

8. Immunohistochemical nuclear staining for p53, PCNA and Ki-67 in different histologic variants of basal cell carcinoma / T. L. Barrett, K. J. Smith, J. J. Hodge [et al] // J. Am. Acad. Dermatol. — 1997. — V.37 — H.430–437.
9. Immunology and growth characteristics of ocular basal cell carcinoma / J. M. Rohbach, R. Stiemer, A. Mayer [et al] // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 2001. — V.239. — P.35–40.
10. Molecular biomarkers and site of first recurrence after radiotherapy for head and neck cancer / O. U. Ataman, S. M. Bentzen, G. D. Wilson [et al] // Eur. J. Cancer. — 2004. — V.40. — P.2734–2741.
11. P53 gene mutations in human epithelial skin cancers / J-P Moles, C. Moyret, B. Guillot [et al] // Oncogene. — 1993. — V.8. — P.583–588.
12. P53 mutations and chromosome instability in basal cell carcinomas developed at an early or late stage / M. D'Errico, A. S. Calcagnile, R. Corona [et al] // Cancer. Res. — 1997. — V.57. — P.747–752.

Поступила 03.04.2012

Рецензент д.м.н., профессор В. В. Вит



УДК :617.711–036–07:616.72–002.77

УВЕИТ ПРИ АРТРИТАХ

К. П. Павлюченко, проф., **А. К. Павлюченко**, к. мед. н.,

О. В. Синяченко, член-корр. НАМН Украины, проф.

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Увеїт розвивається на різних етапах у 32 % від числа хворих на реактивний хламідійний артрит, у 31 % на ювенільний ревматоїдний артрит, у 27 % на анкілозуючий спондилоартрит, у 20 % на псоріатичний артрит і у 14 % на ревматоїдний, причому тяжкість перебігу такої офтальмопатії, її поширеність й клінічний варіант залежать від нозологічної форми хронічних артритів, статі хворих, ступеня активності патологічного процесу, кістково-деструктивних змін з боку суглобів, темпів прогресування та екстраартикулярних ознак хвороби, що доводить спільність патогенетичних механізмів очної й артикулярної патології, дозволяє виділити прогностичні критерії.

Ключевые слова: увеит, артриты.

Ключові слова: увеїти, артрит.

Введение. Увеит относится к частым экстраартикулярным проявлениям серонегативных по ревматоидному фактору воспалительных болезней периферических суставов и позвоночника [4], в частности, анкилозирующего спондилоартрита (АС) [9, 12], псоріатического артрита (ПА) [16, 17], хламидийного реактивного артрита (РеА) [13, 19] и ювенільного ревматоидного артрита (ЮРА) [3, 15]. Считается, что увеит при таких болезнях опорно-двигательного аппарата развивается преимущественно у пациентов, являющихся носителями HLA-B*2704 [5]. Сравнительно редко увеит осложняет течение ревматоидного артрита (РА) [8] и в этих случаях обычно прямо коррелирует с развитием других экстраартикулярных признаков заболевания [11] у серопозитивных по ревматоидному фактору и HLA-DR4-позитивных больных [6]. Отметим, что увеит при РА, начавшемся в детском возрасте, чаще сопровождается повышением внутриглазного давления [10]. Высказывается мнение, что у больных РА поражение глаз в основном обусловлено формированием не увеитов, а кератитов вследствие возникновения латентно протекающего сухого синдрома Шегрена [14].

Развитие увеита при хронических воспалительных заболеваниях суставов существенно ухудшает качество жизни таких больных [18]. Было установлено, что 86 % больных ювенільным РА в течение трех лет после дебюта заболевания переносят увеит, зачастую вызывающий необратимую слепоту [2]. В случаях наследственно ассоциированного («семейного») АС увеит встречается чаще, чем у остальных пациентов (сказанное в первую очередь касается женщин), причем, имеют место гендерные особенности течения данной офтальмопатологии [1]. Установлено, что возникновение увеита у больных АС нередко ассоциируется с наличием энтезопатий [7], миозита и антител к протеогликанам суставного хряща в сыворотке крови [12].

В настоящее время не выяснен характер течения увеитов при отдельных артритах, связь тяжести данной офтальмопатологии с клиническими, лабораторными, рентгенологическими, сонографическими и денситометрическими признаками РА, ЮРА, РеА, ПА и АС. Это стало целью и задачами данного исследования.

© К. П. Павлюченко, А. К. Павлюченко, О. В. Синяченко, 2012

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Под наблюдением находились 448 больных, страдающих хроническими воспалительными болезнями суставов, среди которых было 133 человека с РА (25 мужчин и 98 женщин в возрасте $(46 \pm 11,8)$ лет, 61 ребенок с ЮРА (22 мальчика и 39 девочек в возрасте $(10 \pm 3,5)$ лет, 99 пациентов с РеА (52 мужчины и 47 женщин в возрасте $(32 \pm 10,4)$ лет, 76 — с ПА (31 мужчина и 45 женщин в возрасте $(42 \pm 9,5)$ лет и 79 — с АС (75 мужчин и 4 женщины в возрасте $(38 \pm 11,4)$ лет. Длительность заболевания в перечисленных группах соответственно составляла $(10 \pm 7,7)$ лет, $(5 \pm 2,5)$ лет, $(4 \pm 4,7)$ лет, $(12 \pm 9,0)$ лет, $(11 \pm 7,4)$ лет. Полиартрит констатирован соответственно в 99 %, 80 %, 75 %, 70 % и 53 % наблюдений, высокая степень активности патологического процесса — в 30 %, 28 %, 26 %, 20 %, 28 %. III-IV рентгенологические стадии РА, ЮРА и ПА диагностированы в 44 %, 33 % и 20 % случаев.

Среди обследованных пациентов с РА 72 % имели серопозитивный вариант болезни (показатели ревматоидного фактора составили $(12 \pm 20,9)$ МЕ/мл, а 35 % — экстра-артикулярные признаки, в группе ЮРА — соответственно 7 % и 82 %. Хламидии из урогениталий больных РеА выявлены в 90 % наблюдений, среди которых гальпровиальная инфекция сочеталась с трихомонадной в 7 % случаев, а с наличием гарднерелл — в 9 %. У 81 % от числа больных с РеА обнаружены высокие показатели в сыворотке крови противохламидийных антител. У 62 % пациентов с ПА диагностирована вульгарная форма псориаза, у 32 % — инфильтративно-бляшечная, у 7 % — экссудативная.

Пациентам выполняли рентгенологическое (аппарат «Multix-Compact-Siemens», Германия) и ультразвуковое (аппарат «Envisor-Philips», Голландия) исследование периферических суставов, крестцовоподвздошных сочленений и позвоночника, а также выполняли двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости (аппарат «QDR-4500-Delphi-Hologic», США). Используя биохимические анализаторы «BS-200» (Китай) и «Olympus-AU-640» (Япония), в сыворотке крови изучали уровни ревматоидного фактора, С-реактивного протеина, фибриногена, фибронектина, β_2 -микроглобулина, иммуноглобулинов G и M, циркулирующих иммунных комплексов. С помощью ротационного вискозиметра «Low-Shear-30» (Швейцария) исследовали объемную вязкость сыворотки крови. Межфазную активность, вязкоэластичность, релаксацию, поверхностную вязкость и упругость определяли с использованием компьютерных аппаратов «MPT2-Lauda» (Германия), «ADSA-Toronto» (Германия-Канада) и «PAT2-Sinterface» (Германия).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения (M), их стандартные отклонения (SD), коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента (t), Уилкоксона-Рео (WR), Макнемара-Фишера (χ^2) и достоверность статистических показателей (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Увеит диагностирован на разных этапах развития заболеваний в 32 % от числа больных РеА, 31 % — ЮРА, 27 % — АС, 20 % — ПА, 14 % — РА, соответственно двусторонний — в 72 %, 84 %, 52 %, 67 % и 74 %

наблюдений. Можно сделать заключение, что при ЮРА в большей степени свойственно поражение обоих глаз, а при АС — одного ($\chi^2=4,62$, $p=0,032$). У 47 % пациентов с РА увеит диагностирован либо в дебюте, либо в течение первого года от начала заболевания, при ПА — в 60 %, при АС — в 62 %, при ЮРА — в 74 %, при РеА — в 91 % случаев.

Как свидетельствует однофакторный дисперсионный анализ, нозологическая форма артрита оказывает влияние на распространенность увеита ($D=3,77$, $p=0,048$), но не на его тяжесть ($D=0,37$, $p=0,691$), клинический вариант ($D=1,47$, $p=0,226$) и форму течения ($D=2,08$, $p=0,152$). У 45,3 % больных имеет место минимальная тяжесть течения увеита, у 33,0 % — умеренная, у 21,7 % — высокая. Средняя степень тяжести такой офтальмопатологии ($M \pm SD$ баллов) при разных артритах мало отличается между собой, составляя в группе ПА $1,67 \pm 0,817$, РА — $1,68 \pm 0,820$; ЮРА — $1,74 \pm 0,806$; РеА — $1,78 \pm 0,706$; АС — $1,91 \pm 0,889$.

Передний увеит имел место в 61,3 % случаев артритов, задний — в 8,5 %, периферический — в 20,8 %, панuveит — в 9,4 %. Необходимо отметить, что задний увеит и панuveит при АС не встречались, но в этой группе преобладал передний вариант увеита (85,7 %). Острая и интермиттирующая формы увеита наблюдались соответственно у 45,3 % и 54,7 % пациентов с воспалительными болезнями суставов: у 31,6 % и 68,4 % — с РА, у 42,1 % и 57,9 % — с ЮРА, у 46,9 % и 53,1 % — с РеА, у 53,3 % и 46,7 % — с ПА, у 52,4 % и 47,6 % — с АС.

По данным многофакторного дисперсионного анализа, пол больных оказывает достоверное влияние на интегральные проявления увеита у больных ЮРА ($WR=5,12$, $p=0,009$) и АС ($WR=10,45$, $p<0,001$), степень активности патологического процесса — при ПА ($WR=2,85$, $p=0,043$) и АС ($WR=4,11$, $p=0,002$), рентгенологическая стадия заболевания — при РА ($WR=3,14$, $p=0,005$), наследственная предрасположенность к псориазу — при ПА ($WR=4,59$, $p=0,023$). Необходимо подчеркнуть, что в случаях отягощенной по псориазу наследственности регистрировались только задний и периферический варианты увеита. Однофакторный дисперсионный и корреляционный анализ демонстрируют прямое влияние степени активности болезни на распространенность увеита в группах больных ПА ($D=7,74$, $p=0,016$; $r=+0,611$, $p=0,015$) и АС ($D=25,59$, $p<0,001$; $r=+0,758$, $p<0,001$).

При РА на тяжесть течения увеита влияют длительность заболевания ($D=7,12$, $p=0,003$), возраст пациентов в дебюте артрита ($D=3,88$, $p=0,031$) и степень костно-деструктивных изменений в суставах ($D=4,51$, $p=0,019$), на что указывает выполненный статистический анализ ANOVA. Выраженность увеита у больных ЮРА определяется зависимостью от индекса прогрессирования суставного синдрома

($D=3,43$, $p=0,046$) на фоне связей варианта и формы офтальмопатологии соответственно с полом пациентов ($D=9,21$, $p=0,001$) и продолжительностью болезни ($D=4,39$, $p=0,048$). У всех мальчиков с ЮРА диагностирован передний увеит, что по сравнению с девочками в 6 раз чаще ($\chi^2=12,31$, $p<0,001$). Нужно отметить, что индекс прогрессирования артрита как частное от деления квадрата рентгенологической стадии на длительность болезни, мало влияет на степень тяжести и распространенность увеита при РА, РеА, ПА и АС.

По данным однофакторного дисперсионного анализа, в группе РА на выраженность увеита достоверное воздействие оказывает наличие у больных тендовагинитов ($D=4,03$, $p=0,038$), на клинический вариант увеитов — поражение верхнечелюстных суставов ($D=4,29$, $p=0,023$) и крестцово-подвздошных сочленений ($D=4,47$, $p=0,020$), на распространенность воспаления сосудистой оболочки глаза — суставной индекс Ричи ($D=6,06$, $p=0,025$), отражающий тяжесть артрита. Если при двустороннем увеите параметры индекса Ричи составляют ($32,7 \pm 17,59$) баллов, то при одностороннем — на 72 % больше — ($56,2 \pm 20,45$) баллов; $t=2,46$ ($p=0,025$). Полученные результаты представляются неожиданными, поскольку оказалось, что большая тяжесть артикулярного синдрома обладает неким защитным механизмом в отношении двустороннего поражения глаз. Следует подчеркнуть, что во всех случаях вовлечения в процесс верхнечелюстных сочленений формируется периферический вариант увеита, а при сакроилеите — задний.

Тяжесть увеита при ЮРА ассоциируется с воспалением пястнофаланговых ($D=3,92$, $p=0,041$), голеностопных ($D=5,08$, $p=0,020$) и крестцово-подвздошных ($D=4,78$, $p=0,024$) суставов, вариант глазной патологии — с артритом плечевых сочленений ($D=6,58$, $p=0,005$), форма увеита — с поражением верхнечелюстных суставов ($D=4,19$, $p=0,047$). С артритом пястнофаланговых суставов прямо коррелирует тяжесть увеита ($r=+0,505$, $p=0,027$), а задний увеит и панувеит наблюдаются только у больных без поражения голеностопных суставов.

В случаях РеА констатируется дисперсионное влияние суставного индекса Ричи на форму увеита ($D=8,01$, $p=0,009$). Отметим, что при острой форме индекс Ричи составил ($57,6 \pm 39,19$) баллов, тогда как при обострении интермиттирующей — на 85 % больше — ($106,6 \pm 44,99$) баллов; $t=2,60$ ($p=0,018$). У пациентов, страдающих ПА, на тяжесть воспаления сосудистой оболочки глаза влияют артриты проксимальных межфаланговых суставов стоп и тазобедренных сочленений, причем с первыми из них зарегистрирована прямая корреляционная связь. В этой связи, выраженный артрит перечисленных суставов при ПА можно считать негативным фактором в отношении прогноза увеита.

Для АС характерно влияние на тяжесть увеита воспаления плечевых суставов ($D=4,93$, $p=0,020$), на клинический вариант увеита — лучезапястных ($D=3,86$, $p=0,040$), локтевых ($D=7,03$, $p=0,006$) и крестцово-подвздошных ($D=3,62$, $p=0,048$), на распространенность — голеностопных суставов ($D=4,52$, $p=0,047$). Артрит лучезапястных и локтевых сочленений при АС является предиктором периферического варианта увеита, крестцово-подвздошных — всегда переднего.

Степень тяжести переднего увеита и панувеита у больных РА зависит от наличия у больных дигитального артериита ($D=4,47$, $p=0,012$) и уровня в крови циркулирующих иммунных комплексов ($D=6,10$, $p=0,011$); $r=+0,656$, $p=0,002$). Выраженность увеита при ЮРА тесно связана со значительным субхондральным артикулярным склерозом ($D=4,40$, $p=0,030$) и концентрации в крови фибриногена ($D=6,30$, $p=0,010$; $r=+0,781$, $p<0,001$), при РеА — с низким модулем вязкоэластичности сыворотки крови ($D=3,60$, $p=0,040$; $r=-0,349$, $p=0,046$); при ПА — с анкилозированием периферических суставов ($D=4,39$, $p=0,037$) и крупным остеоклестозом ($D=4,43$, $p=0,048$), а также с гипер-G-иммуноглобулинемией ($D=11,41$, $p=0,002$; $r=+0,768$, $p<0,001$); при АС — с наличием остеоузур ($D=3,29$, $p=0,046$).

Таким образом, продемонстрирована общность связей в патогенетических проявлениях увеита при всех воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата с характером костно-деструктивной суставной патологии. На основании дисперсионного и корреляционного анализа установлены негативные факторы в отношении прогноза увеита, имеющие практическую значимость: 1) в этой связи отрицательным критерием при РА считается уровень в крови циркулирующих иммунных комплексов более 140 г/л ($>M+SD$ больных); 2) при ЮРА — показателей фибриногена больше 7 г/л; 3) при ПА — иммуноглобулина-G более 20 г/л; 4) при РеА — модуля вязкоэластичности менее 20 мН/м ($<M-SD$ больных).

ВЫВОДЫ

1. Увеит диагностирован на разных этапах развития воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата в 32 % от числа больных РеА, в 31 % ЮРА, в 27 % АС, в 20 % ПА, в 14 % РА.

2. Тяжесть течения такой офтальмопатологии, ее распространенность и клинический вариант (передний, задний, периферический, панувеит) зависят от нозологической формы хронических артритов, пола больных, степени активности патологического процесса, костно-деструктивных изменений со стороны суставов, темпов прогрессирования и экстраартикулярных признаков болезни,

что доказывает общность патогенетических особенностей глазной и артикулярной патологии.

3. Выделенные лабораторные критерии позволят в будущем прогнозировать развитие увеита при артритах, определять оптимальную медицинскую технологию патогенетического лечения больных, надежно контролировать ход терапевтических мероприятий при суставной и глазной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Almodovar R.** Phenotypic differences between familial versus sporadic ankylosing spondylitis: a cross-sectional Spanish registry of spondyloarthropathies / R. Almodovar, P. Font, P. Zarco-Montejo, E. Collantes // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 29, N 5. — P. 822–827.
2. **Anesi S. D.** The importance of recognizing juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and preventing blindness from it / S. D. Anesi, C. S. Foster // *Arthritis Care Res.* — 2012. — Vol. 9, N 1. — P. 1009–1012.
3. **Angeles-Han S.** Prevention and management of cataracts in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / S. Angeles-Han, S. Yeh // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2012. — Vol. 14, N 2. — P. 142–149.
4. **Canoun-Poitaine F.** Prevalence and factors associated with uveitis in spondyloarthropathies patients in France: Results from the EXTRA observational survey / F. Canoun-Poitaine, F. Kemta Lekpa, V. Farrenq, V. Boissinot // *Arthritis Care Res.* — 2012. — Vol. 19, N 1. — P. 1002–1005.
5. **Chavan H.** Correlation of HLA B27 subtypes with clinical features of ankylosing spondylitis / H. Chavan, R. Samant, A. Deshpande, R. Mankeshwar // *Int. J. Rheum. Dis.* — 2011. — Vol. 14, N 4. — P. 369–374.
6. **Cojocaru M.** Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis / M. Cojocaru, I. M. Cojocaru, I. Silosi, C. D. Vrabie // *Maedica.* — 2010. — Vol. 5, N 4. — P. 286–291.
7. **Curković B.** The pharmacotherapy of spondyloarthritis / B. Curković // *Reumatizam.* — 2011. — Vol. 58, N 2. — P. 65–68.
8. **Daguan C. R.** Anterior uveitis in the absence of scleritis in a patient with rheumatoid arthritis: case report / C. R. Daguan, C. R. Bochnia, M. Gehlen // *Arq. Bras. Oftalmol.* — 2011. — Vol. 74, N 2. — P. 132–133.
9. **El Maghraoui A.** Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications / A. El Maghraoui // *Eur. J. Intern. Med.* — 2011. — Vol. 22, N 6. — P. 554–560.
10. **Heinz C.** Elevated intraocular pressure in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis, often detected after achieving inactivity / C. Heinz, C. Schumacher, M. Roesel, A. Heiligenhaus // *Br. J. Ophthalmol.* — 2012. — Vol. 96, N 1. — P. 140–141.
11. **Iliou C.** Clinical images: Corneal melt in a woman with longstanding rheumatoid arthritis / C. Iliou, N. Anthis, N. Tsifetaki, G. Kitsos // *Arthritis Rheum.* — 2012. — Vol. 64, N 1. — P. 253–258.
12. **Kezic J. M.** Interferon- γ regulates discordant mechanisms of uveitis versus joint and axial disease in a murine model resembling spondylarthritis / J. M. Kezic, V. P. Davey, T. T. Glant, J. T. Rosenbaum // *Arthritis Rheum.* — 2012. — Vol. 64, N 3. — P. 762–771.
13. **Kozeis N.** Keratitis in reactive arthritis (Reiter syndrome) in childhood / N. Kozeis, M. Trachana, S. Tyradellis // *Cornea.* — 2011. — Vol. 30, N 8. — P. 924–925.
14. **Markovitz E.** Ocular involvement and its' manifestations in rheumatoid arthritis patients / E. Markovitz, Z. H. Perry, E. Tsumi, M. Abu-Shakra // *Harefuah.* — 2011. — Vol. 150, N 9. — P. 713–718.
15. **Ozdamar P. C.** Patterns of childhood-onset uveitis in a referral center in Turkey / P. C. Ozdamar, E. Sen, A. Yazici, F. Ozturk // *J. Ophthalmic. Inflamm. Infect.* — 2012. — Vol. 2, N 1. — P. 13–19.
16. **Rehal B.** Ocular psoriasis / B. Rehal, B. S. Modjtahedi, L. S. Morse, I. R. Schwab // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2011. — Vol. 65, N 6. — P. 1202–1212.
17. **Ritchlin C. T.** Strategies for biomarker development in psoriatic disease: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting / C. T. Ritchlin // *J. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 39, N 2. — P. 423–426.
18. **Rosenbaum J. T.** The influence of uveitis on patients with immune-mediated inflammatory disease / J. T. Rosenbaum, A. S. Russell, L. C. Guenther, H. El-Gabalawy // *J. Rheumatol. Suppl.* — 2011. — Vol. 88. — P. 26–30.
19. **Skare T. L.** Ethnic influence in clinical and functional measures of brazilian patients with spondyloarthritis / T. L. Skare, A. D. Bortoluzzo, C. R. Gonzalves, J. A. Braga da Silva // *J. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 39, N 1. — P. 141–147.

Поступила 06.04.2012

Рецензент д. м. н. В. В. Савко

UVEITIS IN ARTHRITIS

K. P. Pavlyuchenko, A. K. Pavlyuchenko, O. V. Sinyachenko

Uveitis develops at different stages in 32 % of patients with reactive Chlamydia arthritis, in 31 % of patients with juvenile rheumatoid arthritis, in 27 % of patients with ankylosing spondylitis, in 20 % of patients with psoriatic arthritis and in 14 % of patients with rheumatoid arthritis, and the severity of such ophthalmopathy, its prevalence and clinical variant depend on the nosological form of chronic arthritis, gender of patients, degree of the pathological process activity, osseo-destructive changes in the joints, progression rate and extraarticular signs of the disease, which proves common pathogenetic causes of the ocular and articular pathology. It allows to distinguish prognostication criteria.

