



УДК 616.72-002.77-021.3: 617.7-002

ПАВЛЮЧЕНКО А.К.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

## ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ И ОФТАЛЬМОПАТИИ

**Резюме.** Офтальмопатии при ювенильном идиопатическом артрите диагностируются у 39 % от числа обследованных больных в соотношении «uveит — катаракта — конъюнктивит — глаукома — склерит — кератит» как 10 : 5 : 4 : 4 : 2 : 1, причем патология глаз тесно связана с интегральными клиническими признаками течения заболевания, определяя степень активности и серопозитивность патологического процесса, поражение верхнечелюстных, коленных суставов и крестцово-подвздошных сочленений, а также экстраартикулярные признаки (изменения кожи, лимфоузлов, серозных оболочек, селезенки), развитие остеокистоза, остеоузур и артроанкилозов.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, офтальмопатии, течение.

### Введение

К грозным экстраартикулярным проявлениям ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) относится воспаление сосудистой оболочки глаза [2, 15], которое даже является критерием диагностики заболевания [23]. Увеит развивается у 10–20 % от числа больных ЮИА [17, 18, 20], и такая форма офтальмии считается одной из наиболее частых причин детской слепоты [3, 4, 7, 12]. По этому вопросу в литературе имеются и более печальные сведения. Так, было установлено [1], что до 90 % больных ЮИА в течение трех лет после дебюта заболевания переносят увеит, зачастую вызывающий необратимую потерю зрения, что в первую очередь касается мальчиков в пубертатном периоде [9]. По данным E. Sendagorta et al. [18], воспаление сосудистой оболочки глаза втрое чаще возникает у девочек, а у каждого второго ребенка такая патология глаз констатируется уже в течение первого года от начала артрита. Поражение органа зрения у больных ЮИА вообще может быть первым признаком начинающегося заболевания, еще до его суставного дебюта [14].

Нужно подчеркнуть, что тяжесть течения увеита при ЮИА более выражена, чем при воспалительных системных болезнях суставов у взрослых людей [13], хотя в 15–20 % наблюдений эта офтальмопатия протекает латентно, малосимптомно [16]. В 2/3 случаев от числа больных ЮИА поражаются оба глаза, а в 1/3 развивается пануеит [5]. Воспаление переднего увеального тракта у детей с ЮИА нередко развивается на фоне близорукости, что связывают с предсуществующими хориокапиллярными изменениями глаз [10]. Отметим, что увеит при ЮИА часто сопровождается повышением внутриглазного давления, формиро-

ванием катаракты, кератитов, синехий и отека зрительного нерва [8, 19, 21]. Необходимо отметить, что осложненность увеитов катарактой значительно чаще наблюдается у мальчиков [17, 22], а глаукомой — у девочек [11]. Если у таких больных детей катаракта и глаукома развиваются в 40 и 5 % случаев соответственно, то у взрослых пациентов с ревматоидным артритом после трансформации его из ЮИА частота этих офтальмопатий уже превышает 50 и 20 % [20].

Безусловно, патология глаз при ЮИА является очень актуальной и крайне сложной проблемой, требующей для ее успешного решения тесного сотрудничества педиатров, ревматологов и окулистов [6, 24]. К сожалению, еще не определены все варианты офтальмий у такой категории детей, их взаимоотношения с суставной патологией, степень влияния болезней глаз на формирование костнодеструктивных артикулярных изменений и характер внесуставных (системных) проявлений патологического процесса, остается неизученной ее прогностическая значимость. Все вышесказанное определило цель и задачи данного исследования.

### Материал и методы

Под наблюдением находился 61 ребенок, страдающий ЮИА (22 мальчика и 39 девочек), в возрасте от 3 до 16 лет [9,6 (6,1 ÷ 13,1) года]. Длительность заболевания составила 4,6 (2,1 ÷ 7,1) года. Полиартрит констатирован в 80 % наблюдений, высокая степень активности патологического процесса — в 28 %, III–IV рентгенологические стадии — в 33 %. Поражение верхнечелюстных суставов установлено в 25 % случаев, межфаланговых кистей — в 72 %, пястно-фаланговых — в 66 %, лучезапястных — в 36 %, локтевых — в

23 %, коленних — в 80 %, голеностопних — в 57 %, тазобедерних — в 16 %, крестцово-подвздошних — в 10 %, позвонкових — в 26 %. Вовлечение в процесс кожи наблюдалось у 48 % от общего числа пациентов, лимфатических узлов — в 33 %, селезенки — в 31 %, почек — в 21 %, серозных оболочек — в 12 %. Остеопороз обнаружен в 8 % наблюдений, субхондральный склероз — в 12 %, остеокистоз — в 21 %, остеоузуры — в 31 %, асептические остеонекрозы — в 33 %. Пациентам выполняли рентгенологическое (Multix-Compact-Siemens, Германия) и ультразвуковое (Envisor-Philips, Нидерланды) исследование периферических суставов, крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника. Оценивали рентгенологические индексы Барнетта — Нордина, Рохлина, дисковости и вогнутости.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, непараметрического, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-Stat-Soft, США). Оценивали средние значения, стандартные отклонения и ошибки, коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона — Рао, Макнемара — Фишера и достоверность статистических показателей. Подсчитывали чувствительность, специфичность и значимость признака Z.

## Результаты

Офтальмопатии диагностированы в 39 % наблюдений ЮИА, в том числе увеит — в 31 %, катаракта — в 15 %, глаукома и конъюнктивит — соответственно в 12 %, склерит — в 7 %, кератит — в 3 %. Соотношение узелкового и диффузного вариантов склерита было 3 : 1, субкапсулярной, кортикальной и ядерной форм катаракты — 6 : 2 : 1. Двустороннее воспаление сосудистой оболочки глаза установлено в 84 % случаев, а степень его тяжести составила 1,74 (0,93 ÷ 2,55) балла. Минимальная активность увеита зарегистрирована у

47 % от общего числа пациентов, умеренная — у 32 %, высокая — у 21 %, острая и интермиттирующая формы этой офтальмопатии отмечены соответственно у 42 и 58 % обследованных. По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона — Рао, пол больных детей оказывает достоверное влияние на интегральные проявления увеита при ЮИА. Как свидетельствует ANOVA, выраженность этой офтальмопатии сопровождается ее достоверной зависимостью от индекса прогрессирования суставного синдрома и продолжительности болезни. Передний вариант воспаления увеального тракта констатирован в 47 % случаев (причем все больные были мальчиками), задний — в 21 %, периферический — в 26 %, а панувеит — в 5 %.

Тяжесть поражения увеального тракта при ЮИА прямо ассоциируется с воспалением пястно-фаланговых, голеностопных и крестцово-подвздошных суставов, вариант глазной патологии — с артритом плечевых сочленений, форма такой воспалительной сосудистой офтальмопатии — с поражением верхнечелюстных суставов, на что указывает дисперсионный анализ. С артритом пястно-фаланговых суставов позитивно коррелирует выраженность увеита, а его задний вариант и панувеит наблюдаются только у больных без поражения голеностопных суставов.

По данным ANOVA/MANOVA, офтальмопатии с высокой достоверностью влияют на другие интегральные клинико-лабораторные признаки заболевания. Как свидетельствует ANOVA, поражение глаз определяет степень активности ЮИА и наличие висцеритов, а интегральные проявления ЮИА зависят от развития у больных детей увеита, склерита, глаукомы и катаракты, но не кератита и конъюнктивита. Степень активности болезни (рис. 1) зависит от тяжести течения увеита, склерита, глаукомы и катаракты. С параметрами активности ЮИА достоверно прямо коррелируют показатели тяжести увеита, склерита, глаукомы и катаракты. По результатам дисперсионного анализа, вари-

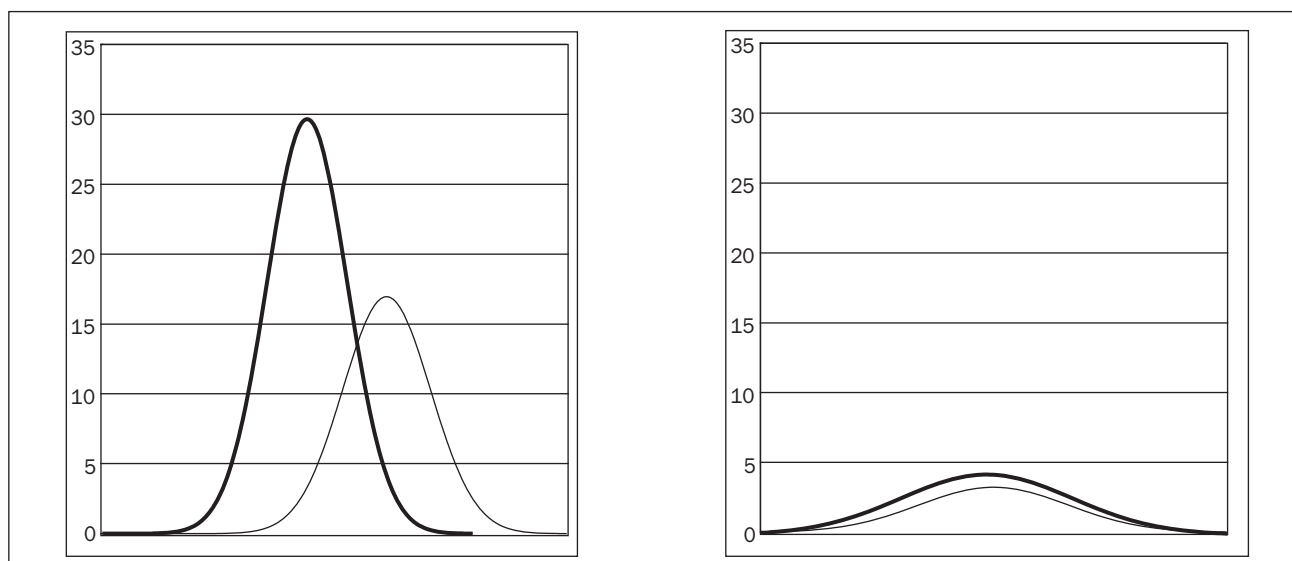


Рисунок 1. Гистограммы степени активности ЮИА (слева) и индекса прогрессирования артрита (справа) у детей без офтальмопатии (жирная линия) и с поражением глаз (тонкая линия)

ант течения увеита существенно воздействует также на общую активность патологического процесса.

Серопозитивность ЮИА тесно связана с наличием склерита и катаракты, а формирование экстраартикулярных признаков заболевания — со значительной степенью выраженности увеита. Необходимо отметить, что средние показатели ревматоидного фактора в крови детей с офтальмопатией и без таковой оказались примерно равными, составляя  $4,70 \pm 1,79 \pm 0,37$  и  $4,30 \pm 1,65 \pm 0,27$  МЕ/мл соответственно. Серопозитивность болезни установлена в 14,3 раза чаще при наличии склерита (различия высокодостоверны) и в 5,7 раза — на фоне катаракты. Отдельные офтальмопатии слабо влияют на темпы прогрессирования ЮИА, а средние значения темпов прогрессирования суставного синдрома у больных с увеитом, склеритом, кератитом, глаукомой, катарактой, конъюнктивитом и без такой патологии глаз мало различаются между собой (рис. 2). Индекс прогрессирования артрита у пациентов без офтальмопатии составил  $0,750 \pm 0,729 \pm 0,120$  о.е., а в остальных случаях —  $0,850 \pm 0,592 \pm 0,121$  о.е.

## Обсуждение результатов

Диморфизм вовлечения в патологический процесс отдельных суставов при ЮИА проявляется на 1/4 более редким развитием гонитов в случаях офтальмопатий и в 7,7 раза более частым формированием сакроилеитов (результаты достоверны). Информативность артритов отдельных суставов отчасти касается и воспаления верхнечелюстных сочленений, но различия по критерию Макнемара — Фишера оказались несущественными. Z перечисленных признаков составила  $9,40 \pm 8,74 \pm 2,77$  % у детей без офтальмопатии и  $13,50 \pm 5,74 \pm 1,82$  % у детей с патологией глаз.

При наличии офтальмии в 2,2 раза чаще констатируется поражение кожи, в 2,9 раза — развитие лимфаденопатии, в 9,3 раза — серозитов, в 2,1 раза — спленомегалии. Имеют место в 6,9 раза большие значения Z в случаях патологии глаз ( $19,20 \pm 10,09 \pm 3,81$  % и  $2,80 \pm 2,78 \pm 1,05$  % соответственно). Результаты этого анализа позволили сделать вывод, что офтальмопатии являются фактором риска экстраартикулярных (системных) проявлений ЮИА. В целом у таких больных поражение глаз относится к факторам риска сакроилеита, дерматоза, лимфаденопатии, серозитов



**Рисунок 2. Показатели медианы индекса прогрессирования ЮИА при отсутствии и наличии офтальмопатий (о.е.)**

и спленомегалии, что имеет определенное практическое прогностическое значение. Информативность рентгенологических признаков деструкции суставов у больных с наличием и отсутствием офтальмии мало отличается, причем  $\Sigma Z$  в первой и второй группах составляет 65 и 38 %, а средние значения Z —  $12,90 \pm 10,30 \pm 4,61$  % и  $7,60 \pm 4,96 \pm 2,22$  % соответственно.

По данным однофакторного дисперсионного анализа, форма увеита влияет на частоту поражения верхнечелюстных суставов, шейного отдела позвоночника, почек и селезенки, зрелость катаракты — на развитие сакроилеита и асептических некрозов костей. Темпы прогрессирования ЮИА прямо коррелируют с тяжестью течения катаракты, что позволяет отнести этот вариант офтальмопатии к прогнозонегативным в отношении данного заболевания.

Степень разнообразия отдельных заболеваний глаз у одного больного (офтальмологический пейзаж) мало влияет на интегральные клинико-лабораторные, экстраартикулярные и рентгеносонографические признаки патологического процесса, о чем свидетельствует выполненный анализ ANOVA/MANOVA. Однофакторный дисперсионный анализ указывает на зависимость от разнообразия офтальмий наличия висцеритов, патологии локтевых сочленений, остеоузур и асептических некрозов костей. При этом отсутствуют дисперсионные и корреляционные взаимосвязи с тяжестью суставного синдрома, оцененной по индексам Ричи и Лансбури.

Артрит верхнечелюстных суставов дисперсионно связан с увеитом, кератитом и глаукомой. Последняя, кроме того, оказывает достоверное воздействие на вовлечение в патологический процесс лучезапястных, локтевых и тазобедренных сочленений. Развитие сакроилеита зависит от увеита, кератита и катаракты, гонита — только от увеита, а артрит голеностопных сочленений — от наличия конъюнктивита. Помимо этого, ANOVA показывает влияние увеита на кожный синдром, развитие кожно-подкожных узелков, полиадении и серозитов, глаукомы — только на патологию кожи, кератита — лишь на узелки, а склерита и катаракты — исключительно на воспаление серозных оболочек. Существует влияние тяжести течения кератита на формирование асептических некрозов костей, а глаукоматозного процесса — на развитие остеокистоза и остеоузураций.

## Выводы

1. Офтальмопатии при ЮИА развиваются у 39 % от числа обследованных больных в соотношении «увеит — катаракта — конъюнктивит — глаукома — склерит — кератит» как 10 : 5 : 4 : 4 : 2 : 1, причем патология глаз тесно связана с интегральными и отдельными клинико-лабораторными и рентгеносонографическими признаками течения заболевания.

2. Увеит, склерит, глаукома и катаракта определяют степень активности патологического процесса и патогенез экстраартикулярных проявлений заболевания, темпы прогрессирования суставного синдрома, пора-

жение верхнечелюстных, коленных, лучезапястных, локтевых, тазобедренных, голеностопных и крестцово-подвздошных сочленений, развитие кожных изменений, лимфаденопатии, серозитов, остеоклистоза, остеоузур и асептических некрозов костей.

3. В повседневной практике можно использовать факт, что при ЮИА поражение глаз относится к факторам риска сакроилеита, дерматоза, лимфаденопатии, серозитов и спленомегалии, а катаракта является интегральным прогнозонегативным фактором течения заболевания.

## Список литературы

1. Anesi S.D. Importance of recognizing and preventing blindness from juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / S.D. Anesi, C.S. Foster // *Arthritis Care Res.* — 2012. — Vol. 64, № 5. — P. 653-657.
2. Angeles-Han S.T. Prevention and management of cataracts in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / S.T. Angeles-Han, S. Yeh // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2012. — Vol. 14, № 2. — P. 142-149.
3. Boros C. Juvenile idiopathic arthritis / C. Boros, B. Whitehead // *Aust. Fam. Physician.* — 2010. — Vol. 39, № 9. — P. 630-636.
4. Cantarini L. Treatment strategies for childhood noninfectious chronic uveitis: an update / L. Cantarini, G. Simonini, B. Frediani, I. Pagnini // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* — 2012. — Vol. 21, № 1. — P. 1-6.
5. Chebil A. Epidemiologic study of pediatric uveitis: a series of 49 cases / A. Chebil, L. Chaabani, F. Kort, N. Ben Youssef // *J. Fr. Ophthalmol.* — 2012. — Vol. 35, № 1. — P. 30-34.
6. Fonollosa A. Uveitis: a multidisciplinary approach / A. Fonollosa, A. Adan // *Arch. Soc. Esp. Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 86, № 12. — P. 393-394.
7. Heiligenhaus A. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis / A. Heiligenhaus, H. Michels, C. Schumacher, I. Kopp // *Rheumatol. Int.* — 2012. — Vol. 32, № 5. — P. 1121-1133.
8. Heinz C. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis / C. Heinz, A. Heiligenhaus, J. Kümmerle-Deschner, I. Foeldvari // *Z. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 69, № 5. — P. 411-418.
9. Hoeve M. The clinical course of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in childhood and puberty / M. Hoeve, V. Kalinina Ayuso, N.E. Schalij-Delfos, L.I. Los // *Br. J. Ophthalmol.* — 2012. — Vol. 96, № 6. — P. 852-856.
10. Iwanejko M. Analysis of rate, types and causes of uveitis in children hospitalized at Ophthalmology Clinic in Wroclaw in years 2001-2006 / M. Hoeve, V. Kalinina Ayuso, N.E. Schalij-Delfos, L.I. Los // *Klin. Oczna.* — 2010. — Vol. 112, № 1-3. — P. 29-32.
11. 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, A. Rothova // *Am. J. Ophthalmol.* — 2010. — Vol. 149, № 6. — P. 994-999.

12. Kenawy N. Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / N. Kenawy, G. Cleary, D. Mewar, N. Beare // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 249, № 2. — P. 297-300.

13. Mackensen F. Therapy for childhood uveitis: biologics: too often — too late? / F. Mackensen, T. Lutz // *Ophthalmologie.* — 2011. — Vol. 108, № 3. — P. 213-221.

14. Nölle B. Typical questions from the rheumatologist to the ophthalmologist and cooperating radiologist / B. Nölle, M. Both, M. Heller, J.B. Roeder // *Z. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 67, № 5. — P. 360-371.

15. Ozdal P.C. Patterns of childhood-onset uveitis in a referral center in Turkey / P.C. Ozdal, E. Sen, A. Yazici, F. Ozturk // *J. Ophthalmic. Inflamm. Infect.* — 2012. — Vol. 2, № 1. — P. 13-19.

16. Reininga J.K. The evaluation of uveitis in juvenile idiopathic arthritis (JIA) patients: are current ophthalmologic screening guidelines adequate? / J.K. Reininga, L.I. Los, N.M. Wulfraat, W. Armbrust // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 26, № 2. — P. 367-372.

17. Sabri K. Cataract and juvenile arthritis / K. Sabri, R.K. Saurenmann, E.D. Silverman, A.V. Levin // *Ophthalmology.* — 2011. — Vol. 118, № 12. — P. 2524-2525.

18. Sendagorta E. Uveitis and idiopathic juvenile arthritis in Spain. Epidemiological and therapeutic aspects / E. Sendagorta, J. Peralta, R. Romero, R. García-Consuegra // *Arch. Soc. Esp. Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 84, № 3. — P. 133-138.

19. Sijssens K.M. Long-term ocular complications in aphakic versus pseudophakic eyes of children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / K.M. Sijssens, L.I. Los, A. Rothova, P.A. Schellekens // *Br. J. Ophthalmol.* — 2010. — Vol. 94, № 9. — P. 1145-1149.

20. Skarin A. Long-term follow-up of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a cohort study / A. Skarin, R. Elborgh, E. Edlund, E. Bengtsson-Stigmar // *Ocul. Immunol. Inflamm.* — 2009. — Vol. 17, № 2. — P. 104-108.

21. Tappeiner C. Diagnosis and treatment of scleritis associated to inflammatory systemic diseases / C. Tappeiner, A. Heiligenhaus // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* — 2011. — Bd. 228, № 5. — S. 419-424.

22. Terrada C. Cataract surgery with primary intraocular lens implantation in children with uveitis: long-term outcomes / C. Terrada, K. Julian, N. Cassoux, A.M. Prieur // *J. Cataract. Refract. Surg.* — 2011. — Vol. 37, № 11. — P. 1977-1983.

23. Van den Berg R. How should we diagnose spondyloarthritis according to the ASAS classification criteria: a guide for practicing physicians / R. Van den Berg, D.M. Van der Heijde // *Pol. Arch. Med. Wewn.* — 2010. — Vol. 120, № 11. — P. 452-457.

24. Zurutuza A. Bilateral posterior scleritis / A. Zurutuza, J. Andonegui, L. Berástegui, N. Arruti // *An. Sist. Sanit. Navar.* — 2011. — Vol. 34, № 2. — P. 313-315.

Получено 19.10.12 □

Павлюченко А.К.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

## ЮВЕНІЛЬНИЙ ІДІОПАТИЧНИЙ АРТРИТ ТА ОФТАЛЬМОПАТІЇ

**Резюме.** Офтальмопатії при ювенільному ідіопатичному артриті діагностуються у 39 % від числа обстежених хворих у співвідношенні «uveit — катаракта — кон'юнктивіт — глаукома — склерит — кератит» як 10 : 5 : 4 : 4 : 2 : 1, при цьому патологія очей щільно пов'язана з інтегральними клінічними ознаками перебігу захворювання, визначаючи ступінь активності й серопозитивність патологічного процесу, ураження верхньощелепних, колінних суглобів і крижово-клубових зчленувань, а також екстраартикулярні ознаки (зміни шкіри, лімфовузлів, серозних оболонок, селезінки), розвиток остеоклистозу, остеоузур й артроанкілозів.

**Ключові слова:** ювенільний ідіопатичний артрит, офтальмопатії, перебіг.

Pavlyuchenko A.K.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

## JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS AND OCULOPATHY

**Summary.** Oculopathies at juvenile idiopathic arthritis are diagnosed on 39 % of examined patients in correlation of «uveitis — cataract — conjunctivitis — glaucoma — scleritis — keratitis» as 10 : 5 : 4 : 4 : 2 : 1. At the same time, eye pathology is closely related to the integral clinical signs of the course of disease, determining the degree of activity and seropositivity of pathological process, affection of supramaxillary, knee joints and sacroiliac joints, and also extraarticular signs (changes of skin, lymph nodes, serous membrane, spleen), development of osteocystosis, osteosclerosis and arthroankylosis.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, ophthalmopathy, course.