЮИА, выставленным ревматологом, наблюдался у 7,9% детей. Однако необходимо отметить, что при тщательном сборе анамнеза у 2 пациентов мужского пола до возникновения увеита отмечались кратковременные боли в суставах, которые были расценены, как артралгии и им не уделялось должного внимания. Наглядно данные представлены на рисунке 3.

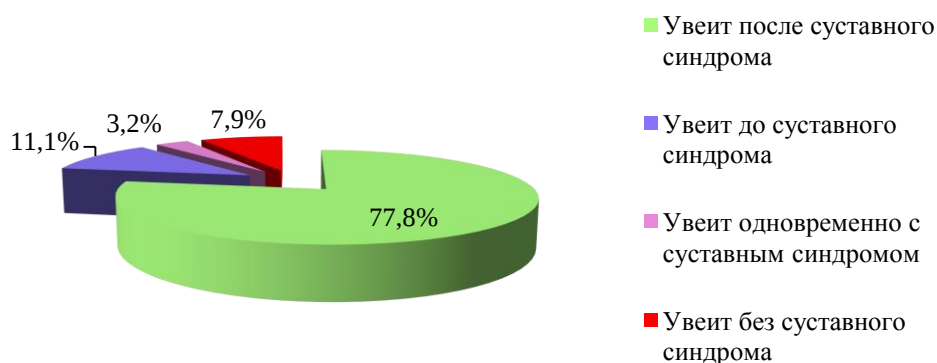


Рисунок 3. Распределение пациентов по времени дебюта увеита по отношению к суставному синдрому ЮИА

На основании данных анамнеза мы выявили, что дебют увеита зависел от возраста и пола пациентов. Распределение пациентов в зависимости от возраста дебюта увеита и пола наглядно представлено на рисунке 4.

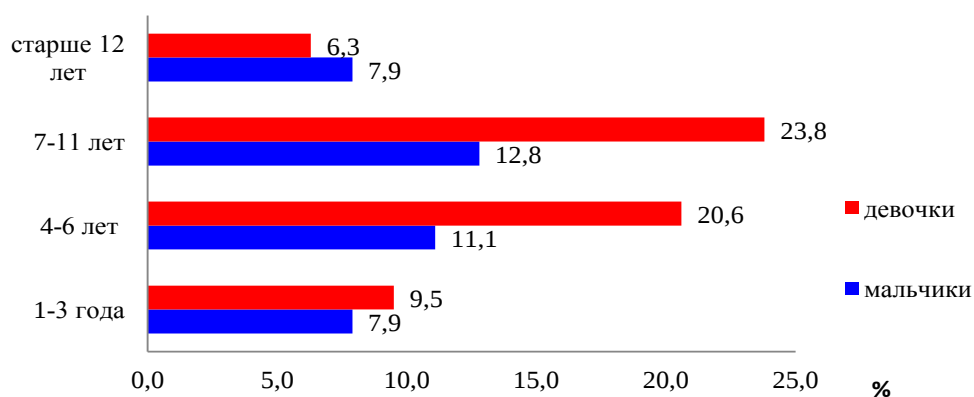


Рисунок 4. Распределение увеита на фоне ЮИА в зависимости от возраста и пола

Как видно на рисунке 4 дебют увеита чаще наблюдался у девочек в возрастных группах с 4 до 6 лет в 20,6% и 7 - 11 лет у 23,8%. У мальчиков

увеит также преимущественно в возрастных группах 4 - 6 лет в 11,1% и 7 – 11 лет у 12,8% пациентов [16].

Распределение детей по возрасту и полу в зависимости от сроков дебюта увеита относительно суставного синдрома ЮИА представлено в таблице 8.

Таблица 8 - Распределение детей по возрасту и полу в зависимости от сроков дебюта увеита относительно
суставного синдрома ЮИА

Возрастная группа (годы)	До суставного синдрома				После суставного синдрома				Одновременно с суставным синдромом				Без суставного синдрома			
	n=7 (11,1%)				n=49 (77,8%)				n=2 (3,2%)				n=5 (7,9%)			
	Д		М		Д		М		Д		М		Д		М	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1 - 3	-	-	-		5	10,2	4	8,2	1	50	-		-		1	20
4 - 6	1	14,3	1	14,3	12	24,5	5	10,2	-		-		-		1	20
7 - 11	1	14,3	3	42,8	13	26,5	3	6,1	1	50	-		-		2	40
12 и старше	-	-	1	14,3	4	8,2	3	6,1	-		-		-		1	20
Итого	2*	28,6	5	71,4	34*	69,4	15*	30,6	2	100	-		-		5	100

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

Как видно из таблицы 8 увеит достоверно чаще дебютировал после манифестации суставного синдрома (77,8%), преимущественно у девочек в возрастных группах 4 – 6 и 7 – 11 лет (24,5% и 26,5% соответственно). До суставного синдрома увеит дебютировал у 11,1% пациентов, преимущественно у мальчиков (71,4%) в возрастной группе 7 – 11 лет (42,8%). Одновременно с суставным синдромом увеит развивался у 3,2% детей (девочки) в возрастных группах 1 – 3 года (50%) и 7 – 11 лет (50%). У 5 (7,9%) мальчиков увеит протекал без суставного синдрома с предварительным диагнозом ЮИА, выставленным детским ревматологом. Наибольшую группу среди них составили пациенты в возрасте 7 – 11 лет (40%).

Интервал между дебютом ЮИА и увеита в зависимости от варианта ЮИА представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Интервал между дебютом ЮИА и увеита в зависимости от варианта ЮИА

Вариант ЮИА	Интервал между дебютом ЮИА и увеита ($M \pm m$, лет)
Олигоартикулярный	$2,95 \pm 0,3$
Полиартикулярный	$2,2 \pm 0,5$
Системный	$1,7 \pm 0,9$
Артрит с энтезитом	$3 \pm 0,6$

Как видно из таблицы 9 самый короткий промежуток между началом суставного синдрома ЮИА и дебютом увеита наблюдается у пациентов с системным вариантом ЮИА, самый длительный ($3 \pm 0,6$) при спондилоартрите. В целом, интервал между развитием суставного синдрома ЮИА и воспалением увеального тракта в среднем составлял $2,78 \pm 2,21$ года.

Характеристика больных с увеитом на фоне ЮИА по полу и возрасту в зависимости от варианта течения заболевания представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Распределение детей с увеитом на фоне ЮИА в зависимости от пола, возраста и варианта артрита

Возрастная группа (года)	Олигоартикулярный вариант				Полиртикулярный вариант				Системный вариант				Артрит с энтезитом				Увеит без суставного синдрома			
	n = 43 (68,3%)				n = 9 (14,3%)				n = 3 (4,8%)				n = 3 (4,8%)				n = 5 (7,8%)			
	Д		М		Д		М		Д		М		Д		М		Д		М	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1 - 3	5	11,6	2	4,7	1	11,1	2	22,2	-	-	-	-	-	-	-		-	-	1	20
4 - 6	10	23,3	5	11,6	2	22,2	-	-	1	33,3	1	33,4	-	-	-		-	-	1	20
7 - 11	11	25,5	5	11,6	3	33,4	-	-	1	33,3	-	-	-	-	1	33,3	-	-	2	40
12 и старше	3	7	2	4,7	1	11,1	-	-	-	-	-	-	-	-	2	66,4	-	-	1	20
Итого	29*	67,4	14*	32,6	7*	77,8	2*	22,2	2*	66,6	1	33,4	-	-	3	100	-	-	5	100

Примечание: * статистически значимо при $p < 0,05$ (относительно пола)

Согласно данным представленным в таблице 10 увеит преимущественно дебютировал на фоне олигоартикулярного варианта ЮИА (68,3%), реже на фоне полиартикулярного варианта (14,3%). При системном варианте и спондилоартрите увеит развивался в равных долях, что составило 4,8% в каждом случае. У 7,8% пациентов увеит дебютировал без суставного синдрома. Среди пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, преобладали девочки как при олигоартикулярном варианте (67,4%), так и при полиартикулярном и системном вариантах (77,8% и 66,6% соответственно). Артрит, ассоциированный с энтезитом, и увеит без суставного синдрома наблюдался только у лиц мужского пола. При олигоартикулярном варианте увеит развивался преимущественно у девочек в возрастных группах 4 – 6 и 7 – 11 лет (23,3 и 25,5% соответственно), при полиартикулярном варианте и системном варианте также преобладали эти возрастные группы (22,4% и 33,4%; 33,3% и 33,3% соответственно). Развитие увеита на фоне артрита, ассоциированного с энтезитом, чаще наблюдалось у мальчиков в возрастной группе 12 лет и старше (66,4%), а увеит без суставного синдрома чаще наблюдалось у мальчиков в возрастной группе 7 – 11 лет (40%) ($p < 0,05$).

3.4. Клинические проявления острого и хронического переднего увеита, ассоциированного с ЮИА

Диагноз увеита впервые выставлялся как при самостоятельном обращении к врачу офтальмологу (16%), так и по направлению ревматолога (84%) (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»). Данные наглядно представлены на рисунке 6.

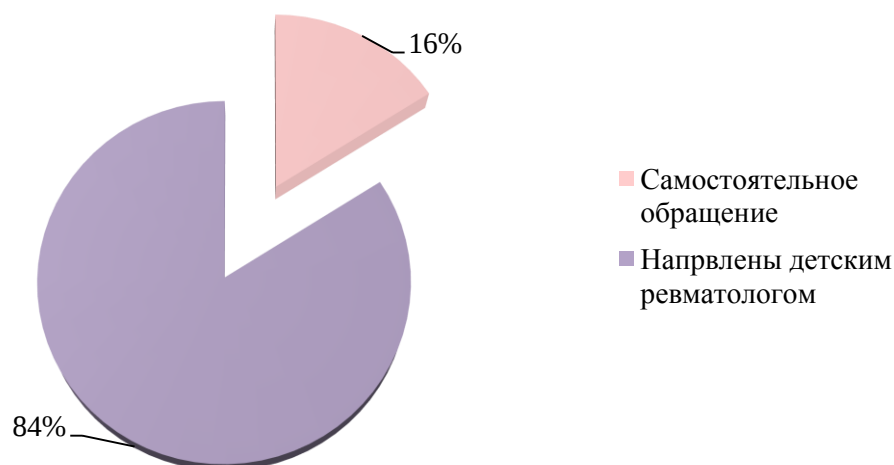


Рисунок 6. Распределение пациентов с увеитом на фоне ЮИА в зависимости от способа обращения к офтальмологу

Как видно на рисунке 6, большинству пациентов (84%) диагноз увеита был выставлен при проведении планового осмотра офтальмолога по направлению детского ревматолога.

У 10 (16%) пациентов (14 глаз), которые обратились к офтальмологу самостоятельно, увеит дебютировал остро, в связи с чем, родители обратились за медицинской помощью. Характерными жалобами были (со слов родителей): острое начало, боли в глазу, светобоязнь, слезотечение, снижение зрения. У 4 (40%) пациентов воспаление увеального тракта носило односторонний характер, у 6 (60%) наблюдался двусторонний увеит.

Наблюдались следующие варианты ЮИА: без суставного синдрома - 5 (50%) пациентов, олигоартикулярный вариант – 4 (40%) пациентов, полиартрит – 1 (10%) пациентов.

При биомикроскопическом исследовании определялась перикорнеальная инъекция глазного яблока, запотелость эндотелия роговицы с отложением мелких и средних преципитатов.

Клеточная реакция во влаге передней камеры была выражена от 1+ до 3+ (в соответствии с рекомендациями рабочей группы (SUN, 2005). Радужка отечная, гиперемирована. Особенностью течения переднего

увеита являлось формирование задних синехий по зрачковому краю, приводящих к деформации зрачка. В передних слоях стекловидного тела наблюдалась клеточная экссудация, определяемая как 1+. При дальнейшем наблюдении этих пациентов было выявлено затянувшееся течение воспалительного процесса увеального тракта (более 3 месяцев) с переходом течения увеита из острого в хроническое.

Наиболее характерный случай представлен в клиническом примере.

Клинический случай 1. Ребенок болен с 1 года, когда после перенесенного ОРВИ развился артрит правого локтевого сустава. Девочка обследована в детском ревматологическом отделении, где ей был выставлен диагноз: ЮИА, олигоартикулярный вариант, активность - 1, ФК – 2, Rg – 0. В возрасте 1г. 3 мес., после перенесенной коревой краснухи мама обратилась к нам в клинику с жалобами на покраснение правого глаза, слезотечение, светобоязнь. При биомикроскопии отмечалась перикорнеальная инъекция, отек эндотелия роговицы, преципитаты на эндотелии мелкие и средние, клеточная реакция во влаге передней камеры 2+, отек и гиперемия радужки, задние синехии на 18 и 16 часах. В стекловидном теле клеточная реакция 1+. Глазное дно под флером: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, а:в = 2:3, макулярная зона с рефлексом (рефлекс смазан). ВГД пальпаторно нижняя граница нормы. Выставлен диагноз: острый передний увеит правого глаза, ассоциированный с ЮИА. В дальнейшем увеит принял хроническое течение, сопровождающееся развитием осложнений: лентовидная дегенерация, осложненная катаракта, вторичная глаукома 1в смешанного генеза.



Рисунок 7. Острый передний увеит с переходом в хронический, сопровождающийся развитием осложнений: лентовидная дегенерация, осложненная катаракта (оперированная), вторичная глаукома 1а

По направлению ревматолога с профилактической целью было осмотрено 53 (84%) ребенка. Диагноз хронического увеита выставлен по наличию осложнений на 82 глазах.

Наблюдались следующие варианты ЮИА: олигоартрит - 39 (73,5%), полиартрит – 8 (15,1%), системный вариант – 3 (5,7%) и артрит, ассоциированный с энтезитом – 3 (5,7%).

При проведении стандартного офтальмологического обследования выявлялись следующие клинические проявления: деформация зрачка, лентовидная дегенерация роговицы, начальные проявления катаракты. Клеточная взвесь во влаге передней камеры отсутствовала. На эндотелии роговицы можно было обнаружить мелкие пигментированные преципитаты в малом количестве. Наиболее характерный случай может быть представлен клиническим примером.

Клинический случай 2. Девочка в возрасте 7 лет была направлена детским ревматологом на плановый осмотр к офтальмологу с диагнозом: ЮИА, олигоартикулярный вариант, активность – 1, ФК – 2. Дебют ЮИА

в возрасте 2 лет, в качестве базисной терапии получала метотрексата в дозировке 15 мг в неделю. Консультации офтальмолога посещала нерегулярно (последний раз 2 года назад), жалоб не предъявляла. При проведении офтальмологического обследования жалоб ребенок и родители не предъявляют, VOD=0,9 н\к; VOS=0,9 н\к. При проведении биомикроскопического исследования выявлены следующие изменения на обоих глазах: глаза спокойные, на роговице на 3 и 9 часах начальные проявления лентовидной дегенерации, отека роговицы и преципитатов нет, зрачок деформирован за счет задних синехий, наложение пигмента на передней капсуле хрусталика, клеточная реакция в стекловидном теле отсутствует. Глазное дно в норме. ВГД ОД = 19 мм рт ст.; OS =19 мм рт ст. Выставлен диагноз: хронический передний увеит обоих глаз (лентовидная дегенерация роговицы, задние синехии), ремиссия.

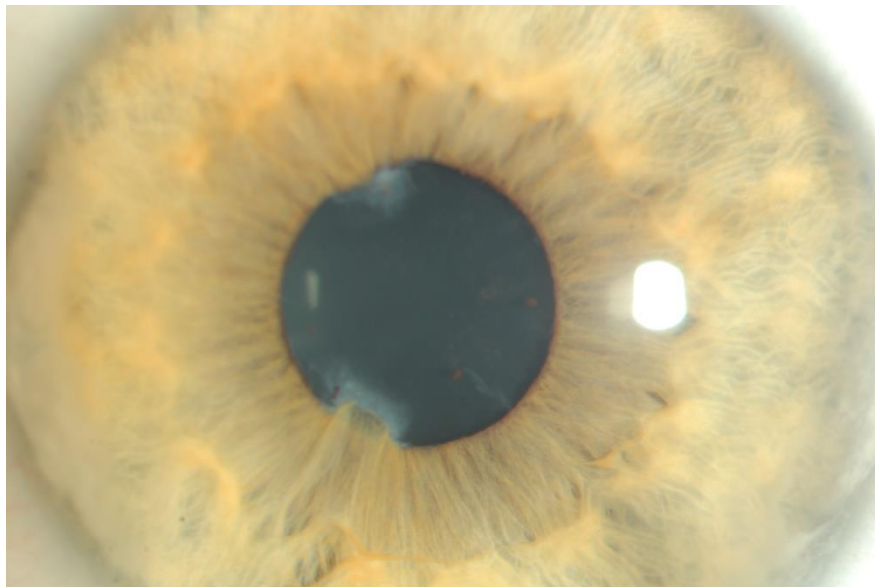


Рисунок 8. Хронический передний увеит: лентовидная дегенерация, задние синехии, наложение пигмента на передней капсуле хрусталика

В целом, увеит, ассоциированный с ЮИА, протекал в виде хронического переднего увеита у 58 пациентов (92%) на 91 глазу, у 3 (5%)

пациентов на 4 глазах развился средний увеит и у 2 (3%) детей на 3 глазах имел место панувеит. Данные представлены на рисунке 9.

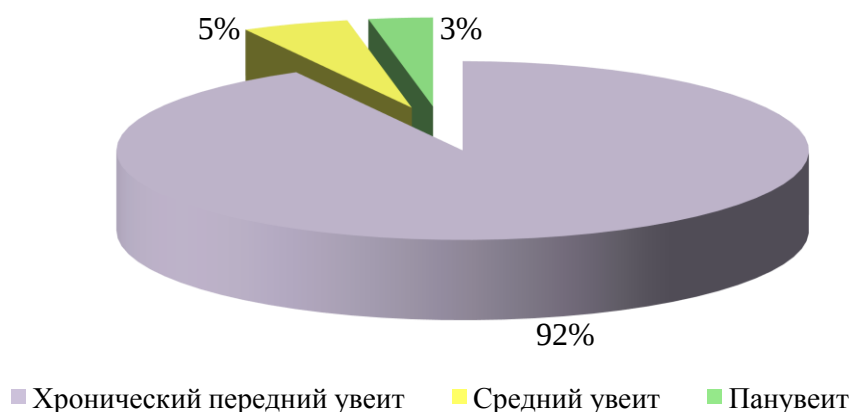


Рисунок 9. Распределение пациентов по варианту течения увеита на фоне ЮИА

Воспаление на одном глазу протекало у 28 (44,4%) пациентов, из них 18 (64,3%) девочек и 10 (35,7%) мальчиков. Развитие увеита на обоих глазах отмечалось у 35 (55,6%) пациентов, из них 20 (57,1%) девочек и 15 (42,9%) мальчиков. Частота одно- и двустороннего поражения увеальной оболочки при ЮИА в зависимости от варианта ЮИА и пола представлено в таблице 11.

Таблица 11 - Частота одно- и двустороннего поражения увеальной оболочки при ЮИА в зависимости от варианта ЮИА и пола.

Увеит (одно-, двусторонний)		Всего больных n=63		Олигоартрит n=43		Полиартрит n=9		Системный вариант n=3		Артрит с энтезитом n=3		Без суставного синдрома n=5	
		д	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д	м
одно- сторон- нее	Абс	18*	10*	14	3	3	1	1	1	-	3	-	2
	%	64,3	35,7	82	18	75	25	50	50	-	100	-	100
дву- сторон- нее	Абс	20*	15*	15	11	4	1	1	-	-	-	-	3
	%	57,1	42,9	57,7	42,3	80	20	100	-	-	-	-	100

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

Из таблицы 11 видно, что поражение обоих глаз выявлено преимущественно у девочек (57,1%) при всех вариантах ЮИА, за исключением артрита, ассоциированного с энтезитом, и увеита без суставного синдрома, при котором воспаление увеальной оболочки наблюдалось только у мальчиков.

Кроме того, мы изучили частоту обострений увеита и суставного синдрома в зависимости от варианта ЮИА. Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Частота развития обострений увеита и артрита в зависимости от варианта артрита

Частота обострений	Олигоартрит (n = 43)		Полиартрит (n = 9)		Системный вариант (n = 3)		Артрит с энтезитом (n = 3)		Без суставного синдрома (n = 5)	Итого	
	увеит	артрит	увеит	артрит	увеит	артрит	увеит	артрит	увеит	увеит	артрит
2-3 раза в год	8 18,6%	21* 48,8%	1 1,1%	7 77,8%	-	2 66,7%	1 33,3%	3 100%	2 40%	14 22,2%	33 56,9%
4-6 раз в год	10 23,3%	16 37,2%	4 44,4%	2 22,2%	2 66,7%		1 33,3%	-	3 60%	19 30,2%	18 31%
Непрерывно	25 58,1%	6 14%	4 44,4%	-	1 33,3%	1 33,3%	1 33,3%	-	-	31 49,2%	7 12,1%

Примечание: * статистически значимо при $p < 0,05$ от варианта суставного синдрома

Согласно данным, представленным в таблице 12 течение увеита не зависело от течения ЮИА. Так, при олигоартикулярном варианте ЮИА, частота рецидивов суставного синдрома до 3 раз в год – 21 (48,8%), увеита – 8 (18,6%); 4 - 6 раз в год - 16 (37,2%), увеита -10 (23,2%); непрерывное течение артрита – 6 (14%), в то время как увеит имел непрерывное прогрессирующее течение с быстрым развитием осложнений у 25 (58,1%) пациентов.

Увеит на фоне полиартрита наблюдался у 9 (14,3%) пациентов. Частота рецидивов суставного синдрома до 3 раз в год – 7 (77,8%), увеита – 1 (12,5%); 4 - 6 раз в год – 4 (44,4%), увеит – 2 (22,2%); непрерывное течение суставного синдрома у 4 (44,4%) пациентов, в то время как непрерывное течение увеита у этой группы пациентов не наблюдалось [67].

Системный вариант течения ЮИА наблюдался у 3 пациентов. Рецидивы сопровождалась подъемом температуры до фебрильных цифр, среди лабораторных показателей зарегистрировано ускорение СОЭ в 3 – 4 раза выше нормы. Активность артрита оценивалась как средняя. Частота рецидивов суставного синдрома в основном 2 - 3 раза в год (66,7%). Увеит возник через 4,5 года после суставного синдрома. Воспалительный процесс сосудистой оболочки носил характер переднего хронического увеита. Частота рецидивов увеита составила 4 – 6 раз в год и у 2 (66,7%) и у 1 (33,3%) пациента наблюдалось непрерывное течение увеита.

На фоне артрита, ассоциированного с энтезитом, частота обострений суставного синдрома не превышала 2 – 3 раз в год. Частота рецидивов увеита 2 – 3 раза в год у 1 (33,3%) пациента, у 1 (33,3%) частота рецидивов составила 4 – 6 раз в год и у 1 (33,3%) наблюдалось непрерывное течение увеита.

Таким образом, увеит у 31 (49,2%) случаев имел непрерывное течение, в то время как суставной синдром протекал непрерывно лишь у 7 (12,1%) случаев и в большинстве (56,9%) имеет рецидивирующее течение

с обострениями 2 – 3 раза в год. Частота обострений увеита не зависела от варианта ЮИА ($r = 0,074$, $p = 0,566$).

Частота обострений увеита зависит от длительности течения воспаления. По нашим данным, чем длительнее протекал увеит, тем чаще воспалительный процесс имел непрерывное течение. Воспаление увеального тракта продолжительностью от 3 до 10 лет наблюдалось у 37 пациентов, из них у 13 (35,1%) увеит имел непрерывное течение. Увеит длительностью более 10 лет наблюдался у 26 пациентов, из них у 18 (69,2%) отмечалось непрерывное течение.

3.5. Осложнения течения воспаления увеального тракта у пациентов с ЮИА

Далее мы изучили осложнения, развивающиеся у детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА. Среди осложнений нами выявлены: лентовидная дегенерация, задние синехии, осложненная катаракта, вторичная глаукома, кистозный макулярный отек.

Частота развития осложнений представлена на рисунке 10.

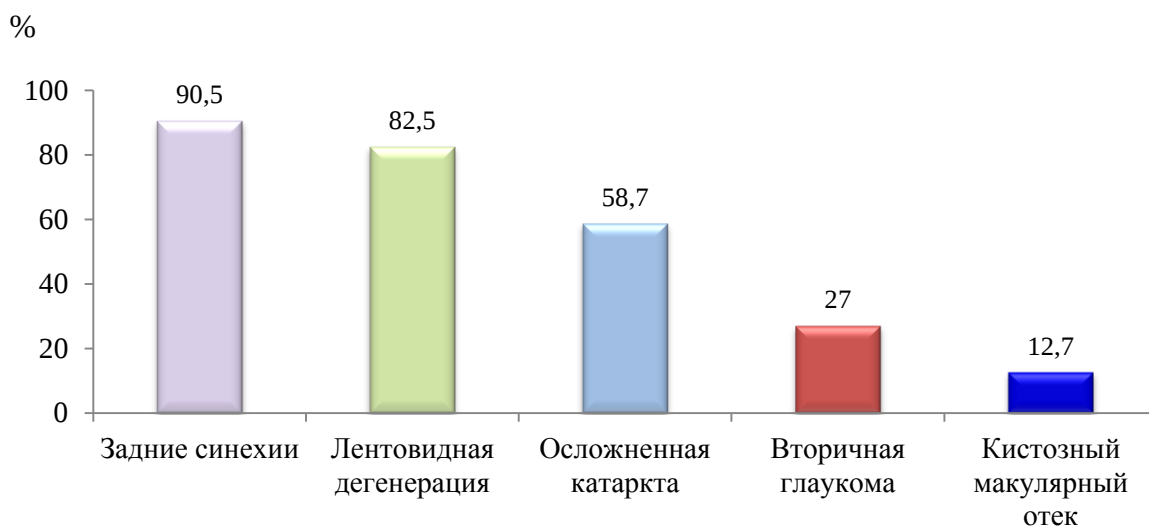


Рисунок 10. Частота развития осложнений увеита при ЮИА

По данным, представленным на рисунке 9, наиболее часто встречались такие осложнения как, задние синехии у 57 (90,5%) пациентов, лентовидная дегенерация у 52 (82,5%) и осложненная катаракта

у 37 (58,7%). Развитие вторичной глаукомы и кистозного макулярного отека (КМО) встречалось реже – 17 (27%) и 8 (12,7%) пациентов соответственно [15].

Развитие задних синехий наблюдалось на 89 глазах (89%), лентовидной дегенерации на 85 глазах (85%), осложненной катаракты на 49 глазах (49%), вторичной глаукомы на 25 глазах (25%), кистозного макулярного отека 8 глазах (8%). Наглядно данные представлены на рисунке 11.

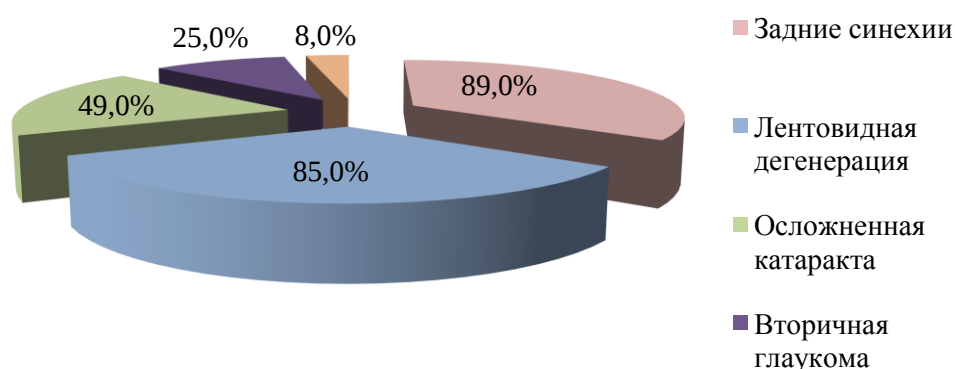


Рисунок 11. Частота развития осложнений увеита относительно числа глаз с увеальным воспалением

Распределение осложнений в зависимости пола представлено в таблице 13.

Таблица 13 - Распределение осложнений в зависимости от пола

Осложнения	Девочки		Мальчики	
	абс	%	абс	%
Задние синехии	35	61,4	22	38,6
Лентовидная дегенерация	31	59,6	21	40,4
Осложненная катаркта	21	56,7	16	43,3
Вторичная глаукома	12	70,6	5	29,4
Кистозный макулярный отек	7	87,5	1	12,5

Примечание: $p > 0,05$

Как видно из таблицы 13, развитие осложнений чаще наблюдалось у девочек, однако статистически значимой разницы между полом и частотой развития осложнений течения увеита, ассоциированного с ЮИА, не выявлено ($p > 0,05$).

Частота развития осложнений при различных вариантах течения увеита представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Частота развития осложнений при различных вариантах течения увеита на фоне ЮИА

Осложнения	Хронический передний увеит n=58 (92%)		Средний увеит n=3 (5%)		Панувеит n=2 (3%)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Задние синехии	33	56,9	1	20	2	100
Лентовидная дегенерация	48	82,8	2	40	2	100
Осложненная катаркта	33	56,9	2	60	2	100
Вторичная глаукома	16	27,6	-	-	1	50
Кистозный макулярный отек	6	10,3	-	-	2	100

Как видно из таблицы 14 наиболее часто осложнения увеита наблюдались при хроническом переднем увеите и панувеите. Однако,

статистически значимую разницу определить не представляется возможным, так как в 92% случаев увеит протекал в виде ХПУ.

Нами изучена частота развития осложнений в зависимости от одностороннего или двустороннего воспаления увеального тракта, данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Частота развития осложнений в зависимости от одностороннего или двустороннего воспаления увеального тракта

Осложнения	Односторонний увеит n=28		Двусторонний увеит n=35	
	абс	%	абс	%
Задние синехии	23*	82,8	34	97,1
Лентовидная дегенерация	19*	67,9	33	94,3
Осложненная катаракта	11*	39,3	26	74,3
Вторичная глаукома	5	17,9	12	34,3
Кистозный макулярный отек	3	10,7	5	14,3

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

По данным, представленным в таблице 15, развитие осложнений: задние синехии, лентовидная дегенерация, осложненная катаракта, достоверно чаще встречается при двустороннем увеите.

Изучив особенности течения увеита на фоне ЮИА, осложнения, развивающиеся вследствие воспаления сосудистой оболочки, нами был проведен анализ взаимосвязи между развитием осложнений увеита, продолжительности течения воспалительного процесса и частоты рецидивов увеита, результаты представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Осложнения увеита в зависимости от сроков течения воспаления и частоты рецидивов

Осложнения увеита	Частота рецидивов	Длительность увеита 3-10 лет n=37		Длительность увеита более 10 лет n=26	
Задние синехии	2-3 раза	31* (83,8%)	6	26 (100%)	5
	4-6 раз		12		4
	непрерывно		13		17
Лентовидная дегенерация	2 – 3 раза	31 (83,8%)	6	21 (80,8%)	2
	4 - 6 раз		11		3
	непрерывно		12		16
Катаракта	2-3 раза	19* (51,4%)	4	18 (69,2%)	2
	4-6 раз		8		1
	непрерывно		7		15
Глаукома	2-3 раза	8* (21,6%)	-	9 (34,6%)	-
	4-6 раз		4		-
	непрерывно		4		9
Кистозный макулярный отек	2-3 раза	2* (5,4%)	-	6 (23,1%)	-
	4-6 раз		2		-
	непрерывно		-		6

Примечание:* статистически значимо при $p < 0,05$ относительно частоты рецидивов и длительности течения увеита

Как следует из таблицы 16, развитие осложнений течения увеита у пациентов с ЮИА (задних синехий, осложненной катаркты, вторичной глаукомы и кистозного макулярного отека) достоверно чаще встречается при непрерывном течении, при продолжительности течения увеита более 10 лет.

Нами был проведен корреляционный анализ развития осложнения увеита, ассоциированного с ЮИА. Данные приведены в таблице 17.

Таблица 17 - Результаты корреляционного анализа развития осложнений у детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА

Прямая корреляционная связь		
Корреляционные пары	Коэффициент корреляции (r)	p
Лентовидная дегенерация-тяжесть увеита	0,429	0,000
Лентовидная дегенерация – активность увеита	0,452	0,000
Лентовидная дегенерация – частота рецидивов увеита	0,334	0,07
Лентовидная дегенерация - катаракта	0,294	0,019
Лентовидная дегенерация - глаукома	0,280	0,026
Катаракта – тяжесть увеита	0,400	0,001
Катаракта – активность увеита	0,265	0,036
Катаракта – задние синехии	0,277	0,028
Катаракта - глаукома	0,364	0,003
Задние синехии – активность увеита	0,329	0,008
Глаукома – частота рецидивов увеита	0,364	0,003
Глаукома – тяжесть увеита	0,502	0,000

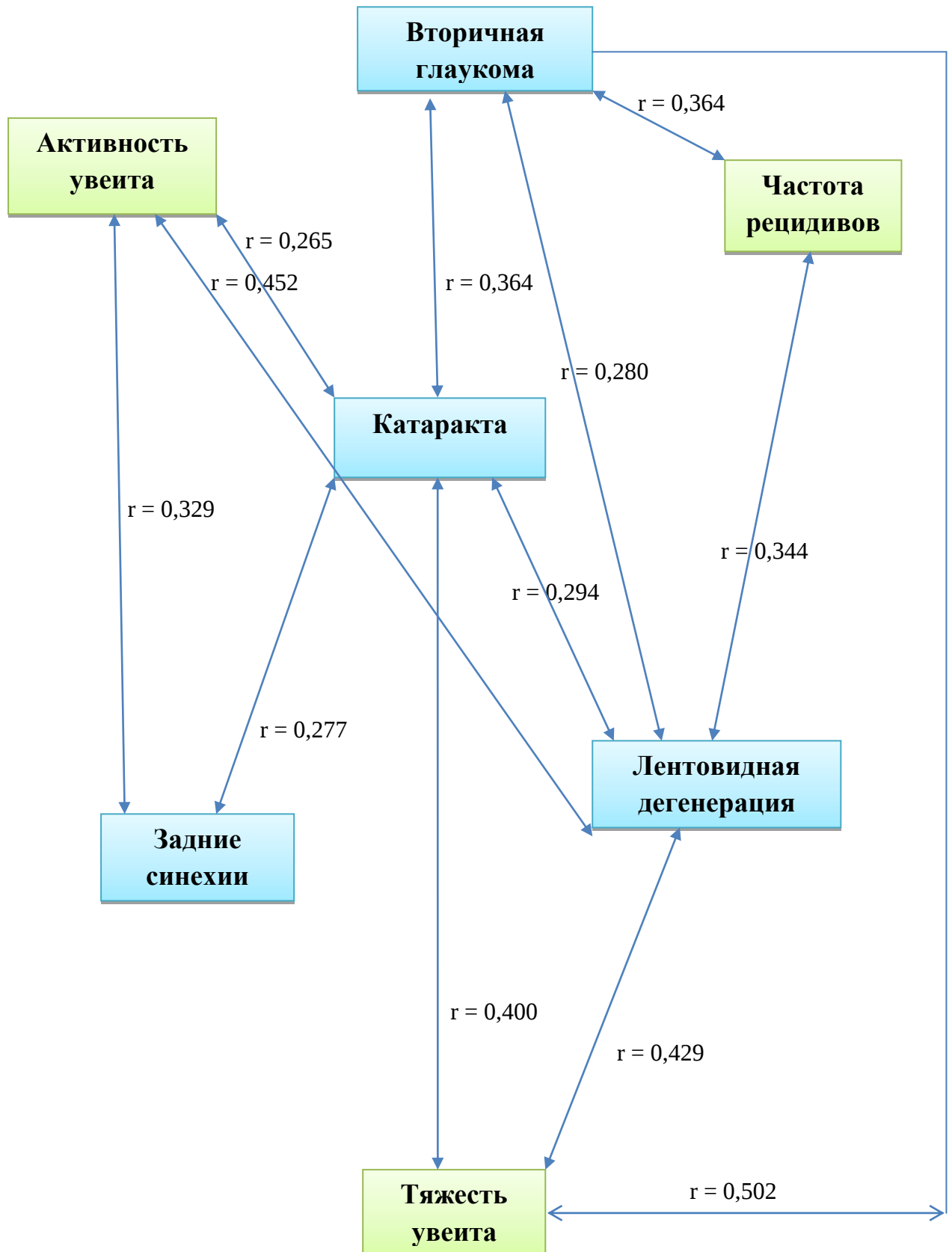


Рисунок 12. Корреляционная взаимосвязь осложнений и течения увеита, ассоциированного с ЮИА

Как видно из таблицы 17 и рисунка 11 имеется прямая корреляционная связь между развитием осложнений и течением увеита. Так, развитие лентовидной дегенерации находится в прямой зависимости от тяжести увеита ($r = 0,429$, $p = 0,000$), активности ($r = 0,452$, $p = 0,000$), частоты рецидивов ($r = 0,334$, $p = 0,07$). Развитие осложненной катаракты напрямую взаимосвязано с тяжестью увеита ($r = 0,400$, $p = 0,001$) и активностью ($r = 0,265$, $p = 0,036$). Развитие задних синехий также коррелирует с активностью увеита ($r = 0,329$, $p = 0,008$). Вторичная глаукома напрямую зависит от частоты рецидивов увеита ($r = 0,364$, $p = 0,003$) и от тяжести воспаления ($r = 0,502$, $p = 0,000$). Кроме того, осложнения воспаления сосудистого тракта напрямую взаимосвязаны между собой: развитие катаракты коррелирует с лентовидной дегенерацией ($r = 0,294$, $p = 0,019$), развитием задних синехий ($r = 0,277$, $p = 0,028$) и вторичной глаукомой ($r = 0,364$, $p = 0,003$).

3.6 Оценка зрительных функций у пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА

Оценка функциональных результатов остроты зрения приведена в таблице 18.

Таблица 18 - Острота зрения в зависимости от сроков течения увеита

Острота зрения с коррекцией	Длительность увеита 3-10 лет n=37			Длительность увеита более 10 лет n=26		
		Один глаз	Оба глаза		Один глаз	Оба глаза
0,8-1,0	17 (45,9%)	12	5	6 (42,9%)	4	2
0,4-0,7	11 (29,7%)	7	4	4 (14,3%)	2	2
менее 0,3, из них: слепота	9* (24,3%)	6	3	16 (61,5%)	7	9
		5	-	-	4	-

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

Согласно данным, представленным в таблице 18, видно, что развитие тяжелых осложнений воспаления увеального тракта привело к развитию слабовидения 1-4 степени у 8,1% при течении увеита от 3 до 10 лет и 34,6% при течении увеита более 10 лет. Рисунок 13.

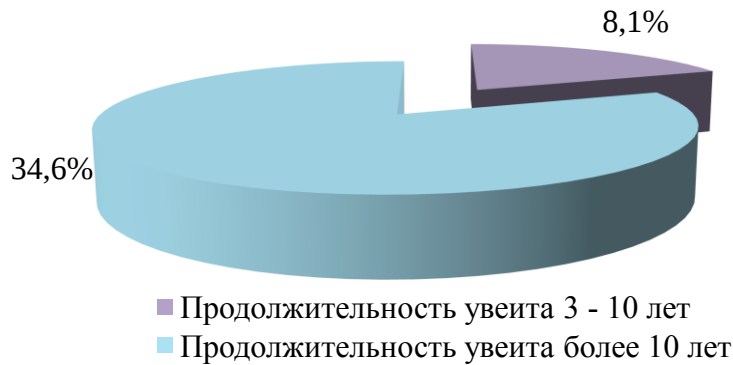


Рисунок 13. Развитие слабовидения у пациентов с увеитом на фоне ЮИА в зависимости от продолжительности течения увеита

В целом развитие слабовидения у пациентов с увеитом на фоне ЮИА наблюдалось в 19% [24].

Полная слепота на оба глаза не наблюдалась ни у одного пациента. Полная слепота на 1 глаз наблюдалась у 9 пациентов (14,2%) в равных долях в обеих группах.

3.7. Влияние базисной терапии ЮИА на развитие увеита

Учитывая, что всем пациентам, включенным в исследование, детским ревматологом был выставлен диагноз ЮИА и назначена базисная терапия, мы изучили влияние базисной терапии ЮИА на развитие и клинические особенности течения увеита.

Базисная терапия ЮИА включала: метотрексат 128 (89,5%) пациентов; циклоспорин 8 (5,6%) пациентов, преднизолон - 6 (4,2%) пациентов, без базисной терапии - 1 (0,7%) детей. Распределение базисной терапии в зависимости от варианта ЮИА представлено на рисунке 13.

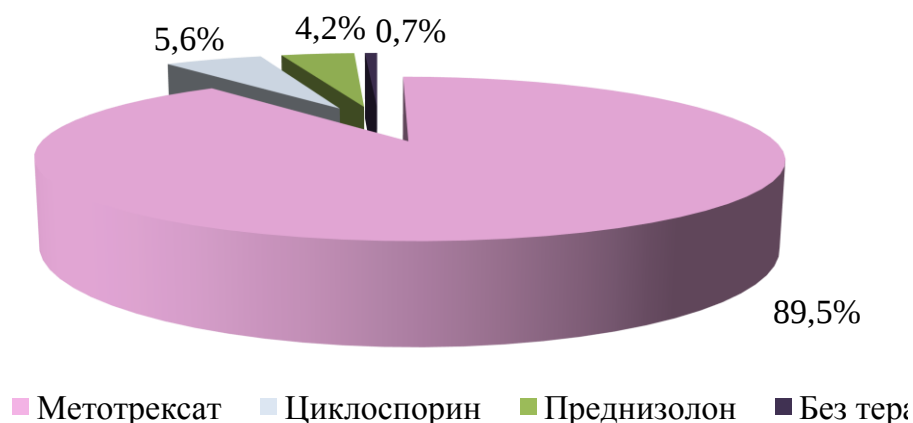


Рисунок 14. Распределение базисной терапии пациентам с ювенильным идиопатическим артритом

Распределение базисной терапии в зависимости от варианта ЮИА представлено на рисунке 13.

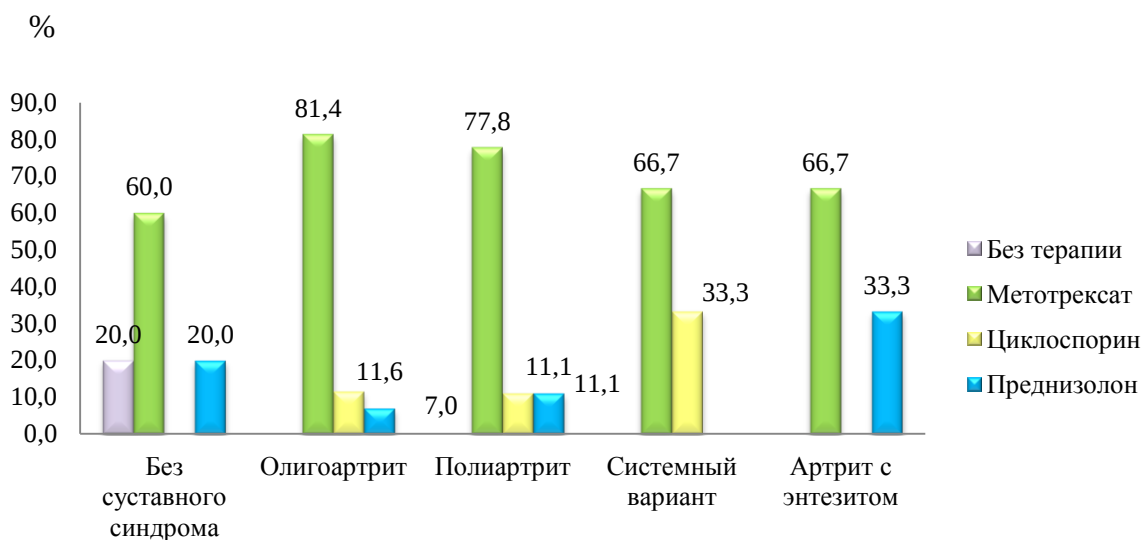


Рисунок 15. Распределение базисной терапии в зависимости от варианта ЮИА

Согласно данным, представленным на рисунке 15, большинство пациентов в качестве базисной терапии получали метотрексат: при олигоартрите - 81,4%, при полиартрите – 77,8%, при системном варианте – 66,7%. Циклоспорин преимущественно был назначен в группе пациентов с системным вариантом ЮИА (33,3%).

Один пациент с увеитом без суставного синдрома, но с предварительным диагнозом ЮИА (выставлен детским ревматологом) находился под наблюдением без базисной терапии.

Однако, несмотря на получение пациентами базисной терапии ЮИА у 49 (38%) пациента из 129 пациентов дебютировал увеит. Исключение (дебют увеита не связан с базисной терапией системного заболевания) составили: 7 пациентов увеит дебютировал до суставного синдрома и у 5 пациентов увеит протекал без суставного синдрома с предварительным диагнозом ЮИА, у 2 пациентов увеит дебютировал одновременно с суставным синдромом.

Развитие воспаления увеального тракта относительно ЮИА и в зависимости от базисной терапии представлено в таблице.

Таблица 19 - Развитие воспаления увеального тракта относительно ЮИА и в зависимости от базисной терапии

Базисная терапия	После суставного синдрома ЮИА	
	абс	%
Метотрексат	39	78,3
Циклоспорин	6	13,0
Преднизолон	4	8,7
Итого	49	100

По данным приведенным в таблице 19 видно, что, у 78,3% пациентов воспаление увеального тракта развилось на фоне применения метотрексата. Клинические варианты увеита в зависимости от базисной терапии представлено на рисунке 16.

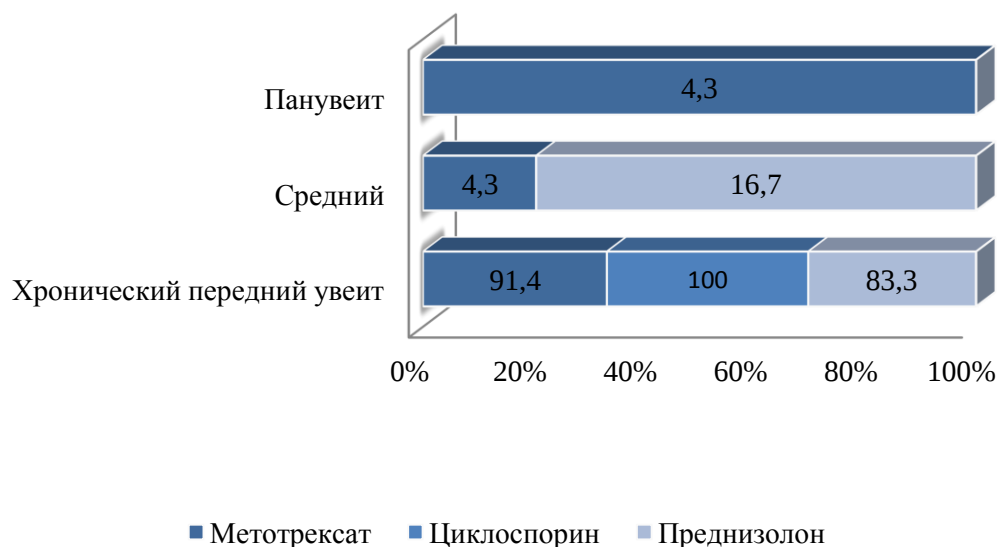


Рисунок 16. Клинические варианты увеита в зависимости от базисной терапии

Как видно на рисунке у большинства пациентов наблюдался ХПУ вне зависимости от варианта базисной терапии. Средний увеит встречался у 4,3% пациентов, получающих метотрексат, и у 16,7% пациентов, получающих преднизолон. Развитие панuveита наблюдалось у 4,3% пациентов, которые в качестве системной терапии получили метотрексат.

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.

Влияние базисной терапии на тяжесть течения увеита, ассоциированного с ЮИА представлено в таблице 20.

Таблица 20 - Влияние базисной терапии на тяжесть течения увеита

Базисная терапия	Легкая степень		Средняя степень		Тяжелая степень	
	абс	%	абс	%	абс	%
Метотрексат	19	70,4	16	66,7	11	91,7
Циклоспорин	3	11,1	4	16,7	0	0
Преднизолон	4	14,8	2	8,3	0	0
Метотрексат + Адалимумаб	0	0	2	8,3	1	8,3
Без терапии	1	3,7	0	0	0	0
Итого	27	100	24	100	12	100

Как видно из таблицы 20 при приеме метотрексата увеит протекал как в легком, так в среднем и тяжелом варианте. При приеме циклоспорина и преднизолона в основном отмечалась легкая степень тяжести увеита. Пациент без терапии имел легкое течение увеита. Однако статистически значимой разницы не выявлено ($p > 0,05$).

Мы оценили эффективность базисной терапии в отношении увеита в соответствии с частотой возникновения рецидивов. Эффективность терапии оценивалась не ранее чем через 6 месяцев с момента ее назначения. Данные представлены в таблице 21.

Таблица 21 Частота рецидивов увеита в зависимости от базисной терапии.

Рецидив (в год)	Метотрексат		Циклоспорин		Метотрексат + Адалимумаб		Преднизолон	
	увеит	артрит	увеит	артрит	увеит	артрит	увеит	артрит
2-3 раза	9 (14,3%)	23* (36,5%)	1 (1,6%)	6 (9,5%)		-	2 (3,2%)	1 (1,6%)
4 – 6 раз	15 (24,2%)	14* (22,2%)	2 (3,2%)	1 (1,6%)		2	2 (3,2%)	4 (6,4%)
Непрерывно	22 (35,5%)	6* (9,5%)	4 (6,4%)	-	3 (4,8%)	1	2 (3,2%)	1 (1,6%)

Примечание: *статистически значимо при $p < 0,05$ (относительно суставного синдрома)

Редкореецидивирующее 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 и более): 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. Статистически значимой разницы о влиянии базисной терапии на течение увеита на фоне ЮИА не выявлено ($p > 0,05$).

Редкореецидивирующее течение суставного синдрома (обострение 2 - 3 раза в год) на фоне применения метотрексата наблюдалось у 23 (36,5%) пациентов, при приеме циклоспорина у 6 (9,5%), преднизолона 1 (1,6%). Часторецидивирующее течение (частота обострений 4 - 6 раз в год и более): метотрексат – 14 (22,2%), циклоспорин - 1 (1,6%), преднизолон – 4 (6,4%). Персистирующий воспалительный процесс без достижения клинической ремиссии или ее продолжительностью менее 1 месяца на фоне метотрексата наблюдался у 6 (9,5%) пациентов, на фоне преднизолона у 1 (1,6%) пациентов, при приеме циклоспорина непрерывное течение суставного синдрома не наблюдалось ($p < 0.05$).

По полученным нами данным, применяемая базисная терапия системного заболевания, достоверно влияла на частоту рецидивов суставного синдрома, в то время как, статистически значимой разницы влияния иммуносупрессивной терапии на течение воспаления увеального тракта не выявлено.

Клинический пример 3. Девочка в возрасте 4 лет была направлена детским ревматологом на плановый осмотр к офтальмологу с диагнозом: ЮИА, олигоартикулярный вариант, активность – 1, ФК – 1. Дебют ЮИА в возрасте 1 года, в качестве базисной терапии получала метотрексата в

дозировке 10 мг в неделю. Ремиссия по суставному синдрому была достигнута. Жалоб не предъявляла. При проведении офтальмологического обследования жалоб ребенок и родители не предъявляют, VOD=0,4 н\к; VOS=0,2 н\к. При проведении биомикроскопического исследования выявлены следующие изменения на обоих глазах: глаза спокойные, на роговице на 3 и 9 часах начальные проявления лентовидной дегенерации, отека роговицы нет, преципитаты на эндотелии в нижнем сегменте, зрачок деформирован за счет задних синехий, осложненная катаракта на левом глазу, клеточная реакция в стекловидном клетки 2+ на обоих глазах. Глазное дно в норме. Выставлен диагноз: хронический передний увеит обоих глаз (лентовидная дегенерация роговицы, задние синехии, осложненная катаракта на левом глазу), активный. За время наблюдения (5 лет) отмечалось непрерывное течение увеита, в то время как, суставной синдром протекал с обострениями не чаще 3 раз в год на фоне базисной терапии системного заболевания. При осмотре через 5 лет несмотря на продолжающуюся терапию ЮИА, отмечается снижение зрительных функций, обусловленное формированием зрелой катаракты на обоих глазах, VOD=0,1 н\к; VOS=0,08 н\к (проведено оперативное лечение). Обострения суставного синдрома за весь период наблюдения не чаще 3 раз в год (преимущественно 1 раз в год). Рисунок 16.

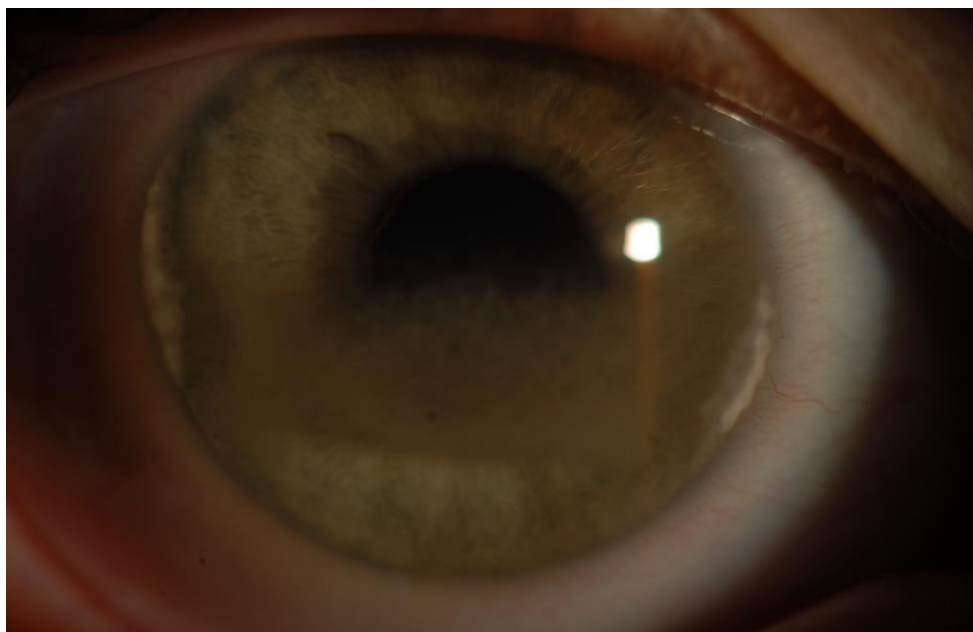


Рисунок 17. Непрерывное течение увеита на фоне базисной терапии ЮИА

Таким образом, увеит развился у 63 (44,1%) пациентов с ЮИА, у 49 (38%) на фоне базисной терапии ЮИА, назначенной детским ревматологом. В среднем интервал между суставным синдромом и воспалением увеального тракта составил $2,78 \pm 2,21$ года.

Увеит, ассоциированный с ЮИА, чаще развился у пациентов, с частыми респираторными заболеваниями в анамнезе (у пациентов с увеитом в 1,7 раз чаще встречались в анамнезе частые острые респираторные заболевания (более 4 раз в год), что может приводить к изменению взаимосвязей регуляторных систем, влияющих на основные звенья патогенеза заболевания.

Развитие увеита на фоне ЮИА чаще встречалось у девочек с олигоартикулярным вариантом ЮИА (46%). У 77,8% детей увеит дебютировал после суставного синдрома, реже увеит предшествовал поражению суставов (11,1%). Увеит без суставного синдрома с предположительным диагнозом ЮИА, выставленный ревматологом, наблюдался у 7,9% детей.

Преобладающей формой поражения увеального тракта у детей с ЮИА является хронический передний увеит (92%).

Двустороннее воспаление сосудистой оболочки глаз наблюдалось у 35 (55,6%) пациентов. Поражение обоих глаз выявлено чаще у девочек (59,4%).

Увеит протекал непрерывно у 31 (49,2%) пациентов, в то время как суставной синдром, протекал непрерывно лишь у 7 (12,1%) пациентов и в большинстве имеет рецидивирующее течение с обострениями 2 – 3 раза в год (56,9%).

Частота обострений увеита не зависела от варианта ЮИА. Среди осложнений наиболее часто выявлялись: лентовидная дегенерация (82,5%), задние синехии (90,5%), осложненная катаракта (58,7%), вторичная глаукома (27%) и КМО (12,7%). Развитие осложнений напрямую коррелировало с тяжестью и активностью увеита.

Несмотря на развитие тяжелых осложнений воспаления увеального тракта, развитие слабости зрения 1 – 4 степени составляет 8,1% при продолжительности воспаления от 3 до 10 лет и 34,6% при течении увеита более 10 лет. Полная слепота на оба глаза не наблюдалась ни у одного пациента. Полная слепота на 1 глаз наблюдалась у 9 пациентов (14,2%) в равных долях в обеих группах.

Глава 4

Показатели системного цитокинового статуса

4.1 Показатели цитокинового профиля сыворотки крови у пациентов с увеитом на фоне ЮИА и без увеита на фоне базисной терапии.

Учитывая важную роль цитокинов в регуляции иммунных реакций, следующим этапом нашего исследования было изучение уровня цитокинового статуса у трех групп пациентов детского возраста: первую группу составили 38 пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, вторую группу 33 пациента с ЮИА без увеита и третью - контрольную группу, составили 35 детей у которых на момент обследования не было зарегистрировано острых и ревматических заболеваний. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту и полу. Для изучения цитокинового профиля исследовали содержание цитокинов в сыворотке крови селективно продуцируемых Th-1 (ФНО- α , ИНФ- γ), Th-17 (ИЛ-17) и Th-2 (ИЛ-10). Исследование содержания цитокинов в сыворотке крови проводилось при участии главного научного сотрудника, профессора кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ЮУГМУ, д.м.н. Савочкиной А.Ю., старшего научного сотрудника, к.м.н. Мезенцевой Е.А.; ведущего научного сотрудника, к.м.н. Никушкиной К.В..

Результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Содержание цитокинов в сыворотке крови у разных групп пациентов

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

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

На основе анализа данных, приведенных в таблице 21, выявлено статистически достоверное повышение показателей, ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-17 у больных с увеитом, ассоциированным с ЮИА, по отношению к группе пациентов контрольной группы. В группе больных с увеитом, ассоциированным с ЮИА, в сравнении с контрольной группой отмечается повышение концентрации провоспалительного цитокина ФНО- α в 2,25 раз, ИЛ-17 в 1,3 раза, а ИЛ-10 в 2,85 в сравнении с контрольной. Достоверной разницы в концентрации ИНФ- γ у пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, в сравнении с контрольной группой не выявлено.

При сравнении показателей уровня цитокинов в сыворотке крови у пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА и пациентов с ЮИА без увеита выявлено статистически достоверное повышение показателей ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-17. Уровень ФНО- α был выше в 1,2 раза, ИЛ-10 в 1,8 раза, ИЛ-17 в 1,1 раза. Уровень ИНФ- γ в группе пациентов с увеитом,

ассоциированным с ЮИА оказался достоверно ниже, чем в группе пациентов с ЮИА без увеита в 1,2 раза.

Повышение концентрации ФНО- α у пациентов с увеитом на фоне ЮИА в 1,2 раза по сравнению с группой пациентов без увеита, может свидетельствовать о его важной роли в развитии иммуноопосредованной составляющей воспаления у детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА. Являясь одним из мощных провоспалительных цитокинов, ФНО- α способствует также пролиферации Т- и В- лимфоцитов, активации макрофагов и естественных киллеров, инициирует выработку других цитокинов [13, 40, 41]. При изучении изменения уровня ФНО- α нами было выявлено, что у пациентов с ЮИА без увеита показатели варьировали от 5,0 до 30,1 пг/мл в то время, как у пациентов с увеитом разброс составил от 2,6 пг/мл до 68,69 пг/мл. Самый низкий показатель отмечался у пациента с ремиссией артрита и увеита в течение 1 года. Самый высокий показатель ФНО- α зарегистрирован у мальчика 10 лет при дебюте увеита на фоне олигоартикулярного варианта ЮИА. При этом олигоартрит у ребенка был установлен в 6 лет, суставной синдром контролировался базисной терапией метотрексатом 15 мг/в неделю. На фоне благоприятного течения артрита развился острый передний увеит, с высокой активностью воспаления в виде: отека роговицы, большого количества преципитатов на эндотелии, клеточной реакции передней камеры 4 балла, отека и гиперемии радужки, задних синехий по зрачковому краю.

В связи с высокой активностью увеита, несмотря на достижение ремиссии по суставному синдрому метотрексатом, по решению ревматолога в качестве базисной терапии 3 пациентам был назначен блокатор ФНО- α (адалимумаб - Хумира). В результате лечения определено снижение концентрации ФНО- α в сыворотке крови до $4,0 \pm 0,3$ пг/мл (норма ФНО- α в сыворотке крови $5,2 \pm 0,3$ пг/мл).

С 2003 года было начато изучение нового типа Т-хелперов - Th-17, продуцирующих ИЛ-17. Дифференцировка Th-17 происходит независимым от Th-1 и Th-2 путем. ИЛ-17 проявляет выраженную провоспалительную активность, способен индуцировать синтез различных медиаторов воспаления (в том числе ФНО- α), способствуя развитию аутоиммунного процесса. В литературе представлены данные о влиянии концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови на развитие деструктивных изменений в суставах при ЮИА, выявлено повышение концентрации ИЛ-17А в слезной жидкости у взрослых пациентов с аутоиммунными увеитами [62]. В нашем исследовании мы провели сравнительный анализ детей, страдающих ЮИА, без признаков внутриглазного воспаления и с развернутой клиникой увеита, который позволил выявить достоверные различия в концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови (ИЛ-17 в 1,2 раза выше в сыворотке пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА в сравнении с пациентами с ЮИА без увеита).

Уменьшение концентрации ИНФ- γ в сыворотке крови пациентов с увеитом в сравнении с группой пациентов с ЮИА без увеита мы связали с более тяжелым течением иммуноопосредованного воспаления в сосудистой оболочке глаза в сравнении с суставным синдромом, что повлекло за собой увеличения выработки противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у детей с увеитом на фоне ЮИА был выше в сравнении с контрольной группой в 1,8 раза, а в сравнении с группой ЮИА без увеита в 1,25 раза), который угнетает продукцию Т-лимфоцитами ИНФ- γ , а также тем, что все больные получали иммуносупрессивную терапию.

Самые низкие показатели уровня цитокинов (ФНО- α – 2,6 пг/мл, ИЛ-10 - 2,7 пг/мл; ИЛ-17 – 2,4 пг/мл; ИНФ- γ - 10,9 пг/мл;) отмечались у пациентов с ремиссией артрита и увеита в течение 1 года. Самые высокие показатели уровня цитокинов (ФНО- α – 68,691 пг/мл, ИЛ –10 – 29,808

пг/мл; ИЛ-17 – 6,5 пг/мл; ИНФ- γ – 28,050 пг/мл;) зарегистрированы у мальчика 10 лет при дебюте увеита на фоне олигоартикулярного варианта ЮИА и у девочки 12 лет (ФНО- α – 7,061 пг/мл ИЛ-10 – 119,345 пг/мл; ИЛ-17 – 11,36 пг/мл; ИНФ- γ – 17,778 пг/мл;) с тяжелым течением увеита на фоне олигоартикулярного варианта ЮИА. В связи с высокой активностью увеита, несмотря на достижение ремиссии по суставному синдрому метотрексатом, по решению ревматолога в качестве базисной терапии девочке был назначен блокатор ФНО- α (адалимумаб - Хумира), мальчику начата терапия метотрексатом. В результате лечения определено снижение концентрации цитокинов в сыворотке крови.

В настоящее время установлено, что при ЮИА преобладает Th-1 субпопуляция CD4⁺ Т – лимфоцитов, специализирующихся на продукции ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-12 (провоспалительные цитокины). Th-2 пути активации иммунитета уделяется недостаточное внимание. Однако в реализации биологических эффектов важную роль играют также те медиаторы воспаления, которые при определенных условиях оказывают супрессивное влияние, в частности ИЛ-10, который относится к Th-2 профилю. При этом важным диагностическим критерием в нашем исследовании можно считать дисбаланс в соотношении ИЛ-10/ИНФ- γ . Поученные данные легли в основу патента на изобретение «Способ прогнозирования развития увеита у пациентов с ЮИА» (оформлена заявка № 2016109136 (014314) от 14.03.2016). Метод заключается в определении концентрации уровня ИЛ-10 и ИНФ- γ в сыворотке крови пациентов с ЮИА с последующим расчетом прогностического коэффициента (ПК). При $ПК > 31,8 \pm 4,7$ можно прогнозировать развитие увеита. Это подтверждают приведенные ниже клинические примеры.

Клинический пример 3. Больной П., 10 лет, наблюдался у детского ревматолога с диагнозом: ЮИА, олигоартикулярный вариант, РФ (-), активность 1, ФК 2, с 7 лет. Получал базисную терапию метотрексат 15 мг/неделю. Ремиссия по суставному синдрому была достигнута. Ребенок

направлен на осмотр к офтальмологу в плановом порядке. На осмотре: передний иридоциклит правого глаза средней степени тяжести. ОД – легкая перикорнеальная инъекция глазного яблока, на эндотелии роговицы небольшое количество преципитатов мелких и средних, по зрачковому краю радужки на 7 часах задние синехии, деформирующие зрачок; в передних слоях стекловидного тела легкая взвесь воспалительных клеток. Глазное дно не изменено. Острота зрения ОД – 0,8, не корректируется. ОС – здоров.

ИЛ-10 = 29,808 пг/мл ИНФ- γ = 28,058 ПК=106,24

Проведено усиленное противовоспалительное лечение как системное, так и локальное. Доза метотрексата была увеличена до 20 мг/неделю. В течение 1 месяца увеит купирован, суставной синдром неактивный, зрение восстановилось до 1,0. Ребенок наблюдается в течение года – обострений увеита не было.

Клинический пример 4. Больной З., 8 лет наблюдается у детского ревматолога с диагнозом: ЮИА, олигоартикулярный вариант, РФ (-), активность 1, ФК 2 с 5 лет. Получает базисную терапию метотрексатом 15 мг/неделю, суставной синдром неактивный. На плановом осмотре офтальмолога патологии не выявлено.

ИЛ-10 = 4,8 пг/мл, ИНФ- γ = 18,667 ПК=25,7

За время наблюдения в течение 2 лет воспалительный процесс сосудистой оболочки глаз не диагностирован.

4.2. Изменение уровня цитокинов в зависимости от варианта ЮИА и тяжести течения увеита на фоне базисной терапии

Мы исследовали зависимость изменений иммунного статуса пациентов с увеитом в зависимости от варианта ЮИА. Данные уровня цитокинов представлены только у двух групп пациентов, ввиду малого количества пациентов с увеитом, ассоциированным с полиартикулярным вариантом, системным вариантом и спондилоартритом и не подлежат статистической обработке. Данные представлены в таблице 23.

Таблица 23 - Изменение концентрации цитокинов у пациентов с увеитом с разными вариантами ЮИА

Вариант ЮИА (пг\мл)	Без суставного синдрома	Олигоартикулярный вариант ЮИА	p
ФНО- α	9,64 $\pm$ 1,9	11,02 $\pm$ 2,44	0,639
ИЛ-17	7,56 $\pm$ 1,57	6,09 $\pm$ 0,23	0,862
ИЛ-10	13,3 $\pm$ 7,2	8,2 $\pm$ 1,4	0,209
ИНФ- γ	17,61 $\pm$ 0,77*	15,44 $\pm$ 0,61*	0,038

Примечание статистически значимо * $p \leq 0,05$

По полученным нами данным выявлено статистически достоверное изменение показателей ИНФ- γ . Отмечается более низкая концентрация провоспалительного цитокина ИНФ- γ у пациентов с олигоартикулярным вариантом ЮИА ($p=0,038$).

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение изменения уровня цитокинов в зависимости от степени тяжести воспаления сосудистой оболочки глаза. Данные представлены в таблице 24 и на рисунках 18 и 19.

Таблица 24 - Уровень цитокинов в зависимости от степени тяжести увеита

Содержание цитокинов (пг\мл)	Легкая степень n=11	Средняя степень n=21	Тяжелая степень n=6
ФНО- α (пг\мл)	14,13 $\pm$ 5,5	11,03 $\pm$ 1.99	9,68 $\pm$ 0,69
ИЛ-17 (пг\мл)	5,46 $\pm$ 0,38 *' **	6,54 $\pm$ 0,27	7,71 $\pm$ 0,27
ИЛ-10 (пг\мл)	7,89 $\pm$ 2,27*	9,82 $\pm$ 1,75	26,9 $\pm$ 18
ИНФ- γ (пг\мл)	15,17 $\pm$ 1,39	16,32 $\pm$ 0,52	16,28 $\pm$ 0,81

Примечание: статистически достоверно $p \leq 0.05$ * - с тяжелой степенью, ** - со средней степенью

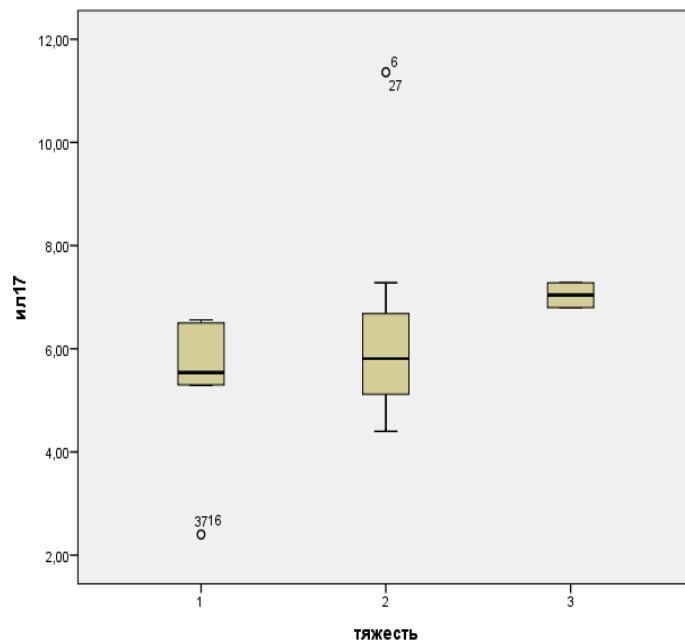


Рисунок 18. Концентрация ИЛ-17 (пг/мл) в зависимости от тяжести увеита

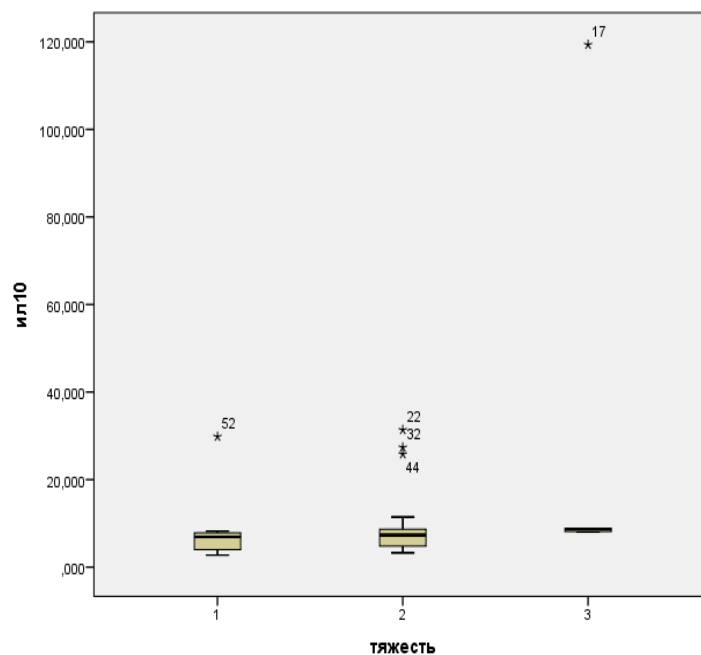


Рисунок 19. Концентрация ИЛ-10 (пг/мл) в зависимости от тяжести увеита

Согласно данным, приведенным в таблице и на рисунках, нами выявлено ключевое влияние провоспалительного цитокина Th-17, а также

противовоспалительного цитокина ИЛ-10, на тяжесть течения воспаления в сосудистой оболочке глаза. ИЛ-17 обладает выраженной провоспалительной активностью, индуцирует синтез различных медиаторов воспаления, в том числе ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, тем самым способствуя развитию и поддержанию аутоиммунного патологического процесса. Возможно повышение концентрации провоспалительного цитокина при утяжелении течения увеита, является причиной повышения концентрации ИЛ-10, подавляющего выработку провоспалительных цитокинов.

Изменение уровня цитокинов в зависимости от развития воспаления на одном или обоих глазах представлено в таблице 25 и на рисунках 20 и 21. Данные представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Изменения цитокинов в зависимости от одностороннего или двустороннего поражения глаз

Цитокин	Односторонний процесс	Двусторонний процесс	p
ФНО- α (пг\мл)	17,82 $\pm$ 6,22*	8,54 $\pm$ 0,46	0,009
ИЛ-17 (пг\мл)	6,65 $\pm$ 0,52	6,29 $\pm$ 0,27	0,178
ИЛ-10 (пг\мл)	12,51 $\pm$ 0,25*	11,68 $\pm$ 4,61	0,02
ИНФ- γ (пг\мл)	16,8 $\pm$ 1,32	15,56 $\pm$ 0,35	0,329

Примечание: статистически значимо * - в сравнении с двусторонним увеитом ($p < 0,05$)

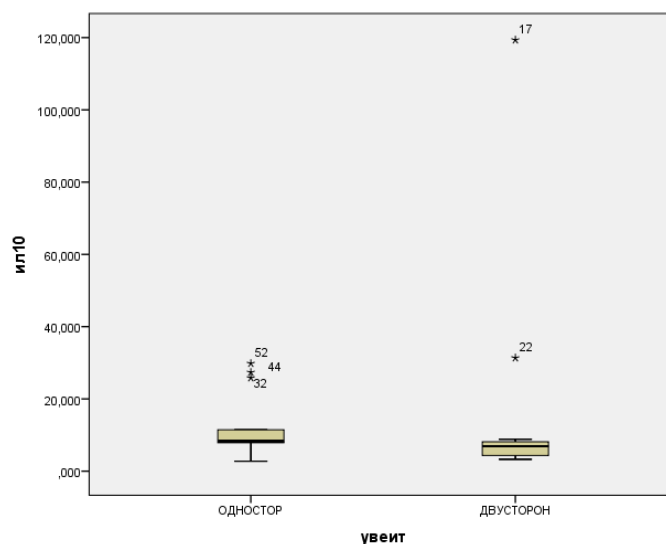


Рисунок 20. Уровень ИЛ-10 в зависимости от одностороннего или двустороннего воспалительного процесса

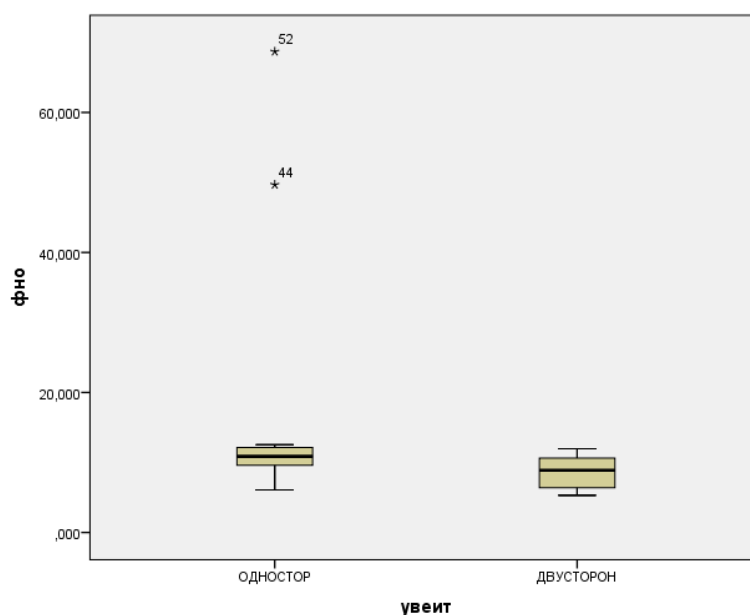


Рисунок 21. Уровень ИЛ-17 в зависимости от одностороннего или двустороннего воспалительного процесса

По данным, представленным в таблице 25 и рисунках 20 и 21 нами выявлено статистически достоверное повышение уровня ФНО- α и ИЛ-10 и у пациентов с односторонним увеитом

4.3. Корреляционный анализ клинико – иммунологических показателей у пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА

Увеит, ассоциированный с ЮИА, относится к иммуноопосредованным воспалительным заболеваниям, характеризующимся нарушением регуляции иммунитета, хроническим воспалением и повреждением тканей. Характер межсистемных взаимосвязей был изучен на основании корреляционного анализа. Результаты представлены в таблице 26 и на рисунке 22.

Таблица 26 - Результаты корреляционного анализа клинических и иммунологических показателей у детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА

Прямая связь		
Корреляционные пары	r	p
ИЛ-10 – ИЛ-17	0,502*	0,001
ИЛ-10 - ФНО- α	0,588*	0,001
ИЛ-10 – тяжесть увеита	0,394*	0,014
ФНО- α – дис. соедин. тк.	0,362*	0,026
ИЛ-17 – тяжесть увеита	0,476*	0,003
ИНФ- γ – тяжесть увеита	0,334*	0,041

* Корреляция статистически значима на уровне 0,05 (2-сторонняя).

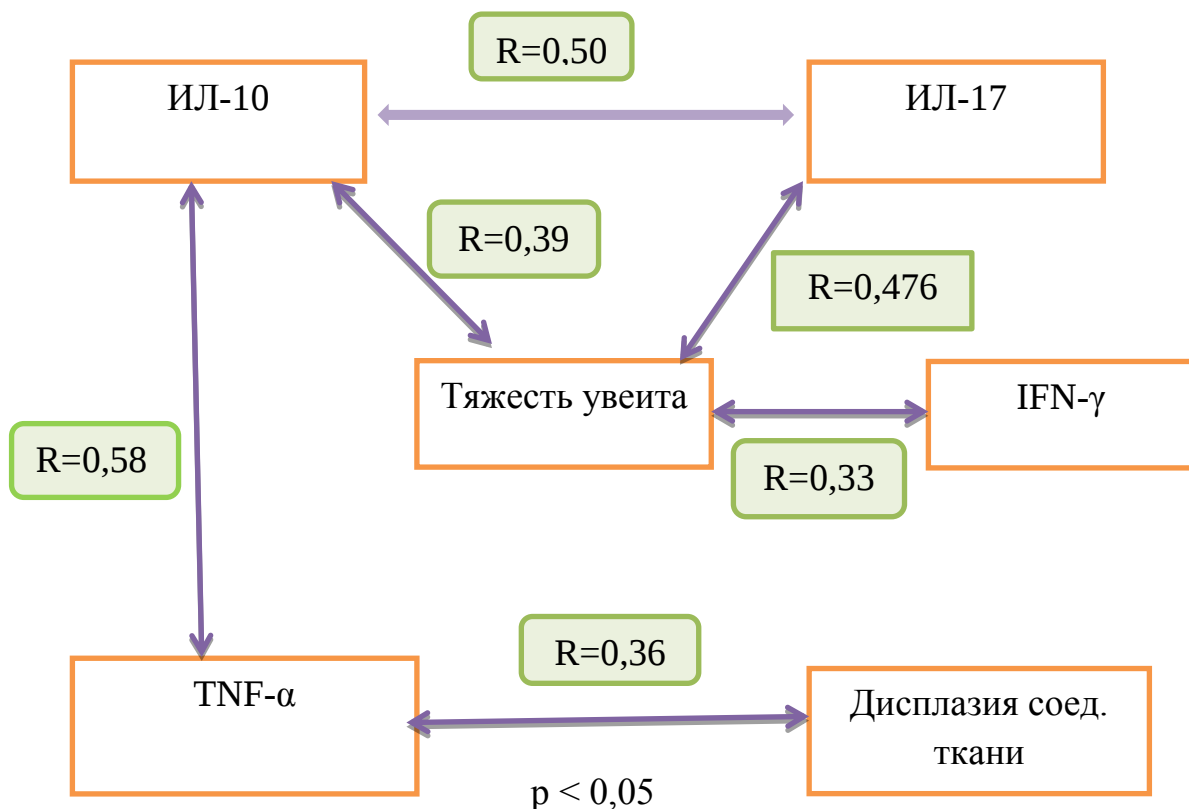


Рисунок 22. Результаты корреляционного анализа клинических и иммунологических показателей у детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА

Согласно данным, приведенным в таблице 26 и на рисунке 22 отмечается прямая корреляционная связь между такими иммунологическими маркерами как ФНО- α и ИЛ-10 ($r=0,586$, $p=0,001$) и ИЛ-17 и ИЛ-10 ($r=0,502$, $p=0,001$). Таким образом, повышение концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- α ИЛ-17 и индуцирует повышенную выработку противовоспалительного цитокина ИЛ-10, тем самым поддерживая развития аутоиммунного воспаления с переходом в хронический процесс. По полученным нами данным тяжесть течения увеита напрямую связана с повышением концентрации в сыворотке крови концентрации ИЛ-17 ($r=0,476$, $p=0,003$) и ИЛ-10 ($r=0,394$, $p=0,014$).

Клинико-иммунологические корреляции изучены между изменением концентрации ФНО- α , ИЛ-17, ИЛ-10, ИНФ- γ и тяжестью увеита. Данные представлены в таблице 27.

Таблица 27 - Корреляционные взаимодействия между уровнем цитокинов и тяжестью увеита

Тяжесть увеита	ФНО- α	ИНФ- γ	ИЛ-10	ИЛ-17
r	0,058	0,334*	0,394*	0,476*
p	0,729	0,041	0,01	0,003

Примечание:*. Корреляция статистически значима на уровне 0,05 (2-сторонняя).

Согласно данным представленным в таблице 27, прямая корреляционная взаимосвязь выявлена между изменением концентрации в сыворотке крови ИНФ- γ , ИЛ-17, ИЛ-10 и тяжестью воспалительного процесса увеального тракта.

Среди клинико-иммунологических корреляционных взаимодействий изучена связь между концентрацией цитокинов и

наличием синдрома дисплазии соединительной ткани. Данные представлены в таблице 28.

Таблица 28 - Корреляционные взаимодействия между уровнем цитокинов и синдромом дисплазии соединительной ткани

Тяжесть увеита	ФНО- α	ИНФ- γ	ИЛ-17	ИЛ-10
r	0,362*	0,104*	-,043	0,154
p	0,026	0,535	0,798	0,355

Примечание:*. Корреляция статистически значима на уровне 0,05 (2-сторонняя).

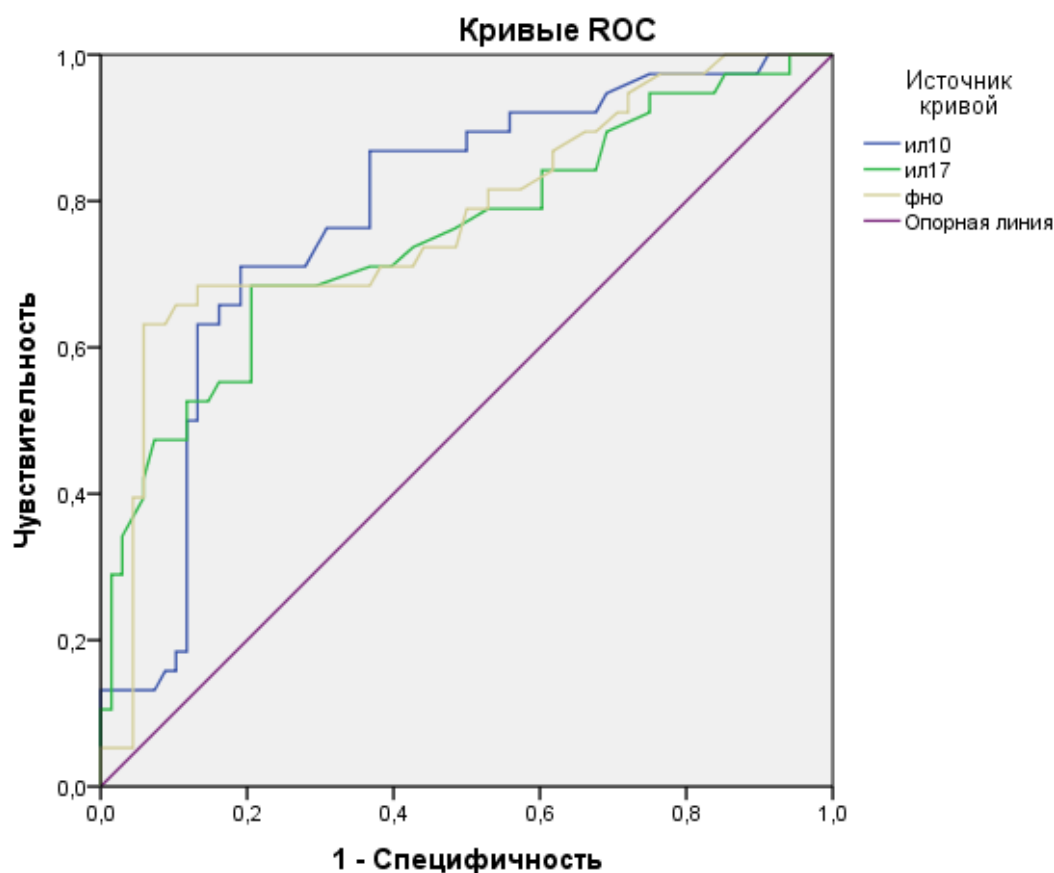
Согласно данным, представленным в таблице 28 выявлена прямая корреляционная связь между ФНО- α и недифференцированным синдромом дисплазии соединительной ткани.

Наличие корреляционного взаимодействия между недифференцированным синдромом дисплазии соединительной ткани и уровнем TNF- α , можно объяснить тем, что соединительная ткань участвует в иммунном ответе, осуществляемом макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками. Наличие недифференцированного синдрома дисплазии соединительной ткани (НДСТ) приводит к изменению взаимосвязей регуляторных систем, влияющих на основные звенья патогенеза патологических процессов, одним из которых является система цитокинов. Полученные данные свидетельствуют о несомненной роли сопутствующей патологии НДСТ в формировании аутоиммунного воспаления сосудистой оболочки глаза.

4.4. Определение чувствительности и специфичности проведенных диагностических тестов.

В настоящее время существует необходимость в разработке иммунологических методов диагностики увеита, позволяющих количественно оценивать чувствительность и специфичность диагностических тестов. В связи с этим нами был проведен ROC – анализ

интересующих нас факторов. Данный анализ позволяет определить пороговое значение интервальной переменной предиктора.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

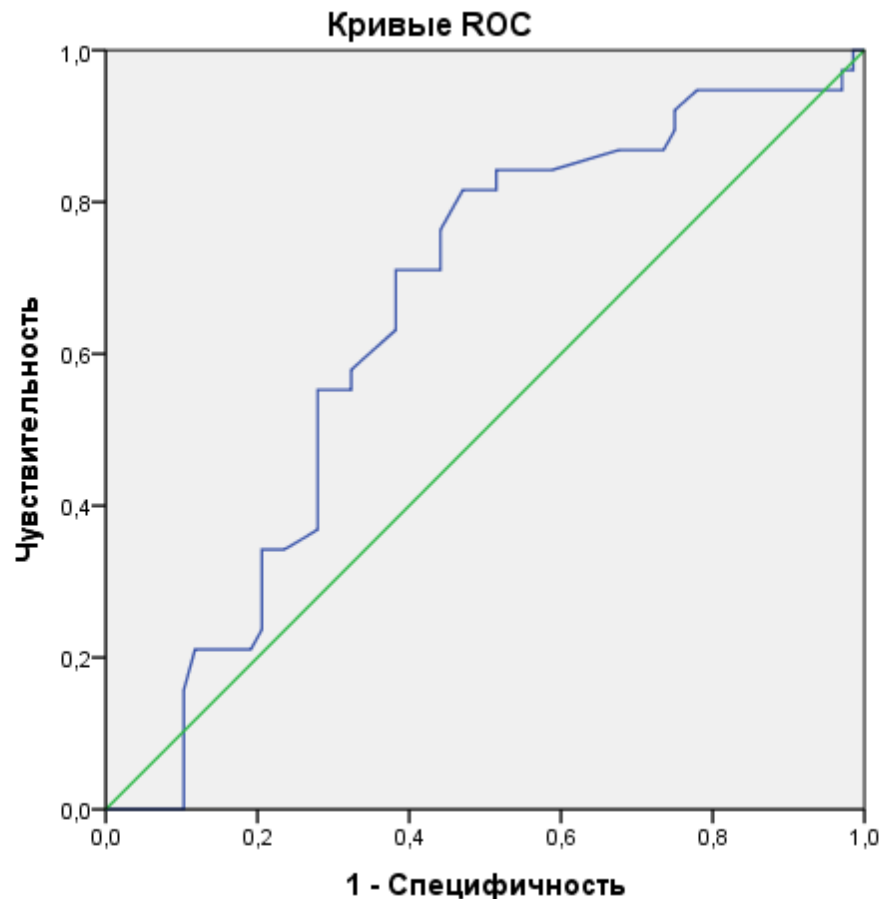
Рисунок 23. ROC – кривые чувствительности и специфичности определения уровня цитокинов в сыворотке крови у пациентов с увеитом на фоне ЮИА

Таблица 29 - Площадь под ROC – кривой

Тестовая переменная (ые)	Площадь	Стд. ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
ФНО-α	0,776	0,050	0,000	0,678	0,874
ИЛ-10	0,783	0,047	0,000	0,692	0,875
ИЛ-17	0,753	0,052	0,000	0,651	0,854

Тестовая переменная: ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-17, имеет, по крайней мере, одно совпадение в положительной и отрицательной группах реального состояния. Статистики могут быть смещенными.

- а. В непараметрическом случае.
- б. Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0.5



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 24. ROC – кривая чувствительности и специфичности определения уровня ИНФ- γ в в сыворотке крови у пациентов с увеитом на фоне ЮИА

Таблица 30 - Площадь под кривой. Тестовая переменная ИНФ-γ

Площадь	Стд. ошибка ^a	Асимптоматическая значимость	Асимптоматический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,647	0,055	0,012	0,540	0,755

Тестовая переменная: ИНФ-γ имеет, по крайней мере, одно совпадение в положительной и отрицательной группах реального состояния. Статистики могут быть смещенными.

a. В непараметрическом случае.

b. Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0.5

С помощью кривой ROC - анализа чувствительность и комплиментарное значения представительности приводятся к единице. Диагностируемое значение с нулевой степенью прогнозирования изображается здесь линией, наклоненной под углом 45 градусов (диагональю). Чем больше выгнута кривая ROC, тем более точным является прогнозирование результатов теста. Индикатором этого свойства служит площадь под кривой ROC (AUC), которая для теста с нулевой степенью прогнозирования равна 0,5, а для случая с максимальной степенью прогнозирования — 1.

В нашем исследовании при построении ROC – кривой ФНО-α – 0,776 (соответствует хорошей модели классификатора), 95% доверительный интервал соответствует 0,678 – 0,874; ИНФ-γ – 0,647 (соответствует хорошей модели классификатора), 95% доверительный интервал соответствует 0,540 – 0,755. ИЛ-10 получилось значение равное 0,783 (соответствует хорошей модели классификатора), причём 95% доверительный интервал соответствует значениям площади, принадлежащим диапазону от 0,692 до 0,875; ИЛ-17 0,753 (соответствует хорошей модели классификатора), 95% доверительный интервал соответствует 0,651 – 0,854.

Показатели чувствительности и специфичности представлены в таблице 31.

Таблица 31 - Чувствительность и специфичность определения уровня цитокинов в сыворотке крови детей с ЮИА

Цитокин	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Пороговое значение (пг\мл)
ФНО- α	81,6	46,0	6,3
ИНФ- γ	85,0	67,0	18,11
ИЛ-17	76,3	50,0	5,5
ИЛ-10	86,8	66,7	4,0

Согласно данным, приведенным в таблице, определение уровня цитокинов в сыворотке крови является чувствительным диагностическим тестом.

Таким образом, анализ иммунологических показателей выявил изменения концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в группе пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, по сравнению с группой пациентов с ЮИА без увеита и контрольной группой. У детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА, наблюдался рост провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-17 [23, 26, 27]. Впервые описана роль нового звена иммунитета Th-17 в развитии увеита у детей на фоне ЮИА, характеризующаяся повышенной концентрацией в сыворотке крови ИЛ-17 в сравнении с группой пациентов с ЮИА без увеита и контрольной группой.

Нами выявлена дисрегуляция в выработке IFN- γ и ИЛ-10, которой может быть причиной развития хронической иммунопатологии, в том числе аутоиммунного воспаления [52].

При изучении корреляционных взаимодействий впервые установлена связь между тяжестью течения воспаления сосудистой оболочки глаза и уровнем ИЛ-17, ИЛ-10 и IFN- γ в сыворотке крови

пациентов этой группы. Кроме того, получены статистически достоверные данные о более высокой концентрации ФНО- α и ИЛ-10 у детей с односторонним увеитом. Выявлена прямая корреляционная зависимость между провоспалительным цитокином ФНО- α и противовоспалительным цитокином ИЛ-10, провоспалительным цитокином ИЛ-17 и противовоспалительным цитокином ИЛ-10. Это может быть связано с активацией основных клеток продукции этих цитокинов – Th-1, а также активацией Th-17 Th-2 лимфоцитов, продуцирующих эти цитокины, концентрация которых в группе пациентов с увеитом на фоне ЮИА выше, чем в контрольной группе [27, 52].

Таким образом, определение интенсивности выработки цитокинов, их взаимосвязи с течением и тяжестью воспаления сосудистой оболочки у детей может явиться перспективным направлением с целью разработки дополнительных критериев ранней диагностики увеита, а также созданию новых направлений в лечении.

Глава 5.

Оценка факторов риска развития увеита на фоне ЮИА и прогноза течения заболевания

5.1 Оценка факторов риска и определение вероятности развития увеита у пациентов с ЮИА, получающих иммуносупрессивную терапию

В соответствии с задачами исследования мы проанализировали влияние различных факторов на развитие увеита у детей с ЮИА, на фоне базисной терапии. С этой целью нами был 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;
- недифференцированный синдромом дисплазии соединительной ткани (есть, нет);

Модифицируемые:

I. Данные анамнеза:

1. Аллергоанамнез (отягощен, не отягощен);
2. Кратность ОРВИ в течение года (до 4 раз в год, более 4 раза в год);

II. Клинико-иммунологические факторы:

1. Вариант ЮИА (олигоартикулярный, полиартикулярный, системный, спондилоартрит);
2. Активность ЮИА (активный, неактивный);
3. Базисная терапия ЮИА (метотрексат, циклоспорин, преднизолон, адалимумаб);

4. Ig G к ВПГ 1, 2 типа в сыворотке крови (есть, нет);
5. Ig G к ЦМВ в сыворотке крови (есть, нет);
6. Уровень ФНО- α в сыворотке крови (пг/мл);
7. Уровень ИНФ- γ в сыворотке крови (пг/мл);
8. Уровень ИЛ-17 в сыворотке крови (пг/мл);
9. Уровень ИЛ-10 в сыворотке крови (пг/мл);

Таким образом, всего в логистическом регрессионном анализе использовано 9 независимых переменных. В качестве зависимой переменной использовалась переменная группа (1 – дети с увеитом на фоне ЮИА и 2 – дети с ЮИА без увеита). Примененный метод позволил определить статистический «вклад» предикторов в модель, а также выполнить прогноз вероятности принадлежности конкретного респондента к одной из двух групп. При оценке уравнений регрессии использовался метод пошагового включения предикторов (Stepwise Selection Procedure), ранжирующий признаки в соответствии с их вкладом в модель. Рассмотрим основные результаты итоговых вариантов предсказательной ценности признаков, представленных в таблице 5.1.

Таблица 32 - Основные результаты итоговых вариантов предсказательной ценности признаков

Предиктор	Коэффициент β	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда χ^2	p - значение	Exp (β), отношение шансов	95% дов. интервал для Exp (β),	
						min	max
ФНО- α	0,186	0,054	12,070	0,001	1,204	1,084	1,337
ИНФ- γ	- 0,971	0,248	15,624	0,000	0,379	0,233	0,617
ИЛ-17	1,351	0,437	9,542	0,002	3,862	1,639	9,101
IgG к ЦМВ	1,337	0,348	5,956	0,015	3,806	1,301	11,133
Константа	7,449	3,190	5,453	0,020	1718,562	-	-

Как видно из таблицы 32 из 9 предикторов, используемых в регрессионном анализе, методом пошаговой регрессии было оставлено

только 4: ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-17, IgG к ЦМВ . Наибольший вклад в развитие увеита на фоне ЮИА вносят такие переменные, как, уровень ИЛ-17 в сыворотке крови и вирусная нагрузка (наличие IgG к ЦМВ в сыворотке крови).

Так как метод логистической регрессии позволяет оценивать параметры уравнения регрессии, с помощью которого производится прогноз вероятности, нами было составлено уравнение логит-регрессии для расчета вероятности отнесения к одной из двух групп пациентов.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(7,449 + 0,054x_1 - 0,971x_2 + 1,351x_3 + 1,337x_4)}},$$

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). Фактическая группировка и прогнозируемая вероятность представлены на рисунке 1.

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

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

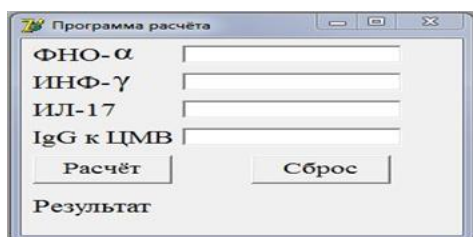


Рисунок 25. Программа расчета вероятности развития увеита на фоне ЮИА

Таким образом, в результате проведенного логистического регрессионного анализа выявлены основные предикторы развития увеита у детей с ЮИА. По нашим данным ведущее значение имеет иммунологический статус детей с ЮИА на фоне получаемой базисной

терапии и вирусная нагрузка. Влияние таких факторов как пол, вариант ЮИА, базисная терапия, активность ЮИА на развитие ЮИА не выявлено, возможно, ввиду того, что группы были сопоставимы. Итогом регрессионного анализа явилось составление уравнения логит-регрессии для расчета вероятности развития увеита у детей с ЮИА.

	0	,1	,2	,3	,4	,5	,6	,7	,8	,9	1
+											
	I										I
	I										1I
F	I										1I
R	6 +										1+
E	I										1I
Q	I 0										1I
U	I 0										1I
E	4 + 0		0								11+
N	I 0		0								11I
C	I00 0		0							1	11I
Y	I00 0		0							1	11I
	2 +00 00		0	0	1	0	1		1	1 1 1 1	11+
	I00 00		0	0	1	0	1		1	1 1 1 1	11I
	I00000	1 00 0	0	0 0	001 1	10	0	11 10	1	01 11 0	111 1 1 1 1 1011I
	I00000	1 00 0	0	0 0	001 1	10	0	11 10	1	01 11 0	111 1 1 1 1 1011I
Predicted	-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----										
Prob:	0	,1	,2	,3	,4	,5	,6	,7	,8	,9	1

5.2 Оценка прогноза тяжести течения увеита у пациентов с ЮИА на фоне базисной терапии

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 различные клинические и иммунологические факторы, которые нами были разделены на 2 группы:

Немодифицируемые:

1. Возраст дебюта ЮИА;
2. Возраст дебюта увеита, ассоциированного с ЮИА;
3. Пол;
4. Недифференцированный синдромом дисплазии соединительной ткани (есть, нет).

Модифицируемые:

I. Данные анамнеза:

1. Аллергоанамнез (отягощен, не отягощен);
2. Острые инфекционные заболевания (до 4 раз в год, более 4 раза в год);

II. Клинико-иммунологические факторы:

1. Вариант ЮИА (олигоартикулярный, полиартикулярный, системный, спондилоартрит);
2. Активность ЮИА (активный, неактивный);
3. Базисная терапия ЮИА (метотрексат, циклоспорин, преднизолон, адалимумаб);
4. Интервал между суставными проявлениями ЮИА и развитием увеита (годы);
5. Вариант течения увеита по анатомическому принципу: (передний, средний, панувеит);

6. Активность увеита, ассоциированного с ЮИА (ремиссия, обострение);

7. Течение увеита в зависимости от частоты рецидивов (редкорецидивирующее, часторецидивирующее и непрерывное);

8. Уровень ФНО- α в сыворотке крови;

9. Уровень ИНФ- γ в сыворотке крови;

10. Уровень ИЛ-17 в сыворотке крови;

11. Уровень ИЛ-10 в сыворотке крови

Таким образом, всего в дискриминантном анализе использовано 14 независимых переменных. Расчет методом дискриминантных функций значений диагностических коэффициентов позволил выделить 3 значимых для определения прогноза степени тяжести течения увеита на фоне ЮИА показателя. Нормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции представлены в таблице 33.

Таблица 33 - Нормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции представлены

№	Независимые переменные	Значение функции F	
		1	2
1	Течение увеита в зависимости от частоты рецидивов	0,792	-0,364
2	Вариант течения увеита по анатомическому принципу	0,840	0,757
3	Острые инфекционные заболевания	-0,850	0,285

Как видно из таблицы 33 наибольший вклад в тяжесть течения увеита, ассоциированного с ЮИА вносит вариант течения увеита по анатомическому принципу и частота рецидивов увеита. В меньшей степени частые острые инфекционные заболевания, следствием которых является изменение взаимосвязей регуляторных систем, влияющих на основные звенья патогенеза заболевания.

Для расчета прогноза тяжести течения увеита на фоне ЮИА нами были рассчитаны ненормированные коэффициенты канонической

дискриминантной функции и составлено дискриминационное уравнение. Ненормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции, входящие в состав уравнения, представлены в таблице 34.

Таблица 34 - Ненормированные коэффициенты канонической дискриминантной в прогнозе тяжести течения увеита.

х	Независимые переменные	Значение функции F	
		1	2
1	Течение увеита в зависимости от частоты рецидивов	1,167	-0,537
2	Вариант течения увеита по анатомическому принципу	2,611	2,351
3	Острые инфекционные заболевания	-1,939	0,650
4	Константа	-3,080	-2,104

На основании данных представленных в таблице, составлены уравнения. Уравнения для расчета функции в прогнозе степени тяжести течения увеита, ассоциированного с ЮИА:

$$F1 = - 3.080 + 1,167 x^1 + 2,611 x^2 - 1,939 x^3;$$

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

где x^1 - частота рецидивов увеита (1 – редкореецидивизирующее, 2 – часторецидивизирующее, 3 – непрерывное), x^2 - вариант течения увеита по локализации (1 – передний, 2 – средний, 3 – панувейт), x^3 - частота острых респираторных заболеваний (1 – до 4 раз в год, 2-более 4 раз в год).

Оценка меры правильного распределения на группы, полезность дискриминантных функций были оценены при помощи коэффициентов канонической корреляции. Данные представлены в таблице 35.

Таблица 35 - Коэффициенты канонической корреляции

Функции	Собственные значения	Объясненная дисперсия (%)	Кумулятивный %	Каноническая корреляция
1	0,950	81,7	81,4	0,698
2	0,213	18,3	100	0,419

Учитывая значения канонического коэффициента корреляции 1 – ой функции, можно сделать вывод о высокой связи между тяжестью течения увеита, ассоциированного с ЮИА, и значением 1 дискриминантной функции. Между значением 2 функции и тяжестью течения увеита выявлена связь меньшей силы.

Оценка значимости дискриминантных функций была проверена с помощью λ – статистики Уилкса. Данные приведены в таблице 36.

Таблица 36 - Оценка значимости дискриминантных функций

Проверка функций	Лямбда - Уилкса	Хи - квадрат	Ст. св.	Знач.
От 1 до 2	0,423	29,273	6	0,000
2	0,825	6,558	2	0,038

Как видно из таблицы дискриминантные функции статистически значимы, но большую достоверность имеет первая функция.

На основании значений дискриминантных функций была построена территориальная карта, где больные распределены в зависимости от тяжести течения увеита, ассоциированного с ЮИА: 1 – легкая степень, 2 – средняя, 3 – тяжелая степень.

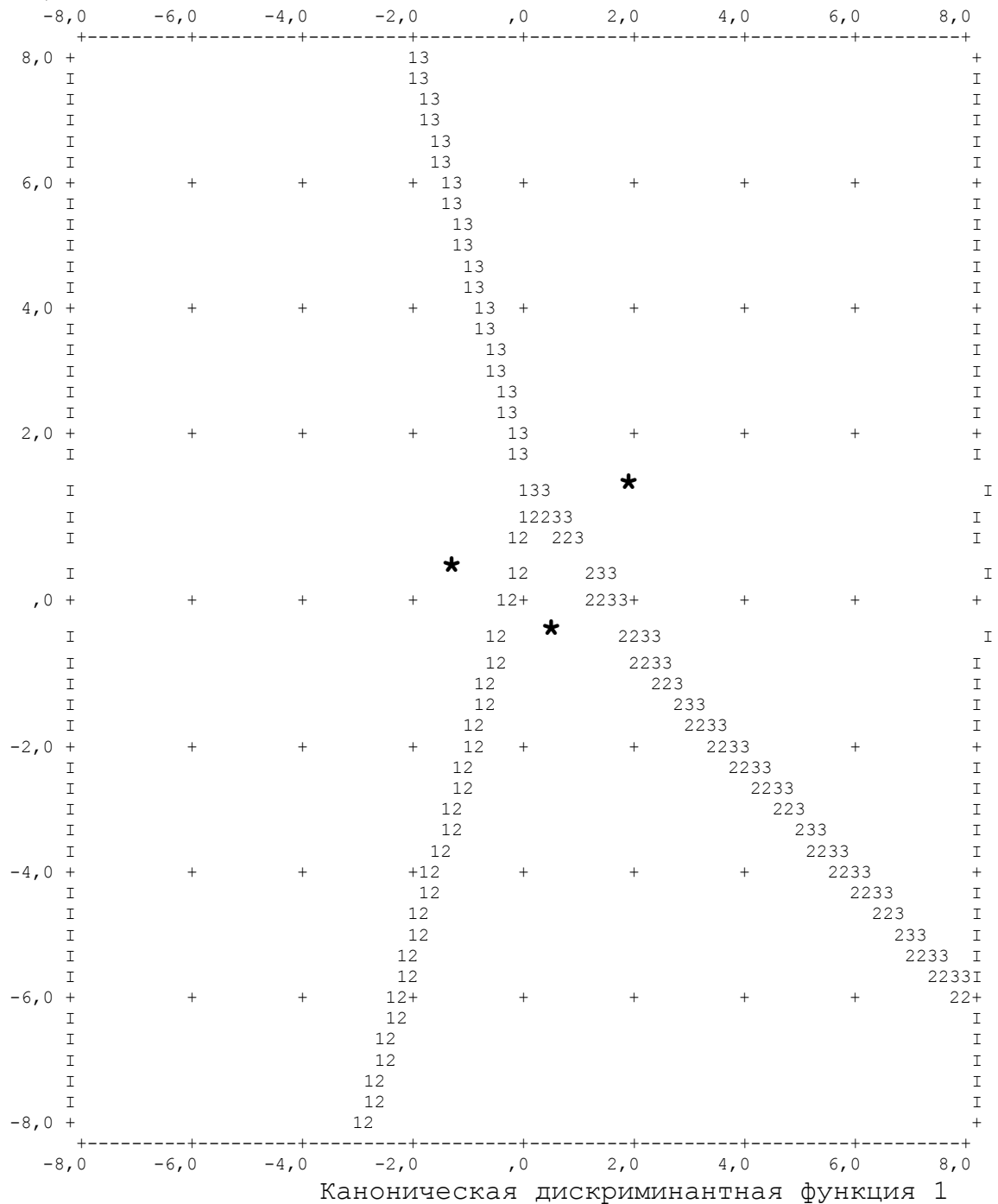
Суммарные значения функции, определяющие положение центроидов представлены в таблице 37.

Таблица 37 - 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

График распределения значения функции для прогноза тяжести течения увеита представлена на рисунке 27.

Территориальная карта
Канонический дискриминантный
Функция 2



Примечание:

Группа 1 – легкая степень тяжести увеита;

Группа 2 – средняя степень тяжести увеита;

Группа 3 – тяжелая степень тяжести увеита;

* – индикатор группового центраида

Рисунок 27. График распределения значения функции для прогноза
тяжести течения увеита

Точность классификации дискриминационного анализа в прогнозе
степени тяжести увеита, ассоциированного с ЮИА, составила 73,7%.

Наибольшую достоверность прогноз дает в отношении течения средней степени тяжести и тяжелого, менее достоверен прогноз для легкого течения увеита.

Таким образом, проведенный математический анализ позволил достоверно на основе клинических и иммунологических параметров выявить основные предикторы развития увеита на фоне ЮИА (ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-17, наличие IgG к ЦМВ), рассчитать вероятность развития воспаления увеального тракта у пациентов с ЮИА.

В результате проведенного дискриминантного анализа выявлены ключевые факторы, влияющие на тяжесть течения увеита, ассоциированного с ЮИА, составлено уравнение дискриминантной функции, которое позволяет прогнозировать тяжесть течения увеита.

Представленные в таблицах коэффициенты и итоговые значения функций имеют высокую практическую значимость в определении риска развития увеита на фоне ЮИА и в прогнозировании тяжести течения воспаления увеального тракта.

Глава 6

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема диагностики, определение факторов риска и прогноза течения увеита у пациентов с ЮИА остается актуальной на протяжении многих лет.

Увеит при ЮИА рассматривается как эстраартикулярное проявление системного заболевания. Частота его варьирует от 6 до 18% [148, 161], а по данным ряда авторов достигает 75% [34]. Увеит при ЮИА у детей характеризуется развитием осложнений, плохим функциональным результатом, а инвалидность по зрению развивается у 20 – 50% пациентов детского возраста [34, 35, 82, 98, 102, 104, 106, 124, 131, 150, 170].

Сложность диагностики увеита на фоне ЮИА у детей, связанная с часто малозаметным началом и отсутствием жалоб у ребенка, послужила стимулом для изучения предрасполагающих факторов развития воспаления увеального тракта на фоне ЮИА.

Среди многочисленных факторов особое внимание уделяется таким как, ранний дебют заболевания, женский пол, олигоартикулярный вариант ЮИА, короткий промежуток между дебютом ЮИА и началом увеита, а также серопозитивность по антинуклеарному фактору [12, 13, 34, 81, 99, 100, 101, 113, 114, 115, 125, 154, 157, 159, 167].

Высказываются мнения о наследственной предрасположенности к заболеванию, которая определяется наличием тех или иных антигенов гистосовместимости HLA, изучению которых в настоящее время придается большое значение [13, 124, 178].

Около 20 лет назад, когда тест на АНА стал рутинным исследованием, описали связь между увеитом и антинуклеарным статусом [142, 157]. Особое внимание уделяют сочетанию женского пола, раннего возраста и наличия АНА [88, 89, 110, 114, 124, 154].

Развитие увеита на фоне олигоартикулярного варианта ЮИА описано еще в 1957 году [1162]. По последним данным частота развития увеита на фоне олигоартрита может колебаться от 12% до 20,1% [110, 116].

Увеит наиболее часто возникает у детей с ранним дебютом системного заболевания (в возрасте 4 – 6 лет). В большинстве случаев (86 – 95%) развивается в первые 5 лет, однако существуют наблюдения, когда воспаление увеального тракта дебютировало через 20 лет с момента манифестации ЮИА [89]. У 5% – 25% пациентов увеит может предшествовать системному заболеванию [89, 125], что весьма затрудняет диагностику ревматоидного процесса.

В последние годы произошел значительный прогресс в изучении формирования иммунного ответа. Особую роль приобрели факторы регуляции иммунного ответа, в частности, взаимодействие про – и противовоспалительных цитокинов [11, 12, 13, 35, 47, 55, 57, 58, 59, 60].

Значительный прогресс достигнут в изучении Th-1 и Th-2 вариантов иммунного ответа [11, 12, 13, 57, 58, 59, 60, 107]. В 2003 году был открыт новый тип Т-хелперов - Th-17, продуцирующих ИЛ-17. В литературе представлены данные о влиянии концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови на развитие деструктивных изменений в суставах при ЮИА [61, 63, 127], выявлено повышение концентрации ИЛ-17А в слезной жидкости у взрослых пациентов с аутоиммунными увеитами [62, 160].

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.

Исходя из поставленной цели и задач исследования нами проведено сплошное ретроспективное и проспективное исследование за период с 2008 по 2014 год (7 лет). 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 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.

Учитывая, что в течение последнего десятилетия в основе лечения пациентов с ЮИА лежит концепция «Treat to target» («Лечение до достижения цели») всем детям при постановке диагноза ЮИА назначается ранняя активная агрессивная иммуносупрессивная терапия [41]. Пациенты, включенные в исследование, получали следующую базисную терапию: 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.

При офтальмологическом обследовании у 63 (98 глаз) (44,1%) пациентов выставлен диагноз увеита, из них 38 (60,3%) девочек и 25 (39,7%) мальчиков. Диагноз увеита выставлялся в соответствии с рекомендациями рабочей группы по стандартизации номенклатуры увеитов (SUN, 2005).

У 49 (38%) увеит дебютировал на фоне приема базисной терапии. Исключение составили - 7 пациентов увеит дебютировал до суставного синдрома и у 5 пациентов увеит протекал без суставного синдрома с предварительным диагнозом ЮИА, у 2 пациентов увеит дебютировал одновременно с суставным синдромом.

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. Таким образом, у большинства пациентов увеит дебютировал на фоне приема метотрексата, хотя по некоторым данным прием метотрексата снижает риск развития увеита у пациентов с ЮИА [44].

По нашим данным развитие увеита на фоне ЮИА чаще встречалось у девочек (60,3%), с олигоартикулярным вариантом ЮИА (46%), в возрастных группах 4 – 6 и 7 – 11 лет (20,6% и 23,8% соответственно) [16, 25, 28], что соответствует ранее опубликованным данным, как в России, так и за рубежом [12, 13, 34, 99, 110, 116, 154].

Одностороннее воспаление протекало у 28 (44,4%) пациентов, развитие увеита на обоих глазах отмечалось у 35 (55,6%) пациента, что согласовывается с данными литературы [8, 9, 34, 78, 132, 146].

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, 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 ($p < 0,05$) [16].

Одними из предикторов развития увеита на фоне ЮИА является частота острых респираторных заболеваний и активация хронической инфекции [47, 60]. Выявление серологических маркеров хронической и / или острой инфекции показало, что у пациентов с увеитом чаще обнаруживались IgG к ВПГ 1, 2 (65%), IgG к ЦМВ (61,9%).

Изучение клинических особенностей течения увеального воспаления показало, что у большинства детей (77,8%) увеит дебютировал после суставного синдрома (в среднем интервал составил $2,78 \pm 2,21$ года), у 11,1% увеит предшествовал поражению суставов (интервал $3,86 \pm 0,8$) и у 3,2% увеит дебютировал одновременно с суставным синдромом [16]. Увеит без суставного синдрома с предположительным диагнозом ЮИА, выставленным ревматологом, наблюдался у 5 (7,9%) мальчиков. Однако необходимо отметить, что при тщательном сборе анамнеза у 2 мальчиков до возникновения увеита отмечались кратковременные боли в суставах, которые были расценены, как артралгии и им не уделялось должного внимания.

Согласно данным, полученным в результате исследования, у 10 (16%) пациентов поражение увеального тракта дебютировало остро с появления жалоб (со слов родителей) на боли в глазу, светобоязнь, слезотечение, снижение зрения. Однако при дальнейшем наблюдении этих пациентов 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%). Таким образом, у пациентов с увеитом на фоне ЮИА преобладало хроническое течение воспаления увеального тракта.

Нами были проанализированы клинические параллели течения увеита и суставного синдрома у пациентов с ЮИА. В результате установлено, что течение увеита не зависело от течения суставного синдрома. Увеит почти в половине случаев (49,2%) случаев имел непрерывное течение, в то время как суставной синдром протекал непрерывно лишь в 12,1% случаев и в большинстве (56,9%) имел

рецидивирующее течение с обострениями 3 – 4 раза в год, взаимосвязь между частотой обострения воспаления увеального тракта и суставного синдрома нами не была установлена [67]. Следует учитывать, что дети получали базисную терапию, которая, очевидно, способствовала ремиссии суставного синдрома, в то время, как, эффективность лечения увеального воспаления была минимальной.

Мы оценили эффективность базисной терапии в отношении увеита в соответствии с частотой возникновения рецидивов. Эффективность терапии оценивалась не ранее чем через 6 месяцев с момента ее назначения. Редкореецидивирующее течение (обострение до 2 раз в год) на фоне применения метотрексата наблюдалось у 9 (14,3%) пациентов, при приеме циклоsporина у 1 (1,6%), преднизолона 2 (3,2%). Часторецидивирующее течение (частота обострений более 3 раз в год): метотрексат – 15 (24,2%), циклоsporин- 2 (3,2%), преднизолон – 2 (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 циклоsporина у 4 (6,4%), на фоне преднизолона у 2 (3,2%) пациентов. Статистически значимой разницы о влиянии базисной терапии на течение увеита на фоне ЮИА не выявлено ($p > 0,05$).

Редкореецидивирующее течение суставного синдрома (обострение 2 - 3 раза в год) на фоне применения метотрексата наблюдалось у 23 (36,5%) пациентов, при приеме циклоsporина у 6 (9,5%), преднизолона 1 (1,6%). Часторецидивирующее течение (частота обострений более 3 раз в год): метотрексат – 14 (22,2%), циклоsporин - 1 (1,6%), преднизолон – 4 (6,4%). Персистирующий воспалительный процесс без достижения клинической ремиссии или ее продолжительностью менее 1 месяца на фоне метотрексата наблюдался у 6 (9,5%) пациентов, на фоне преднизолона у 1 (1,6%) пациентов, при приеме циклоsporина непрерывное течение суставного синдрома не наблюдалось ($p < 0,05$).

По полученным нами данным, применяемая базисная терапия системного заболевания достоверно влияла на частоту рецидивов суставного синдрома ($p < 0,05$), в то время как, статистически значимой разницы влияния иммуносупрессивной терапии на течение воспаления увеального тракта не выявлено.

Нами была проведена оценка степени тяжести течения увеита в зависимости от базисной терапии: при приеме метотрексата увеит протекал как в легком, так в среднем и тяжелом варианте, что подтверждается литературными данными [153]. При приеме циклоспорина и преднизолона в основном отмечалась легкая степень тяжести увеита. Пациент без терапии имел легкое течение увеита.

Проведение корреляционного анализа не выявило взаимосвязи между активностью и тяжестью течения увеита и суставного синдрома, а также базисной терапией, что соответствует литературным данным [34, 60, 120].

Частота обострений увеита зависела от длительности течения воспаления. По нашим данным, чем длительнее протекал увеит, тем чаще воспалительный процесс имел непрерывное течение. Так, до 10 лет непрерывное течение увеита встречалось у 22,3%, тогда, как при течении воспалительного процесса более 10 лет у 26,9% пациентов.

Непрерывное течение воспаления увеального тракта привело к развитию осложнений, среди которых выявлены следующие: лентовидная дегенерация (82,5%), задние синехии (90,5%), осложненная катаракта (58,7%), вторичная глаукома (27%) и КМО (12,7%) [15, 20, 22]. Частота развития осложнений зависела от продолжительности течения увеита (большее количество осложнений зарегистрировано при течении увеита более 10 лет) [33, 34, 100, 101, 119].

По полученным нами данным спектр осложнений соответствовал данным литературы [13, 33, 34, 35, 90, 98, 116, 120], однако лидирующие позиции среди осложнений у наших пациентов занимают развитие задних

синехий и лентовидной дегенерации, а осложненная катаракта находится на третьем месте. По данным литературы среди осложнений первое место занимает осложненная катаракта (22% - 72%), на втором месте лентовидная дегенерация (13% – 66%) и третье место занимают задние синехии (21% - 63%). Развитие вторичной глаукомы и КМО как у наших пациентов, так и по данным литературы, встречалось значительно реже. [10, 34, 47, 70, 101, 129, 132, 143, 156, 161, 173].

Проведенный корреляционный анализ выявил прямую корреляционную связь в развитии лентовидной дегенерации с тяжестью увеита ($r = 0,429$), активностью 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, развившееся 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 воспаления увеального тракта привело к развитию слабовидения при течении увеита от 3 до 10 лет у 8,1% пациентов и у 34,6% при течении увеита более 10 лет. Абсолютная слепота и слабовидение 4 степени чаще является результатом, развившейся вторичной глаукомы и кистозного макулярного отека. Полная слепота на 1 глаз наблюдалась у 9 пациентов (14,2%), в равных долях в обеих группах [24]. В работах М. Р. Гусевой уровень слепоты и слабовидения у детей с увеитами может достигать 25%, а инвалидизация у

8% - 50% переболевших [9, 10]. Похожие результаты опубликованы и зарубежом [70, 82, 177].

Таким образом, особенности клинического течения увеита на фоне ЮИА у наших пациентов во многом соответствовали данным, представленным в литературе: воспаление увеального тракта чаще развивалось у девочек на фоне олигоартикулярного варианта ЮИА, протекало преимущественно в виде хронического переднего увеита, почти в половине случаев имело непрерывное течение, сопровождающееся развитием осложнений, взаимосвязь между активностью и тяжестью течения увеита и суставного синдрома, а также базисной терапией не выявлена [8, 9, 34, 47, 60, 70, 100, 129, 161].

С другой стороны, в ревматологии олигоартикулярный вариант ЮИА встречается более чем у половины пациентов [49, 86]. Согласно данным Российского регистра больных артритом (ОРЕЛ) соотношение женского и мужского пола составляет 5:1 [49]. В связи с этим, мы предположили, что развитие увеита у пациентов с ЮИА, получающих базисную терапию, может быть связано с ходом иммунологических реакций, а также различным ответом на базисную терапию суставного синдрома и увеита.

С целью определения роли иммуноопосредованных механизмов в развитии увеита, ассоциированного с ЮИА, у 71 пациента были изучены показатели цитокинового статуса в сыворотке крови. Пациенты были разделены на группы: первую группу составили 38 пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, вторую группу 33 пациента с ЮИА без увеита. Все пациенты первых двух групп получали базисную терапию системного заболевания. Контрольную группу составили 35 детей у которых на момент обследования не было зарегистрировано острых и ревматических заболеваний. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту и полу. Для изучения цитокинового профиля исследовали содержание цитокинов

в сыворотке крови селективно продуцируемых Th-1 (ФНО- α , ИНФ- γ), Th-17 (ИЛ-17) и Th-2 (ИЛ-10).

Анализ полученных результатов позволил установить некоторые особенности выработки цитокинов в изучаемых группах. Было выявлено при сравнении показателей уровня цитокинов в сыворотке крови пациентов статистически достоверное повышение показателей ФНО- α , ИЛ-17, ИЛ-10 у пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, по сравнению с группой пациентов с ЮИА без увеита и контрольной группой [23, 26, 27, 52]. Чувствительность диагностических тестов составила для ФНО- α - 81,6%; для ИЛ-17 - 76,3% и для ИЛ-10 - 86,8%. Уровень ФНО- α был выше в 1,2 раза, ИЛ-17 в 1,1 раза, ИЛ-10 в 1,8 раза, в группе пациентов с увеитом на фоне ЮИА по сравнению с группой пациентов с ЮИА без увеита. Изменение уровня этих цитокинов не зависело от варианта ЮИА. Увеличение концентрации ФНО- α и ИЛ-17 на фоне базисной терапии ЮИА в сыворотке крови может свидетельствовать об их ключевой роли в развитии как суставного синдрома при ЮИА, так и воспаления сосудистой оболочки глаза при ЮИА.

Полученные данные, связанные с повышением концентрации ФНО- α , соответствуют ранее опубликованным исследованиям. Принято считать, что при ЮИА преобладает Th-1 тип иммунного ответа, продуктом секреции которого является ФНО- α . В работах О.С. Слеповой доказано, что повышение уровня ФНО- α в сыворотке крови и слезной жидкости имеет прямую взаимосвязь с активацией иммунной системы при увеитах различной этиологии [57, 58, 59]. В работах Е.А. Дроздовой описано повышение концентрации провоспалительного и проапоптогенного цитокина ФНО- α в сыворотке крови, уровень которого превышал контрольный в 10 раз при увеите на фоне ЮИА [12, 13]. Ведущее значение этого цитокина в развитии увеитов и других

аутоиммунных системных заболеваний описано и в работах других авторов [11, 12, 13, 35, 40, 41, 58, 59, 155].

В нашей работе выявлено статистически значимое повышение количества ИЛ-17 в сыворотке крови при увеите, превышающее показатели у детей с ремиссией суставного синдрома. Это может свидетельствовать о продолжающейся активации Th-17 лимфоцитов и указывать на активность системного воспалительного процесса. Работая в составе цитокиновой сети, ИЛ-17 способен индуцировать синтез различных медиаторов воспаления (в том числе ФНО- α), способствуя развитию аутоиммунного воспаления [3, 15, 123, 127, 160].

Уровень ИНФ- γ в группе пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, оказался достоверно ниже, чем в группе пациентов с ЮИА без увеита в 1,2 раза. Чувствительность определения ИНФ- γ составила 85,0%. Отмечается более низкая концентрация провоспалительного цитокина ИНФ- γ у пациентов с олигоартикулярным вариантом ЮИА ($p=0,038$). Уменьшение концентрации ИНФ- γ в сыворотке крови пациентов с увеитом в сравнении с группой пациентов с ЮИА возможно обусловлено более тяжелым течением иммуноопосредованного воспаления в сосудистой оболочке глаза в сравнении с суставным синдромом, что повлекло за собой увеличение выработки противовоспалительного цитокина ИЛ-10, угнетающего продукцию Т-лимфоцитами ИНФ- γ . Необходимо также учитывать, что все пациенты получали иммуносупрессивную терапию не менее 6 месяцев, что могло в большей степени повлиять на уровень ИНФ- γ . При этом важным диагностическим критерием в нашем исследовании можно считать дисбаланс в соотношении ИЛ-10/ИНФ- γ [52]. Полученные данные легли в основу патента на изобретение (заявка №2016109136 (014314) от 14.03.2016) «Способ прогнозирования развития увеита у пациентов с ЮИА». Данные, в литературе в отношении ИНФ- γ неоднозначны. О.С. Слепова рассматривает ИНФ- γ в качестве ключевого медиатора «иммунного» воспаления. В диссертационной работе Г.Х.

Зайнутдиновой, снижение уровня ИНФ- γ ниже 10 пг/мл при острых передних увеитах, связанных с ревматическими заболеваниями, считается неблагоприятным прогностическим признаком [30, 58].

Помимо провоспалительных цитокинов в реализации биологических эффектов важную роль играют также те медиаторы воспаления, которые при определенных условиях оказывают супрессивное влияние, в частности ИЛ-10, который относится к Th-2 профилю. В нашем исследовании мы провели сравнительный анализ детей, страдающих ЮИА, без признаков внутриглазного воспаления и с развернутой клиникой увеита, который позволил выявить достоверные различия в концентрации ИЛ-10. Уровень ИЛ-10 был достоверно выше у пациентов с увеитом на фоне ЮИА [27, 52]. По данным литературы ИЛ-10 проявляет неоднозначный эффект. Ряд авторов у пациентов с увеитами предполагают протективный эффект ИЛ-10, поскольку отмечен его более высокий уровень у пациентов с хорошими зрительными функциями в исходе заболевания [6, 140]. В то же время, в работах Е.И. Сидоренко и И.В. Колченовой (2014) выявлено повышение уровня ИЛ-10 при увеитах различной этиологии [55].

Концентрация ИЛ-10 и ИЛ-17 была достоверно выше при тяжелом течении воспаления увеального тракта ($p \leq 0,05$).

Учитывая, что суставной синдром у обследованных детей находился в неактивной стадии, мы предположили, что развитие воспаления сосудистого тракта глаза может быть обусловлено продолжением активации в крови провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-17, и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [163, 172].

Изменения в концентрации этих цитокинов могут являться предикторами развития увеита и маркерами активности воспаления сосудистой оболочки глаза [12, 13, 55, 57, 58, 59, 133, 134, 135, 155].

На основании корреляционного анализа выявлено большое число внутрисистемных и межсистемных взаимосвязей, что дает возможность

предположить ключевое значение в развитии и регуляции иммунного воспаления при увеите на фоне ЮИА клеточного звена иммунитета.

Нами 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 сыворотке крови пациентов с увеитом на фоне ЮИА. Выявлена прямая корреляционная зависимость между провоспалительным цитокином ФНО- α и противовоспалительным цитокином ИЛ-10 ($r = 0,586$, $p = 0,001$), провоспалительным цитокином ИЛ-17 и противовоспалительным цитокином ИЛ-10 ($r = 0,502$, $p = 0,001$). Это может быть связано с активацией основных клеток продукции этих цитокинов – Th-1, а также активацией Th-17 и Th-2 лимфоцитов, продуцирующих эти цитокины, концентрация которых в группе пациентов с увеитом на фоне ЮИА выше, чем в контрольной группе и группе пациентов с ЮИА без увеита. Таким образом, повышение концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- α ИЛ-17 и индуцирует повышенную выработку противовоспалительного цитокина ИЛ-10, тем самым поддерживая развития аутоиммунного воспаления с переходом в хронический процесс.

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;
- недифференцированный синдромом дисплазии соединительной ткани (есть, нет);

Модифицируемые:**I. Данные анамнеза:**

1. Аллергоанамнез (отягощен, не отягощен);
2. Кратность ОРВИ в течение года (до 4 раз в год, более 4 раза в год);

II. Клинико-иммунологические факторы:

1. Вариант ЮИА (олигоартикулярный, полиартикулярный, системный, спондилоартрит);
2. Активность ЮИА (активный, неактивный);
3. Базисная терапия ЮИА (метотрексат, циклоспорин, преднизолон, адалимумаб);
4. IgG к ВПГ 1, 2 типа в сыворотке крови (есть, нет);
5. IgG к ЦМВ в сыворотке крови (есть, нет);
6. Уровень ФНО- α в сыворотке крови (пг/мл);
7. Уровень ИНФ- γ в сыворотке крови (пг/мл);
8. Уровень ИЛ-17 в сыворотке крови (пг/мл);
9. Уровень ИЛ-10 в сыворотке крови (пг/мл);

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

Причем, наибольший вклад в развитие увеита на фоне ЮИА по нашим данным вносят уровень ИЛ-17 в сыворотке крови и наличие IgG к ЦМВ в сыворотке крови.

Итогом регрессионного анализа явилось составление уравнения логит-регрессии для расчета вероятности развития увеита у детей с ЮИА. На основании уравнения логит-регрессии для практического здравоохранения предложена программа расчета вероятности развития увеита на фоне ЮИА. Чувствительность логистического регрессионного анализа составила 86,8%, специфичность 84,8%, безошибочность 85,9%.

Конечной задачей нашего исследования являлась разработка модели прогноза течения увеита у детей с ЮИА. С помощью дискриминантного анализа выявлено, что наибольший вклад в тяжесть течения увеита, ассоциированного с ЮИА, вносит локализация воспаления увеального тракта по анатомическому принципу и частота рецидивов увеита. В меньшей степени частые острые респираторные заболевания, следствием которых является изменение взаимосвязей регуляторных систем, повышающих склонность к аутоантителообразованию. Итогом дискриминантного анализа явилось составление уравнения дискриминантной функции, которое позволяет прогнозировать тяжесть течения увеита. Правильность классификации дискриминационного анализа в прогнозе степени тяжести увеита, ассоциированного с ЮИА составила 73,7%.

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 слабовидению 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 персонифицированной программы наблюдения и лечения.

Список литературы

1. Акмаев, И.Г. Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса / И.Г. Акмаев, В.В. Гриневич. – Москва : Медицина, 2003. – 168 с.
2. Александрова, Е.Н. Инновационные технологии в лабораторной диагностике ревматических заболеваний / Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов // Науч.-практ. ревматология. – 2010. – №2. – С. 3-18.
3. Александрова, Е.Н. Роль Т-клеток в патогенезе ревматоидного артрита / Е.Н. Александрова, А.А. Новикова, Е.Л. Насонов // Науч.-практ. ревматология. – 2010. – №4.
4. Александрова, Е.Н. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом / Е.Н. Александрова, А.S. Avdeyeva, Г.В. Лукина [и др.] // Науч.-практ. ревматология. – 2012. – Т. 50, №1. – С. 14-21.
5. Баранов, А.А. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом, 2013 / А.А. Баранов, Е.И. Алексеева, Т.М. Базарова [и др.] // Вопр. современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, №1. – С. 1-15.
6. Греченко, В.В. Анализ баланса оппозитных цитокинов, ассоциированных с рецепторами врожденного иммунитета, у больных с острыми патологическими состояниями : автореф. дис. канд. мед. наук / В.В. Греченко. – Москва, 2011. – 24 с.
7. Гриневич, В.В. Нейроиммунные эндокринные взаимодействия в системе: гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников / В.В. Гриневич, О.В. Волкова, И.Г. Акмаев // Успехи современного естествознания. – 2003. – №5. – С. 57.
8. Гусева, И.А. Иммуногенетические и иммунологические маркеры раннего ревматоидного артрита (результаты первого этапа исследований по программе «Радикал») / И.А. Гусева, Н.В. Демидова, Е.Л. Лучихина [и др.] // Науч.-практ. ревматология. – 2008. – №1. – С. 5-16.

9. Гусева, М.Р. Клинико-эпидемиологические особенности увеитов у детей / М.Р. Гусева // Вестн. офтальмологии. – 2004. – Т. 120, №1. – С. 15-19.
10. Гусева, М.Р. Особенности течения увеитов у детей / М.Р. Гусева // Рос. детская офтальмология. – 2013. – №1. – С. 22-25.
11. Дроздова, Е.А. Роль цитокинов в иммунопатогенезе увеита, ассоциированного с ревматическими заболеваниями / Е.А. Дроздова, С.Н. Теплова // Цитокины и воспаление. – 2007. – №6 (1). – С. 15-19.
12. Дроздова, Е.А. Роль нарушения процессов регуляции иммунного ответа в патогенезе увеита, ассоциированного с ревматическими заболеваниями / Е.А. Дроздова, С.Н. Теплова // Вестн. офтальмологии. – 2008. – Т. 124, №3. – С. 23-26.
13. Дроздова, Е.А. Увеит при ревматических заболеваниях / Е.А. Дроздова, Л.Н. Тарасова, С.Н. Теплова. – Москва: Т / Т, 2010. – 160 с.
14. Дроздова, Е.А. Клинические варианты ревматических увеитов в детском возрасте / Е.А. Дроздова, Е.В. Ядыкина // Современные медицинские технологии в здравоохранении : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием, посвященной 85-летию Управления здравоохранения Администрации г. Челябинска. – Челябинск, 2012. – Вып. XI, Т. I. – С. 125-127.
15. Дроздова, Е.А. Анализ частоты развития и тяжести осложнений при ревматических увеитах / Е.А. Дроздова, Л.А. Патласова, Е.В. Ядыкина // Русский мед. журн. Клиническая офтальмология. – 2013. – № 1. – С. 2-4.
16. Дроздова, Е.А. Клинические особенности дебюта увеита при ювенильном идиопатическом артрите / Е.А. Дроздова, Е.В. Ядыкина // VI Российский общенациональный офтальмологический форум: сб. науч. тр. – Москва, 2013. – Т. 2. – С. 592-595.
17. 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.

18. 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.

19. Дроздова, Е.А. Результаты хирургического лечения осложненной увеальной катаракты у детей при ювенильном идиопатическом артрите / Е.А. Дроздова, Е.В. Ядыкина // XXI научно - практическая конференция офтальмологов по вопросам хирургического и консервативного лечения заболеваний органа зрения. сб. науч. ст. – Екатеринбург, 2013. – С. 21 – 23.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. Дроздова, Е.А. Отдаленные результаты течения увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом / Е.А. Дроздова, Е.В. Ядыкина // VII Российский общенациональный офтальмологический форум: сб. науч. тр. – Москва, 2014. – Т. 1. – С. 58-62.

25. Дроздова, Е.А. Предрасполагающие факторы риска развития увеита при ювенильном идиопатическом артрите / Е.А. Дроздова, Е.В. Ядыкина, Е.А. Ивановская // Мед. вестн. Башкортостана. – 2014. – Т. 9, №2. – С. 190-193.

26. Дроздова, Е.А. Значение интерлейкина-17 в развитии увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) / Е.А. Дроздова, Е.В. Ядыкина // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. – 2015. – №12 (187). – С. 64-67.

27. Дроздова, Е.А. Роль цитокинов в развитии увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом / Е.А. Дроздова, Е.В. Ядыкина // VIII Российский общенациональный офтальмологический форум : сб. науч. тр. – Москва, 2015. – Т. 2. – С. 544-547.

28. Дроздова, Е.А. Факторы риска развития увеита у детей на фоне ювенильного идиопатического артрита / Е.А. Дроздова, Е.В. Ядыкина // Рос. педиатрическая офтальмология. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 12-15.

29. Жолобова, Е.С. Роль наследственных (иммуногенетических) и средовых (инфекционных) факторов в развитии ювенильных артритов : дис. д-ра мед. наук / Е.С. Жолобова. – Москва, 2005. – 248 с.

30. Зайнутдинова, Г.Х. Иммуно-гормональные нарушения при острых передних увеитах. Значение для прогноза и терапии : автореф. дис. д-ра мед. наук / Г.Х. Зайнутдинова. – Уфа, 2012. – 46 с.

31. Ильина, Н.И. Воспаление и иммунитет в общеклинической практике. Общая концепция / Н.И. Ильина, Г.О. Гудима // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, №3. – С. 42-44.

32. 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.

33. Катаргина, Л.А. Эндогенные увеиты у детей раннего возраста. Клинико-функциональные и иммунологические особенности, профилактика и лечение осложнений : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.А. Катаргина. – Москва, 1992. – 39 с.

34. Катаргина, Л.А. Эндогенные увеиты у детей и подростков / Л.А. Катаргина, А.В. Хватова. – Москва : Медицина, 2000. – 319 с.

35. Катаргина, Л.А. Клинические вариации и иммунологические особенности ревматоидных увеитов у детей разного возраста / Л.А. Катаргина, А.В. Хватова, Г.И. Кричевская [и др.] // Вестн. офтальмологии. – 2001. – №1. – С. 30-33.

36. Катаргина, Л.А. Увеиты: патогенетическая и иммуносупрессивная терапия / Л.А. Катаргина, Л.Т. Архипова. – Тверь : Триада, 2004. – 100 с.

37. Катаргина, Л.А. Устранение слепоты вследствие эндогенных увеитов / Л.А. Катаргина, Н.Р. Гусева, О.В. Жукова // Материалы II Российского межрегионального симпозиума «Ликвидация устранимой слепоты. Всемирная инициатива ВОЗ. Ликвидация детской слепоты». – Самара, 2004. – С. 79-83.

38. Катаргина, Л.А. Состояние эндотелия роговицы при эндогенных увеитах у детей по данным конфокальной микроскопии / Л.А. Катаргина, Ю.П. Шестова, Е.В. Денисова // Практическая медицина. – 2012. – №4 (59). – С. 24-27.

39. Катаргина, Л.А. Сравнительный анализ анатомо – функциональных результатов экстракции постувеальных катаракт у детей / Л. А. Катаргина, Ю. П. Шестова, Е. В. Денисова // VI Российский общенациональный офтальмологический форум : Сб. науч. тр. науч.-практ. конф. с международным участием / под ред. В.В. Нероева. – Москва : Апрель, 2013. – Т. 2. – С. 618-624.

40. Катаргина, Л.А. Влияние анти-ФНО-терапии на показатели общего цитокинового статуса у детей с увеитами, ассоциированными с ревматическими заболеваниями / Л.А. Катаргина, О.С. Слепова, Е.В. Денисова [и др.] // Науч.-практ. ревматология. – 2014. – Т. 52, прил. 1. – С. 53-54.

41. Катаргина, Л.А. Влияние ингибиторов фактора некроза альфа на показатели общего цитокинового статуса у детей с неинфекционными увеитами / Л.А. Катаргина, О.С. Слепова, Е.В. Денисова [и др.] // Рос. офтальмологический журн. – 2014. – №7 (2). – С. 28-31.

42. Кельцев, В.А. Ювенильный идиопатический артрит / В.А. Кельцев. – Самара: ООО «ИПК «Содружество», 2005. – 214 с.

43. Кельцев, В.А. Взаимосвязь иммунной и эндокринной систем у детей и подростков, больных ювенильным идиопатическим артритом. / В.А. Кельцев, Л.И. Гребенкина, О.Н. Бухарева [и др.] // Вестн. СамГУ. – 2006. – №6/2 (46). – С. 58-64. – (Естественнонаучная серия).

44. Костик, М.М. Способна ли терапия метотрексатом предотвращать развитие увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом: результаты ретроспективного исследования / М.М. Костик, Е.В. Гайдар, М.Ф. Дубко [и др.] // Вопр. современной педиатрии. – 2015. – Т.14, № 4. – С. 477-482.

45. Лапин, С.В. Иммунологическая лабораторная диагностика ревматических заболеваний : пособие для врачей / С.В. Лапин, А.А. Тотолян. – Санкт-Петербург : Человек, 2006. – 128 с.

46. Лучихина, Е.Л. Ранняя диагностика РА: проблемы и решения / Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратаева // Российский мед. вестн. – 2007. – №4. – С. 21-25.

47. Любимова, Н.В. Влияние современной иммуносупрессивной терапии на течение воспалительного процесса и развитие осложнений при неинфекционных увеитах у детей : дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Любимова. – Москва, 2015. – 138 с.

48. Насонов, Е.И. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи / Е.И. Насонов // Науч.-практ. ревматология. – 2015. – Т.53, №4. – С. 421-433.

49. Насонов, Е.Н. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I) / Е.Н. Насонов, Д.Е. Каратеев, А.М. Сатыбалдиев [и др.] // Науч.-практ. ревматология. – 2015. – №5. – С. 472-484.

50. Новиков, А.А. Диагностическое значение антител к модифицированному циклическому виментину при раннем ревматоидном артрите / А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Д.Е. Каратеев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – №8. – С. 27-29.

51. Новиков, А.А. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита / А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, М.А. Диаптроптова [и др.] // Науч.-практ. ревматология. – 2010. – №2. – С. 71-83.

52. 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.

53. Салугина, О.С. Ревматические заболевания и поражения глаз у детей / О.С. Салугина, Л.А. Катаргина, А.В. Старикова // Науч.-практ. ревматология. – 2004. – №1. – С. 78-81.

54. Салугина, С.О. Нозологическая диагностика ювенильного артрита на разных этапах наблюдения / С.О. Салугина // Современная ревматология. – 2010. – №3. – С. 22-29.

55. Сидоренко, Е.И. Роль цитокинов в диагностике увеитов у детей / Е.И. Сидоренко, И.В. Колченкова // 2014. –

56. Симбирцев, А.С. Цитокины : классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – №3(2). – С. 16-22.

57. Слепова, О.С. Иммунодиагностика и обоснование иммунокорректирующей терапии при воспалительных заболеваниях глаз / О.С. Слепова // Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз. – Москва, 2001. – С. 242-244.

58. Слепова, О.С. Нарушение продукции и баланса цитокинов при воспалительных заболеваниях глаз / О.С. Слепова, Г.Н. Быковская, Л.А. Катаргина [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2002. – №2. – С. 59-61.

59. Слепова, О.С. Патогенетическая роль цитокинов при различных заболеваниях глаз как основа для прогнозирования и выработки тактики иммунокорректирующего лечения / О.С. Слепова // Рос. офтальмологический журн. – 2008. – №1 (3). – С. 4-6.

60. Старикова, А.В. Клинические и иммунологические критерии прогнозирования течения, исходов, и выбора лечебной тактики при увеитах, ассоциированных с поражением суставов у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Старикова. – Москва, 2003. – 25 с.

61. Тепикина, Е.Н. Значение ИЛ – 17 в диагностике и лечении различных вариантов ювенильного идиопатического артрита у детей и подростков : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Тепикина. – Самара, 2011. – 26 с.

62. Трунов, А.Н. Дисбаланс цитокинов в слезной жидкости у пациентов с аутоиммунными увеитами / А.Н. Трунов, Н.С. Арбеньева, А.Л.

Шваюк [и др.] // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. – 2013. – №4 (153). – С. 270-273.

63. Турцевич И. З. Значение Th-17 пути дифференцировки лимфоцитов в патогенезе ювенильного идиопатического артрита / И. З. Турцевич, Г. А. Новик, Н. М. Калинина // Лечащий врач: Журнал для профессионалов в медицине. – 2014. -№9. – С. 52-58.

64. Хаитов, Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы : учебное пособие / Р.М. Хаитов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 277 с.

65. Черненко, Ю.В. Современные методы ранней диагностики ювенильных артритов / Ю.В. Черненко, Н.Б. Захарова, А.А. Кузьмина [и др.] // Саратовский науч.-мед. журн. – 2013. – Т. 9, №2. – С. 308-313.

66. Шилова, Т.В. Ассоциация гаплотипов HLA I и II класса в развитии ювенильного идиопатического артрита у детей русской популяции Челябинской области : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Шилова. – Челябинск, 2013. – 18 с.

67. 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.

68. Ядыкина, Е.В. Значение ряда клиничко - иммунологических факторов в развитии увеита при ювенильном идиопатическом артрит у детей / Е.В. Ядыкина // Вестник Челябинского Государственного Университета. Образование и Здравоохранение. – 2015. - № 1 (3). – 75 – 79.

69. 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.

70. Abdwani, R. Challenges of childhood uveitis / R. Abdwani // SQU Med J. – 2009. – №9. – P. 247-256.

71. Abu El-Asrar, A.M. Cytokine profiles in aqueous humor of patients with different clinical entities of endogenous uveitis / A.M. Abu El-Asrar, S. Struyf, D. Kangave [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2011. – Vol. 139, №2. – P. 177-184.

72. Agarwal, H.S. Extra corporeal membrane oxygenation and plasmapheresis for pulmonary hemorrhage in microscopic polyangiitis / H.S. Agarwal, M.B. Taylor // *Pediatr Nephrol*. – 2005. – Vol. 20, №4. – P. 526-528.

73. Angeles-Han, S.T. Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) registry / S.T. Angeles-Han, C.F. Pelajo, L.B. Vogler [et al.] // *J. Rheumatol*. – 2013. – Vol. 40. – P. 2088-2096.

74. Angeles-Han, S.T. Updates on the risk markers and outcomes of severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / S.T. Angeles-Han, S. Yeh, L.B. Vogler // *Int J Clin Rheumatol*. – 2013. – Vol. 8, №1. – P. 1-20.

75. Angeles-Han, S.T. HLA Associations in a Cohort of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis With and Without Uveitis / S.T. Angeles-Han, C. McCracken, S. Yeh [et al.] // *IOVS*. – 2015. – Vol. 56, № 10. – P. 6043-6048.

76. Avcin, T. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis / T. Avcin, R. Cimaz, F. Falcini [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. – 2002. – Vol. 61, №7. – P. 608-611.

77. Banda, N.K. Alternative complement pathway activation is essential for inflammation and joint destruction in the passive transfer model of collagen-induced arthritis / N.K. Banda, J.M. Thurman, D. Kraus [et al.] // *J Immunol*. – 2006. – Vol. 177, №3. – P. 1904-1912.

78. BenEzra, D. Uveitis in children and adolescents / D. BenEzra, E. Cohen, G. Maftzir // *British Journal of Ophtalmology*. – 2005. – Vol. 89. – P. 444-448.

79. Bhattacharjee, P. Inflammatory responses to intraocularly injected interleukin 1 / P. Bhattacharjee, B. Henderson // *Curr. Eye. Res.* – 1987. – Vol. 6 – P. 929-931.

80. Bilginer, Y. Low cortisol levels in active juvenile idiopathic arthritis / Y. Bilginer, R. Topaloglu // *Clin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 29. – P. 309-314.

81. Bolt, I.B. Risk factors and long term outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in Switzerland / I.B. Bolt, E. Cannizzaro, R. Seger [et al.] // *J Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35. – P. 703-706.

82. Boros, C. Juvenile idiopathic arthritis / C. Boros, B. Whitehead // *Aust. Fam. Physician.* – 2010. – Vol. 39, №9. – P. 630-636.

83. Boyd, S.R. Immunopathology of the non infectious posterior and intermediate uveitides / S.R. Boyd, S. Young, S. Lightman // *Surv Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 46. – P. 209-233.

84. Brunner, J. Analysis of the classical, alternative, and mannose binding lectin pathway of the complement system in the pathogenesis of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis / J. Brunner, M. Prelog, M. Riedl [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2012. – Vol. 32, №6. – P. 1815-1818.

85. Cabral, D.A. Visual prognosis in children with chronic anterior uveitis and arthritis / D.A. Cabral, R.E. Petty, P.N. Malleon [et al.] // *J Rheumatol.* – 1994. – Vol. 21, №12. – P. 2370-2375.

86. Carvounis, P.E. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature / P.E. Carvounis, D.C. Herman, S. Cha [et al.] // *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 244. – P. 281-290.

87. Caspi, R.R. A look at autoimmunity and inflammation in the eye / R.R. Caspi // *J Clin Invest.* – 2010. – Vol. 120, №9. – P. 3073-3083.

88. Cassidy, J.T. Chronic Arthritis in Childhood / J.T. Cassidy, R.E. Petty // *Textbook of Pediatric Rheumatology.* – 5th ed. – Philadelphia: Elsevier Saunders Publ., 2005. – P. 206-260.

89. Cassidy, S. Ophthalmologic examination in children with juvenile rheumatoid arthritis / S. Cassidy, S. Kivlin, C. Lindsley [et al.] // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 117. – P. 1843-1845.

90. Chen C. S. Juvenile arthritis-associated uveitis: visual outcomes and prognosis / C. S. Chen, D. Robertson, M. E. Hammerton // *Ophthalmology*. – 2004. - Vol. 39. – P. 614–620.

91. Chia, A. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program / A. Chia, V. Lee, E.M. Graham [et al.] // *Am J Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 135. – P. 757-762.

92. Cole, T.S. Profiling risk factors for chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a new model for EHR-based research [Electronic resource] / T.S. Cole, J. Frankovich, S. Iyer [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2013. – Vol. 11, №1. – Mode of access : <http://www.ped-rheum.com/content/11/1/45> (дата обращения : 17.03.2016).

93. Cui, Y. Major role of T Cells in the generation of IL – 17 + uveitogenic T cells / Y. Cui, H. Shao, C. Lan [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2009. – Vol. 183, №1. – P. 560-567.

94. Dick, A.D. The role of tumour necrosis factor (TNF-alpha) in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) / A.D. Dick, J.V. Forrester, J. Liversidge [et al.] // *Prog Retin Eye Res*. – 2004. – Vol. 23, №6. – P. 617-637.

95. Donn, R.P. Absence of association between interleukin 1 alpha and oligoarticular juvenile chronic arthritis in UK patients / R.P. Donn, A.J. Farhan, J.H. Barrett [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 1999. – Vol. 38, №2. – P. 171-175.

96. Donn, R.P. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis. British Paediatric Rheumatology Study Group / R.P. Donn, J.H. Barrett, A. Farhan [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2001. – Vol. 44, №4. – P. 802-810.

97. 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 Ophthalmology». – 2015 – P. 50.

98. Durrani, O.M. Uveitis: a potentially blinding disease / O.M. Durrani, C.A. Meads, P.I. Murray // *Ophthalmologica*. – 2004. – Vol. 218. – P. 223-236.

99. Edelsten, C. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood / C. Edelsten, V. Lee, C.R. Bentley [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 86. – P. 51-56.

100. Edelsten, C. Epidemiology of visual loss in pediatric uveitis / C. Edelsten, M. Stanford, E. Graham // *XXXIX International Congress of ophthalmology*. – Sydney, 2003. – P. 138.

101. Edelsten, C. Visual loss associated with pediatric uveitis in English primary and referral centers / C. Edelsten, A. Reddy, M.R. Stanford [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 135. – P. 676-680.

102. Ellis, J.A. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis / J.A. Ellis, J.E. Munro, A.-L. Ponsonby // *Rheumatology*. – 2010. – № 49. – P. 411-425.

103. Fonollosa, A. Uveitis: a multidisciplinary approach / A. Fonollosa, A. Adan // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* – 2011. – Vol. 86, №12. – P. 393-394.

104. Foster, C.S. Secondary glaucoma in patients with juvenile rheumatoid arthritis / C.S. Foster, K. Havrilikova, S. Baltatzis [et al.] // *Acta. Ophthalmol. Scand.* – 2000. – Vol. 78, №5. – P. 576-578.

105. Foster, C.S. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management / C.S. Foster, S. Kothari, S.D. Anesi [et al.] // *Survey of ophthalmology*. – 2016. – Vol. 61, №1. – P. 1-17.

106. Foster, H. The eyes have it!' The need to improve awareness and access to early ophthalmological screening for juvenile idiopathic arthritis associated uveitis / H. Foster, A.V. Ramanan // *Rheumatology (Oxford)*. – 2009. – Vol. 48, № 4. – P. 330-331.

107.Foxman, E.F. Inflammatory mediators in uveitis: differential induction of cytokines and chemokines in Th1- versus Th2-mediated ocular inflammation / E.F. Foxman, M. Zhang, S.D. Hurst [et al.] // J. Immunol. – 2002. – Vol. 168, №5. – P. 2483-2492.

108.Gillian, B.E. Partial C4 deficiency in juvenile idiopathic arthritis patients / B.E. Gillian, A.E. Wolff, T.L. Moore // J Clin Rheumatol. – 2007. – Vol. 13. – P. 256-260.

109.Glass, D.N. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait / D.N. Glass, E.H. Giannini // Arthritis & Rheumatism. – 1999. – Vol. 42, №11. – P. 2261-2268.

110.Grassi, A. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease / A. Grassi, F. Corona, A. Casellato [et al.] // J. Rheumatol. – 2007. – Vol. 34. – P. 1139-1145.

111. Gregory, A.C. Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SITE Study / A.C. Gregory, J.H. Kempen, E. Daniel [et al.] // Ophthalmology. – 2013. – Vol. 120, №1. – P. 186-192.

112.Greiner, K. The role of cytokines for the diagnosis of uveitis / K. Greiner, R. Amer // Klin Monbl Augenheilkd. – 2008. – Vol. 225, № 6. – P. 564-569.

113.Hansen, A. B-cellymphoproliferation in chronic inflammatory rheumatic diseases / A. Hansen, P.E. Lipsky, T. Dorner // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. – 2007. – №3. – P. 561-570.

114.Hawkins, M.J. Managing juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / M.J. Hawkins, A.D. Dick, R.J.W. Lee [et al.] // Survey of ophthalmology. – 2016. – №2. – P. 197-210.

115.Heiligenhaus, A. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication / A. Heiligenhaus, A. Mingels, C. Heinz [et al.] // Eur. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 17, №15. – P. 743-748.

116.Heiligenhaus, A. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population. Based nation - nide study in Germany: suggested modification of the current guidelines / A. Heiligenhaus, M. Neiwerth, G. Ganser [et al.] // Rheumatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 1015-1019.

117.Heiligenhaus, A. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis / A. Heiligenhaus, H. Michels, C. Schumacher [et al.] // Rheumatol. Int. – 2012. – Vol. 32, №5. – P. 1121-1133.

118.Hofer, M.F. Evaluation of the ILAR classification for juvenile idiopathic arthritis: a meta – analysis / M.F. Hofer, T. Southwood // EULAR, 2002. – SAT0224.

119.Holland, G.N. Special considerations in the evaluation and management of uveitis in children. / G.N. Holland, E.R. Stiehm // Am J Ophthalmol. – 2003. – Vol. 135, № 6. – P. 867-878.

120.Holland, G.N. Chronic anterior uveitis in children: clinical characteristics and complications / G.N. Holland, C.S. Denove, F. Yu // Am J Ophthalmol. – 2009. – Vol. 147. – P. 667-678.

121.Hollenbach, J.A. Juvenile Idiopathic Arthritis and HLA Class I and Class II Interactions and Age-at-Onset Effects / J.A. Hollenbach, S.D. Thompson, T.L. Bugawan [et al.] // Arthritis & Rheumatism. – 2010. – Vol. 62, № 6. – P. 1781-1791.

122.Jabs, D.A. Standardization of Uveitis nomenclature (SUN) working group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop / D.A. Jabs, R.B. Nusenblatt, J.T. Rosenbaum // Am J Ophthalmol. – 2005. – Vol.140. – P. 509-516.

123.Jawad, S. Elevated serum levels of interleukin-17A in uveitis patients / S. Jawad, B. Liu, E. Agron [et al.] // Ocul Immunol Inflamm. – 2013. – Vol. 21, № 6. – P. 434-439.

124. Julian, K. Uveitis related to juvenile idiopathic arthritis: familial cases and possible genetic implication in the pathogenesis / K. Julian, C. Terrada, P. Quartier [et al.] // *Ocular Immunol. Inflamm.* – 2010. – Vol.18, №3. – P. 172-177.

125. Kalinina Ayuso, V. Male gender as a risk factor for complications in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis / V. Kalinina Ayuso, H.A. Ten Cate, P. van der Does [et al.] // *American Journal of Ophthalmology.* – 2010. – Vol.149, №6. – P. 994-999.

126. Kalinina Ayuso, V. Pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: the known and unknown / V. Kalinina Ayuso, N. Makhotkina, M. van Tent-Hoeve [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 59, №5. – P. 517-531.

127. Kang, S.Y. Measurement of inflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis / S.Y. Kang, M.H. Kim, W.I. Lee // *Korean J. Lab. Med.* – 2010. – Vol. 30, №6. – P. 301-306.

128. Kesen, M.R. Juvenile Idiopathic Arthritis – related uveitis / M.R. Kesen, V. Setlur, D.A. Goldstein // *Ophthalmol. Clin.* – 2008. – Vol.48, №3. – P. 21-38.

129. Kotaniemi, K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis. A prospective study / K. Kotaniemi, H. Kautiainen, A. Karma [et al.] // *Ophthalmology.* – 2001. – Vol. 108, №11. – P. 2071-2075.

130. Kotaniemi, K. Intraocular Lens Implantation in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis / K. Kotaniemi, H. Penttilä // *Ophthalmic Res.* – 2006. – Vol.38, №6. – P. 318-323.

131. Kump, L.I. Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center / L.I. Kump, R.A. Cervantes-Castaneda, S.N. Androudi [et al.] // *Ophthalmology.* – 2005. – Vol. 112, №7. – P. 1287-1292.

132. Kump, L.I. Visual outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / L.I. Kump, R.A. Castaneda, S.N. Androudi [et al.] // *Ophthalmology.* – 2006. – Vol. 113, №10. – P. 1874-1877.

133. Lacomba, M.S. Aqueous and serum interferon gamma, interleukin-2, IL-4, and IL-10 in patients with uveitis / M.S. Lacomba, C.M. Martin, R.R. Chamond [et al.] // Arch Ophthalmol. – 2000. – Vol. 118. – P. 768-772.

134. Lacomba, S.M. Aqueous humor and serum interleukin-6 in patients with uveitis / S.M. Lacomba, C.M. Martin, G. Galera [et al.] // Arch Soc Esp Oftalmol. – 2001. – Vol. 76. – P. 345-350.

135. Lacomba, S.M. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alfa in clinical uveitis / S.M. Lacomba, C.M. Martin, G. Galera [et al.] // Ophthalmic Res. – 2001. – Vol. 33. – P. 251-255.

136. Lee, D.H. The decreasing prevalence of uveitis associated with juvenile rheumatoid arthritis : do NSAIDs play a role? / D.H. Lee, U. Daud, J. Wipfl [et al.] // J Clin Rheumatol. – 2003. – Vol. 9. – P. 151-155.

137. Lin, P. The future of uveitis treatment / P. Lin, E.B. Suhler, J.T. Rosenbaum // Ophthalmology. – 2014. – Vol.121. – P. 365-376.

138. Majumder, P.D. Pediatric uveitis: An update / P.D. Majumder, J. Biswas // Oman J Ophthalmol. – 2013. – Vol. 6. – P. 140-150.

139. Moradi, A. The Role of Gender in Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis / A. Moradi, R.M. Amin, J.E. Thorne // Journal of Ophthalmology. – 2014. – Vol.2014. – 461078.

140. Murphy, C.C. Systemic CD4(+) T cell phenotype and activation status in intermediate uveitis / C.C. Murphy, L. Duncan, J.V. Forrester [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88. – P. 412-416.

141. Murray, K. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis – associated HLA alleles / K. Murray, M.B. Moroldo, P. Donnelly [et al.] // Arthritis and Rheumatism. – 1999. – Vol. 42, №9. – P. 1843-1853.

142. Nishara, R.M. Antinucleosome antibodies in juvenile chronic arthritis / R.M. Nishara, T. Skare, M.B. Silva [et al.] // Clinic Rheumatol. – 2009. – Vol. 28. – P. 1461-1463.

143. Nussenblatt, R.B. Risk Factors for Loss of Visual Acuity among Patients with Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis : The

Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study / R.B. Nussenblatt, J.T. Rosenbaum, E.B. Suhler [et al.] // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 120, № 1. – P. 186-192.

144. Ooi, K.G. Cytokines and chemokines in uveitis – is there a correlation with clinical phenotype? / K.G. Ooi, G. Galatowicz, V.L. Calder [et al.] // *Clinical Medicine and Research*. – 2006. – Vol. 4. – P. 294-309.

145. Parikh, J.G. Immunohistochemical study of chronic nongranulomatous anterior uveitis in juvenile idiopathic arthritis / J.G. Parikh, K.A. Tawansy, N.A. Rao // *Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 115, №10. – P. 1833-1836.

146. Paroli, M.P. Retinal complications of juvenile idiopathic arthritis-related uveitis: a microperimetry and optical coherence tomography study / M.P. Paroli, G. Spnucci, C. Fabiani [et al.] // *Ocular Immunology & Inflammation*. – 2010. – Vol.18, №1. – P. 54-59.

147. Petty, R.E. Revision at the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997 / R.E. Petty, T.R. Southwood, J. Baum [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 1991-1994.

148. Qian, Y. Juvenile idiopathic arthritis associated uveitis / Y. Qian, N.R. Acharya // *Curr. Opin Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 21, №6. – P. 468-472.

149. Ravelli, A. Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis / A. Ravelli, G.C. Varnier, S. Oliveira [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2011. – Vol. 63, № 1. – P. 267-275.

150. Ravelli, A. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease / A. Ravelli, E. Felici, S. Magni-Manzoni [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, №3. – P. 826-832.

151. Rusiecka-Ziolkowska, J. Profile of selected cytokines in various forms of uveitis / J. Rusiecka-Ziolkowska, A. Turno-Krecicka, A. Bialek-Szymanska [et al.] // *Klin Oczna*. – 2008. – Vol. 110. – P. 269-272.

152. Säilä, H. Uveitis in sibling pairs with juvenile idiopathic arthritis / H. Säilä, K. Kotaniemi, A. Savolainen [et al.] // *Rheumatology*. – 2001. – Vol. 40. – P. 221-224.

153. Sandfeld, L. Treatment of paediatric uveitis is complex and is based on subtype and severity of the condition / L. Sandfeld // *Paediatric ophthalmology*. – 2013. – Vol. 18, №11. – P. 10.

154. Sanjeevi, C.B. Polymorphism at NRAMP1 and D2S1471 loci associated with juvenile rheumatoid arthritis / C.B. Sanjeevi, E.N. Miller, P. Dabadhao [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 1397-1404.

155. Santos Lacomba, M. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor- α in clinical uveitis / M. Santos Lacomba, C. Marcos Martín, J.M. Gallardo Galera [et al.] // *Ophthalmic. Res.* – 2001. – Vol.33, №5. – P. 251-255.

156. Saurenmann, R.K. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis / R.K. Saurenmann, A.V. Levin, B.M. Feldman // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, № 2. – P. 647-657.

157. Saurenmann, R.K. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis / R.K. Saurenmann, A.V. Levin, B.M. Feldman [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2010. – Vol. 62, № 6. – P. 1824-1828.

158. Sen, E.S. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis / E.S. Sen, A.D. Dick, A.V. Ramanan // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2015. – Vol.11, №6. – P. 338-348.

159. Sim, K.T. Extended oligoarthritis and other risk factors for developing JIA – associated uveitis under ILAR classification and its implication for current screening guideline / K.T. Sim, H.E. Venning, S. Barrett [et al.] // *Ocular Immunology Inflammation*. – 2006. – Vol. 14. – P. 353-357.

160. Shayma S. Elevated serum levels of interleukin-17A in uveitis patients / S. Shayma, L. Bayoing, A. Elvira.[et al.] // *Ocular Immunology & Inflammation*. – 2013. – Vol. 21 №6. – P. 434-439.

161. Skarin, A. Stigmar Long – term follow – up of patients with uveitis associated with Juvenile Idiopathic Arthritis: A cohort study / A. Skarin, R. Elbrorh, E. Bengtsson-Stigmar // Ocular Immunology & Inflammation. – 2009. – Vol.17, №2. – P. 104-108.

162. Smiley, W.K. Ocular presentations of Still's disease and their treatment: iridocyclitis in Still's disease: its complications and treatment / W.K. Smiley, E. May, G.L. Bywaters // Ann. Rheum. Dis. – 1957. – Vol.16, №3. – P. 371-383.

163. Soheilian, M. Technology allows detection of target molecules and production of biologic agents for treatment of ocular inflammatory disorders / M. Soheilian // J Ophthalmic Vis Res. – 2015. – Vol. 10, №1. – P. 1-3.

164. Streilein, J.W. Ocular immune privilege: the eye takes a dim but practical view of immunity and inflammation / J.W. Streilein // J Leukoc Biol. – 2003. – Vol. 74, №2. – P. 179-185.

165. Sugita, S. Suppression of bystander T helper 1 cells by iris pigment epithelium-inducing regulatory T cells via negative costimulatory signals / S. Sugita, S. Horie, Y. Yamada [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2010. – Vol. 51, №5. – P. 2529-2536.

166. Takase, H. Cytokine profile in aqueous humor and sera of patients with infectious or noninfectious uveitis / H. Takase, Y. Futagami, T. Yoshida [et al.] // Investigative ophthalmology & visual science. – 2006. – Vol. 47, № 4. – P. 1557-1561.

167. Tappeiner, C. Temporal change in prevalence and complications of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: data from a cross-sectional analysis of a prospective nationwide study / C. Tappeiner, J. Klotsche, S. Schenck [et al.] // Clin Exp Rheumatol. – 2015. – Vol. 33, №6. – P. 936-944.

168. Thompson, W. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients / W. Thompson, J.H. Barret, R. Donn [et al.] // Rheumatology. – 2002. – № 41. – P. 1183-1189.

169. Thorne, J.E. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss / J.E. Thorne, F. Woreta, S. R. Kedhar [et al.] // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 143. – P. 840-846.

170. Thorne, J.E. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids / J.E. Thorne, F. Woreta, J.P. Dunn [et al.] // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 117, №7. – P. 1436-1441.

171. Torun, N. Serum cytokine receptor levels in noninfectious uveitis / N. Torun, J. Callizo, N. Orlic [et al.] // *Ophthalmic Res*. – 2005. – Vol. 37. – P. 112-116.

172. Van Kooij, B. Distinct cytokine and chemokine profiles in the aqueous of patients with uveitis and cystoid macular edema / B. Van Kooij, A. Rothova, G.T. Rijkers [et al.] // *Am J Ophthalmol*. – 2006. – Vol. 142. – P. 192-194.

173. Wolf, M.D. Prognostic factors in the uveitis of juvenile rheumatoid arthritis / M.D. Wolf, P.R. Lichter, C.G. Ragsdale // *Ophthalmology*. – 1987. – Vol. 94, № 10. – P. 1242-1248.

174. Woon, M.D. Kinetics cytokine production in experimental autoimmune anterior uveitis (EAAU) / M.D. Woon, H.J. Kaplan, N.S. Bora // *Curr Eye Res*. – 1998. – Vol. 17. – P. 955-961.

175. Woreta, F. Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis / F. Woreta, S.E. Thorne, D.A. Jobs [et al.] // *Am. S. Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 143. – P. 647-655.

176. Zak, M. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study / M. Zak, F.K. Pedersen // *Rheumatology (Oxford)*. – 2000. – Vol. 39, №2. – P. 198-204.

177. Zak, M. Ocular Complications and visual outcome in JIA: a 25 – years follow – up study / M. Zak, H. Fledelinis, P. Karup // *Acta Ophthalmologica*. – 2003. – Vol. 81, №3. – P. 211-215.

178. Zannin, M.E. Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis / M.E. Zannin, I. Buscain, F. Vittadello [et al.] // *Acta Ophtalmologica*. – 2012. – Vol. 90. – P. 91-95.

179. Zelazowska-Rutkowska, D. Concentration assessment of interleukin 8 in serum at children with uveitis / D. Zelazowska-Rutkowska, M. Mrugacz, J. Wysocka [et al.] // *Klin Oczna*. – 2010. – Vol. 112. – P. 301-303.

180. Zulian, F. Early predictors of severe course of uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis / F. Zulian, G. Martini, F. Falcini [et al.] // *J Rheumatol*. – 2002. – Vol. 29. – P. 2446-2453.