

УВЕИТ И СПОНДИЛОАРТРОПАТИИ

А.А.Годзенко, И.Ю.Разумова¹
Кафедра ревматологии РМАПО,
¹ГУ НИИ глазных болезней РАМН,
Москва

Увеиты – гетерогенная группа заболеваний, общим признаком которых является воспаление сосудистого тракта глаза. Поскольку в 25-40% случаев увеит ассоциирован с каким-либо системным заболеванием [57], ревматологу нередко приходится участвовать в обследовании и лечении этой группы пациентов.

Увеиты классифицируются [5,11,50]

- по этиологии: инфекционные, аллергические, при системных заболеваниях, посттравматические, при других патологических состояниях организма неустановленной этиологии;
- по типу воспаления: негранулематозные, гранулематозные;
- по течению: острый, хронический;
- по активности процесса: активный, субактивный, неактивный;
- по анатомической локализации: передний увеит (ирит, иридоциклит, циклит), периферический увеит (парспланит), задний увеит (хориоретинит, эндофтальмит) и панувеит (паноптальмит).

Увеит может быть односторонним или двусторонним.

С клинической точки зрения можно говорить только о преимущественной локализации воспаления, так как отдельные части увеального тракта не могут реагировать на воспалительный процесс раздельно [16].

Передний увеит проявляется воспалительными изменениями радужки и передней части цилиарного тела. Кроме того, при тяжелом течении в процесс может вовлекаться стекловидное тело и макулярная область. Периферический увеит характеризуется поражением плоской части цилиарного тела и периферии сетчатки. Задний увеит или хориоретинит – это воспаление задней части увеального тракта или собственно сосудистой оболочки и сетчатки. При поражении двух и более из этих отделов говорят о пануевите [4,5].

Клинические проявления увеита соответствуют анатомической локализации воспаления. При переднем увеите пациенты испытывают боль в глазу, фотофобию, слезотечение, затуманивание зрения; отмечается также гиперемия конъюнктивы. При биомикроскопии выявляется конъюнктивальная, перикорнеальная или смешанная инъекция (расширение сосудов), опалесценция влаги передней камеры глаза вследствие наличия в ней плавающих воспалительных клеток. Во влаге передней камеры часто появляется клеточная реакция, повышается концентрация белка. На эндотелии роговицы выявляются преципитаты (скопления воспалительных клеток).

Из-за наличия воспалительного экссудата в передней камере глаза возникают задние синехии (склеивание зрачкового края радужки с передней капсулой хрусталика) и передние синехии (сращения в области корня радужной оболочки). Воспаление высокой интенсивности сопровождается помутнением влаги передней камеры за счет множества воспалительных клеток и образования гипопиона (осадка на дне с горизонтальным уровнем).

В стекловидном теле, как и во влаге передней камеры, выявляются воспалительные клетки, что проявляется диффузным помутнением стекловидного тела и может указывать на активность воспалительного процесса. При этом само стекловидное тело не является источником воспалительных клеток. Клетки, как правило, проникают в него из сосудистой оболочки, сетчатки и цилиарного тела. В то же время передний увеит при уве-

нильном идиопатическом артрите (ЮИА) может протекать малосимптомно и не вызывать болевых ощущений и явной цилиарной инъекции.

У пациентов с задним увеитом наиболее частыми симптомами являются фотопсии (вспышки и мерцания перед глазами), метаморфопсии (искаженное зрительное восприятие величины и формы предметов), макропсии и микропсии. Самой серьезной жалобой является снижение зрительных функций. Связано это с активным воспалительным процессом в сетчатке и зрительном нерве. Наиболее частой находкой на глазном дне при воспалительных заболеваниях являются кистовидный или диффузный отек сетчатки в макулярной зоне, наличие хориоидального и/или ретиального инфильтрата, геморрагий или ишемии сетчатки. Возникшая ишемия может явиться причиной развития неоваскуляризации сетчатки или хориоидеи (субретиальная неоваскулярная мембрана).

При периферическом увеите (парспланите) жалобы часто отсутствуют, и заболевание выявляется случайно во время диспансеризации.

Увеит считается острым, если длится менее 3 мес., подострым, если глазное воспаление персистирует в течение 3 мес. и более, хроническим, когда ремиссии чередуются с рецидивами.

Среди увеитов, связанных с системными заболеваниями, наиболее распространенным является HLA B-27-ассоциированный передний увеит при анкилозирующем спондилоартрите (АС) и других серонегативных спондилоартропатиях (ССА) [10,51,63]: его частота составляет 15% среди всех известных типов увеитов и 50% – среди передних увеитов [21,24,40].

Увеит – наиболее частое внесуставное проявление АС, риск развития которого при этом заболевании составляет, по данным разных авторов, примерно 20-40% [1,5,9]. Мужчины несколько чаще подвержены этому осложнению: они составляют при АС до 60% пациентов с увеитом. Воспаление первично поражает передний отрезок глаза [51]. В процесс могут поочередно вовлекаться оба глаза. Увеит начинается остро и обычно длится меньше 3 мес., отличается склонностью к рецидивированию [9]. Он может за много лет предшествовать первым проявлениям спондилоартрита или дебютировать на фоне малосимптомно протекающего спондилоартрита [24,43]. По данным исследования, проведенного в Клинике увеита в Мадриде [24], в 41% случаев у пациентов с увеитом имелся ранее не диагностированный ССА.

Патогенетические механизмы развития глазного воспаления при АС во многом не ясны: что объединяет такие разные и удаленные друг от друга структуры, как глаза и суставы, почему воспаление развивается преимущественно в передней камере глаза и в определенный период времени поражается только один глаз?

Можно предположить, что в основе развития увеита и артрита при ССА лежат некоторые общие морфологические признаки передней камеры глаза и сустава [21,40]. Эмбриологически и передняя камера глаза, и сустав развиваются как полые образования из мезенхимальной ткани. Обе полости выстланы не эпителием, а фибробластами и дендритными макрофагами. И сустав, и глаз характеризуются наличием густо васкуляризованных тканей (увеальный тракт, ресничное тело, синовиальная оболочка), которые легко подвергаются воспалению и располагаются рядом с неоваскуляризованными тканями (хрусталик, роговица, хрящ), депонирующими антигены, в том числе микробные, которые могут длительно существовать в этих тканях и вызывать местное воспаление. Роль грамотрицательных микроорганизмов в развитии глазного и суставного воспаления неоднократно обсуждалась: R. Ebringer [18,19] придавал большое значение

ВЗАИМООТНОШЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ, ТЕЧЕНИЯ, НАЛИЧИЯ HLA-B27 В ДИАГНОСТИКЕ УВЕИТА



Klebsiella pneumoniae и продемонстрировал повышенную частоту обнаружения этого микроорганизма в копрокультуре у пациентов с АС и увеитом. В других исследованиях [13,35] у B27-положительных пациентов с острым передним увеитом (ОПУ) достоверно чаще в сравнении с контролем выявлялись в высоких титрах антитела к *Yersinia enterocolitica*.

Известно также, что ответственными за индукцию воспаления в суставах и глазах при ССА считаются CD4+Т-клетки. В нормальных условиях противовоспалительный ответ на антигены, попадающие в глаз, обеспечивается CD8+ Т-клетками, секретирующими трансформирующий фактор роста (TGF)- β и подавляющими таким образом функцию CD4+Т-клеток. Этот Т-клеточный ответ получил название ACAID - anterior chamber-associated immune deviation [21]. При нарушении противовоспалительного порога уровень TGF- β снижается, в то время как повышается уровень тумор некротизирующего фактора (TNF)- α , интерлейкина (ИЛ)-2, матриксных металлопротеиназ и других провоспалительных цитокинов. Противовоспалительный эффект TGF- β в отношении передней камеры глаза подтверждался наблюдением экспериментального эндотоксин-индуцированного увеита (EIU) у мышей, приостановленного интраперитонеальным введением TGF- β . Аналогичный эффект давал также ИЛ-10, назначавшийся внутривенно [29].

Последние исследования подтвердили ключевую роль в развитии глазного воспаления при ССА Т-клеток и макрофагов, экспрессирующих TNF- α и другие провоспалительные цитокины [40]. Для демонстрации участия этих и других цитокинов в патогенезе увеита было предложено ряд животных моделей, в том числе экспериментальный аутоиммунный передний увеит (EAU) грызунов [54]. В эксперименте увеит был индуцирован одним или несколькими ретинальными антигенами, такими как S-антиген или интерферорецепторный ретиноид-связывающий белок (IRBP). Иммунодоминантные пептиды этих антигенов хорошо изучены у грызунов. M.D.de Smet et al. проанализирова-

ли пептидные детерминанты человеческого S-антигена, участвующего в Т-клеточном ответе у пациентов с передним увеитом, и показали, что Т-клетки этих пациентов реагируют на ограниченный набор иммунодоминантных пептидов S-антигена [55]. Таким образом, идентифицировав антиген, включаемый в механизм развития ОПУ, и охарактеризовав специфический иммунный ответ у отдельных пациентов, возможно найти подходы и мишени для применения новых лечебных методик.

Данные эксперимента показали, что в воспалительный процесс при увеите вовлечены также хемокины, в том числе MIP-1 α (макрофагальный воспалительный протеин) и MCP-1 (монокитарный хемоаттрактантный протеин), профиль экспрессии которых, как показывают U.Grane et al., коррелирует с активностью и прогрессией заболевания [26].

До конца не объяснена также патогенетическая роль HLA-B27 в развитии различных проявлений ССА, в том числе поражения глаз. Популяционные генетические исследования среди европеоидов показали, что HLA-B27 дает только 16% генетического риска заболевания, в то время как в целом для генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) эта цифра составляет 50%, что указывает на существование дополнительных генов в МНС-регионе, предрасполагающих к развитию заболевания [31, 60]. В ряде исследований [25,39] продемонстрировано, что в патологический процесс, приводящий к развитию ОПУ, может быть вовлечен MICA - ген главного комплекса гистосовместимости, расположенный на коротком плече 6 хромосомы рядом с локусом В и отличающийся высоким полиморфизмом. Этот ген с высокой частотой присутствует как у B27+, так и у B27- пациентов с ОПУ, а также у больных с язвенным колитом и псориазом [25].

Другой интересный генетический регион, который может быть ассоциирован с развитием увеита, находится на 16 хромосоме [60]. Здесь расположен ген NOD-2, обнаруженный у пациентов с болезнью Крона (БК), АС, псориазом и другими воспа-

Таблица

ХАРАКТЕРИСТИКА УВЕИТОВ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

<i>Заболевание</i>	<i>Преимущественная анатомическая локализация</i>	<i>Клинические проявления</i>	<i>Осложнения</i>
<i>Анкилозирующий спондило-артрит</i>	Передний, односторонний	Цилиарная инъекция, помутнение роговицы, преципитаты, фибрин в передней камере глаза гипопион	Синехии
<i>Реактивный артрит</i>	Иридоциклит, реже-хориоретинит, нейроретинит; одно/двусторонний	-----//----- + Конъюнктивит, помутнение стекловидного тела, кистовидный макулярный отек	Катаракта, глаукома, поражение зрительного нерва
<i>Псориатический артрит</i>	Одно/двусторонний, передний/задний	-----//-----	-----//-----
<i>Воспалительные заболевания кишечника</i>	Одно/двусторонний, иридоциклит, нейроретинит	-----//-----	-----//-----
<i>Ювенильный Идиопатический артрит</i>	Передний, двусторонний	Роговичные преципитаты, задние синехии, помутнение стекловидного тела	Лентовидная кератопатия катаракта, глаукома
<i>Синдром SAPHO</i>	Передний	-----//-----	-----//-----
<i>«Недифференцированный» ССА</i>	Передний, одно/двусторонний	Инфильтраты в стекловидном теле, задние синехии	-----//-----
<i>Болезнь Шегрена</i>	Двусторонний панuveит	-----//----- + Сухой кератоконъюнктивит	-----//-----
<i>Болезнь Бехчета</i>	Передний, задний, панuveит, двусторонний	-----//----- + гипопион, изъязвления роговицы, ретинальный васкулит	-----//----- + фиброз стекловидного тела, центральная хориоретинальная дистрофия, атрофия зрительного нерва
<i>Саркоидоз</i>	Передний, задний, двусторонний	Узелки Кеппе на радужке, задние синехии, гранулематозные инфильтраты в строме радужки и сетчатке; ретинальный васкулит, муфтообразный отек вен	Бомбаж радужки, глаукома, атрофия зрительного нерва
<i>Болезнь Лайма</i>	Передний, периферический, задний, панuveит, одно/двусторонний	-----//-----	-----//-----

лительными заболеваниями с поражением глаз. Ранее этот ген был идентифицирован как ответственный за развитие семейного ювенильного системного гранулематоза (синдрома Blau) – редкого заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, одним из основных проявлений которого является увеит. Поскольку АС, БК, реактивный артрит имеют много общих проявлений и могут встречаться у членов одной семьи, можно предположить, что ген NOD-2 подвергается мутации у пациентов с ССА с системными проявлениями и может быть вовлечен в развитие увеита [59].

Были представлены и другие генетические ассоциации [21]: в Японии – ассоциация между ОПУ и HLA-DRB1*08, однако в других исследованиях такая ассоциация не подтверждалась. В то же время ряд исследований демонстрировали, что В27+ пациенты с АС и иритом оказывались гомозиготными по В27 антигену. Взаимоотношение между указанными генетическими факторами и роль каждого из них в развитии увеита заслуживают внимания и могут стать предметом дальнейших исследований.

Интересны данные, касающиеся *диагностической значимости HLA-B27*. Финские авторы [27] изучали роль В27 антигена в дифференциальной диагностике увеита в начальной стадии заболевания. Было обследовано 220 пациентов с увеитом, у которых до момента обследования не было диагностировано какого-либо системного заболевания. В этой группе HLA-B27 встречался с разной частотой среди пациентов с различными формами увеита и ассоциированными заболеваниями: В27-положительными были 71% больных с передним увеитом и только 7% – со средним, задним или панувеитом. Кроме того, HLA-B27 обнаружился у 82% пациентов с острым или рецидивирующим односторонним увеитом и только у 7-12% – с хроническим и/или 2-сторонним увеитом. 18% больных с односторонним острым или рецидивирующим передним увеитом были В27-негативными. Эти пациенты отличались началом болезни в более старшем возрасте (44 – 45 лет), среди них доля женщин была больше, чем при В27+ ОПУ. При тщательном обследовании признаков ССА ни у одного из этих пациентов выявлено не было, у отдельных больных из этой группы была диагностирована герпетическая инфекция или саркоидоз. У большинства же пациентов увеит был классифицирован как идиопатический В27-негативный ОПУ. В группе пациентов с В27+ОПУ у 20% диагностирована та или иная форма ССА.

Интересно, что HLA-B27 достоверно реже выявлялся среди лиц, у которых были диагностированы инфекции – герпес, Лайм-боррелиоз, токсоплазмоз, и практически не выявлялся при изолированных офтальмологических синдромах – гетерохромном иридоциклите Фукса, парспланите, ретинальном васкулите.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что В27 антиген достоверно чаще обнаруживался в случаях одностороннего острого/рецидивирующего переднего увеита, чем 2-стороннего и/или хронического, и достоверно чаще при ССА, чем при увеитах в рамках других системных заболеваний. По мнению авторов, тестирование на HLA-B27 является мало информативным, если увеит является 2-сторонним и/или хроническим, или воспаление локализовано в задних отделах глаза. Напротив, при одностороннем ОПУ HLA-типирование оправдано: у пациента с рецидивирующим передним увеитом, особенно в сочетании с указаниями в анамнезе на боль внизу спины, с энтезопатиями, воспалительным заболеванием кишечника или псориазом, положительный результат является ключом к постановке диагноза ССА; отсутствие В27 антигена при одностороннем ОПУ может быть для клинициста стимулом к поиску других системных заболеваний.

Однако В27+ ОПУ в рамках ССА может иногда трансформироваться в задний или панувеит [16]. Так, A.Rodrigues et al. [53] описывали серию пациентов с серонегативным артритом и В27-ассоциированным увеитом с тяжелым, угрожающим зрению поражением заднего сегмента глаза, а H.Uy et al. у 13,4% больных с В27-ассоциированным увеитом выявляли кистовидный макулярный отек [61]. В исследовании M.Huhtinen et al. [27] также было 5 В27+ пациентов с ССА, у которых воспаление начиналось как передний увеит, но в процессе заболевания вовлекались задние ткани глаза, что было расценено как панувеит.

Таким образом, если при заднем или панувеите имеются отдельные проявления ССА, положительный результат HLA-B27 типирования может оказаться дополнительным аргументом в пользу предполагаемого диагноза.

Известно, что признаки АС выявляются примерно у 30-40% мужчин и у 15% женщин, имеющих увеит [21, 23]. С другой стороны, примерно у половины больных ОПУ выявляется антиген HLA-B27, причем примерно у половины из этих В27-положительных пациентов с ОПУ выявляется субклинический сакроилит, спондилит или имеются указания на перенесенный реактивный артрит. Поэтому вероятность носительства HLA-B27 у пациента, имеющего клинику ОПУ в сочетании с спондилоартритом, значительно возрастает по сравнению с больным с изолированным ОПУ.

Таким образом, В-27 антиген "объединяет" заболевания из группы ССА, в том числе ОПУ и АС. С другой стороны, этот антиген условно "разделяет" всех пациентов с АС и ОПУ на В27-положительных и В27-негативных. Известно, что у В27+пациентов начало болезни в среднем на 10 лет раньше, поражение периферических суставов и изменения позвоночника по типу "бамбука" отмечаются чаще, в семьях чаще встречаются родственники с ОПУ и АС, чем у В27- больных. Эти пациенты также чаще имеют повышенный уровень сывороточного IgA [21], а увеит у них отличается склонностью к рецидивам [58].

Рассматривая течение и исход увеита в зависимости от наличия или отсутствия HLA-B27 и сопутствующего системного заболевания, W.Power et al., A.Rothova et al. показали, что прогноз при переднем В27+ увеите с или без системного заболевания более серьезен, чем у пациентов с В27- ОПУ [47, 52]. Так, потеря зрения вследствие вторичной глаукомы, катаракты и других осложнений увеита встречалась в 5 раз чаще при В27+ увеите; системное назначение глюкокортикоидов (ГК) требовалось в 7,6 раз чаще, а иммунодепрессантов – в 10 раз чаще пациентам В27+ увеитом по сравнению с больными с В27- увеитом. Эти результаты не зависели от наличия у пациента АС или другого заболевания из группы ССА. Следовательно, В27-типирование оправдано при одностороннем ОПУ также и для оценки прогноза.

Примерно у 50% больных В27+ передним увеитом не выявляется признаков ССА. Правомерно ли в этом случае говорить об идиопатическом В27+ переднем увеите, или это стадия или некий abortивный вариант АС? Примечательно, что авторы концепции ССА J.Moll и V.Wright [62] выделяли ОПУ как самостоятельную нозологическую форму в рамках группы ССА. Давно замечено, что воспаление глаз у пациентов с АС может протекать независимо от поражения скелета и не всегда коррелирует с тяжестью суставного процесса. Атака увеита может развиваться на фоне стабилизации суставного процесса или задолго до начала АС. Напротив, у пациентов с тяжелым поражением опорно-двигательного аппарата нередко отмечается единственный эпизод увеита. В ряде работ высказывалось мнение, что глаза и суставы являются равнозначными и независимыми друг от друга мишенями некоего В27-ассоциированного патологического процесса и могут в разное время выступать в разнообразных сочетаниях друг с другом [22,42].

F.Rivera-Civico et al.[48] исследовали популяцию лимфоцитов у пациентов с ОПУ с и без ССА. Пациенты с идиопатическим В27+ ОПУ имели более низкий % CD4CDR45+ Т-клеток (9,49%), чем пациенты с ССА (10,16%), и более высокий % CD4CD45- Т-клеток (7,89%), чем пациенты с ССА (6,81%). Тем не менее никаких клинических и лабораторных различий в характере увеита между этими группами пациентов выявлено не было, что согласуется с данными W.Power и может свидетельствовать в пользу нозологической общности увеита и спондилоартрита. Однако до сих пор единого мнения по этому вопросу нет. Вероятно, длительное систематическое наблюдение за этими пациентами поможет ответить на вопрос, является ли В27+ОПУ самостоятельным заболеванием или изолированным проявлением АС. Неясна также нозологическая принадлежность синдромов, объединяющих В27-ассоциированный увеит с признаками поражения крестцово-подвздошных сочленений. В любом случае, обнаружение HLA-B27 при увеите даже в отсутствии жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата долж-

но настораживать врачей в отношении возможности развития у таких больных какого-либо заболевания из группы ССА; этим пациентам необходимо провести тщательное обследование для исключения системного ревматического заболевания (РЗ).

При *реактивном артрите* (РеА) увеит встречается не реже, чем при АС, и может приводить к более серьезным последствиям, причем возможно вовлечение задних отделов глаза с поражением сетчатки и зрительного нерва [14], а также развитие различной степени тяжести конъюнктивита [28]. По данным разных авторов, частота иридоциклита при РеА составляет 20-33% [5,6]. Протекает он обычно остро, с интенсивной воспалительной реакцией в передней камере и стекловидном теле, вплоть до гипопиона или гифемы (геморрагического осадка). Развитие глазного воспаления при РеА, по-видимому, обусловлено как инфицированием микробными агентами, что подтверждалось выделением хламидий в соскобах из конъюнктивы, так и иммунными реакциями с участием антигенов сосудистой оболочки глаза [6,8,33]. S.Kiss et al. [32] длительно наблюдали пациентов с РеА, имеющих те или иные офтальмологические осложнения, и выявили признаки увеита в 84% случаев, из них передний увеит отмечен в 91%, задний увеит - в 64%, парепланит - в 40%. 85% всех больных с увеитами были В27-позитивными, что согласуется с данными отечественных авторов [33]. Увеит был односторонним в 68% случаев и двусторонним - в 32%. У 56% пациентов заболевание осложнилось катарактой, у 16% - глаукомой. Более чем в половине случаев для купирования увеита потребовалась системная иммуносупрессивная терапия, причем отдельным пациентам - с применением нескольких препаратов.

Увеиты свойственны и другим заболеваниям из группы ССА [37]: псориатическому артрит (ПсА), артритам при *хронических воспалительных заболеваниях кишечника* (ВЗК). Частота развития увеита при ВЗК, по данным разных исследователей, - 3-11% [2, 12]. Симптоматика этих поражений глаз может отличаться от наблюдаемой при АС [38]. Так, при БК увеит протекает длительно, может быть 2-сторонним и затрагивать задние отделы глаза, хотя, по данным G.Adler [2], чаще встречается иридоциклит. Ассоциация этого увеита с HLA-B27 составляет 46% [38]. Поражение глаз нередко сочетается с другими системными проявлениями, в первую очередь с узловой эритемой. Как правило, симптомы поражения глаз предшествуют кишечным проявлениям ВЗК и не коррелируют с его активностью. По данным R.Mintz et al. [41], несмотря на то, что поражение глаз встречается при ВЗК нечасто, оно характеризуется тяжелым течением и может приводить к слепоте. Отмечено, что при БК воспаление глаз развивается чаще, чем при язвенном колите, а при илеоколите и колите - чаще, чем при изолированном поражении тонкой кишки.

Ряд работ посвящены *поражению глаз при ПсА* [17,34,46]. J.Lambert et al. [34] отметили высокую частоту вовлечения глаз у пациентов с ПсА - 31%, среди них увеит встречался у 18% больных с поражением позвоночника, что согласуется с данными отечественных авторов [3]. Как правило, увеит у больных ПсА сочетается с другими экстраартикулярными проявлениями - поражением сердца, почек и др. и ассоциирован с тяжелыми формами ПсА, в том числе с остеолитической, и псориатическим спондилоартритом [3]. У большинства больных отмечается параллелизм течения увеита и спондилоартрита, а начало глазного воспаления совпадает по времени с развитием суставного синдрома, хотя в отдельных случаях увеит за 1-4 года предшествовал артриту.

В работе E.Paiva et al. [46], посвященной изучению увеита при ПсА, показано, что у половины пациентов с ПсА увеит развивался постепенно, длился более 6 мес., поражал задние отделы глаза и был двухсторонним, что сближало его с поражением глаз при ВЗК. Другая часть пациентов демонстрировала ОПУ, напоминающий поражение глаз при АС. Все пациенты с увеитом и псориатическим спондилоартритом были мужчины, положительные по HLA-B27. Поражение осевого скелета встречалось примерно у 20% пациентов с ПсА, но, как показано в данной работе, при сочетании с увеитом его частота возрастала до 50%.

Таким образом, при ПсА отмечено 2 типа увеита: В27+ОПУ, неотличимый от увеита при АС, и хронический 2-сторон-

ний увеит с вовлечением задних отделов глаза, напоминающий увеит при ВЗК. Это исследование продемонстрировало значимость детального описания глазной патологии в дифференциальной диагностике спондилоартритов: при сочетании признаков ССА с билатеральным хроническим задним увеитом целенаправленное выявление псориаза или ВЗК может уточнить нозологическую форму ССА.

Частота увеита при ЮИА составляет, по данным разных авторов, от 2,5 до 16%, причем наиболее часто увеит развивается при олигоартикулярной форме ЮИА - 15-20% [5,7, 57]. Кроме частого поражения глаз, этой форме ЮИА свойственны женский пол заболевших, ранний возраст дебюта, положительный антинуклеарный фактор (АНФ) в крови, носительство HLA-DR5,8. Увеит при этой форме ЮИА чаще билатеральный, передний, в половине случаев может протекать асимптомно и предшествовать артрит и в связи с поздней диагностикой и лечением может осложняться катарактой, глаукомой, лентовидной кератопатией. При полиартикулярной форме ЮИА увеит выявляется примерно в 5% случаев и протекает более благоприятно.

Имеются единичные описания увеита в рамках *синдрома SAPHO* (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) - симптомокомплекса, включающего асептический артрит с преимущественной локализацией в области передней стенки грудной клетки с разнообразными пустулезными поражениями кожи. При этом наблюдается односторонний ОПУ, что может рассматриваться как косвенное подтверждение принадлежности этого заболевания к группе ССА [24].

Увеит наблюдается не только при типичном АС, ПсА, ВЗК, но и при "неполных" или "*недифференцированных*" ССА. Давно известно, что у пациентов с ОПУ нередко присутствуют лишь отдельные симптомы ССА - воспалительная боль в спине, рентгенологически выявленный сакроилит, энтезопатии или периферический артрит. Таких пациентов длительно наблюдали в офтальмологической клинике г. Кёльна [37]. Клинически увеит у больных с недифференцированным ССА представлял собой острое, преимущественно одностороннее воспаление в передней камере глаза с клеточными скоплениями в стекловидном теле и задними синехиями. Каких-либо специфических офтальмологических симптомов, которые могли бы подтвердить наличие ассоциированного ревматического заболевания, выявлено не было. Авторы полагают, что этих пациентов целесообразно тщательно обследовать, в том числе с применением колоноскопии и выделения культуры из уретры, с целью выявления бессимптомной урогенитальной и кишечной инфекции или субклинически протекающего ВЗК, которые могут играть патогенетическую роль в развитии как ОПУ, так и спондилоартрита.

В целом, поражение глаз, так же, как и суставов, может быть вызвано множеством различных заболеваний. Клинический подход к таким пациентам требует совместных усилий офтальмологов, ревматологов и нередко - других специалистов. Офтальмологу принадлежит приоритетная роль в классификации увеита на основании анатомической локализации воспаления, характера начала и течения болезни, наличия осложнений, а также морфологических особенностей, свойственных тем или иным формам увеита. Правильная оценка этих параметров интернистом, в первую очередь - ревматологом, в совокупности с данными лабораторных и инструментальных исследований может послужить ключом к установлению нозологической формы увеита (таблица, схема) и, следовательно, поможет своевременно назначить адекватное лечение и предотвратить опасные осложнения.

Лечение увеитов представляет трудную задачу, что в значительной степени связано с тяжестью и гетерогенностью этой группы заболеваний, а также с отсутствием соответствующих терапевтических руководств и стандартов, недостаточностью рандомизированных контролируемых клинических испытаний по лечению увеита.

Приступая к лечению пациента с увеитом, необходимо определить, вовлечен ли в воспалительный процесс передний, задний или все отделы глаза. Местное применение ГК в виде капель и инъекций в сочетании с циклоплегическими агентами - основной метод лечения ОПУ. При ежечасном использовании инстилляций или субконъюнктивальном введении этих препаратов

в начале заболевания воспаление, как правило, удается полностью купировать. Системная иммуносупрессивная терапия у этой группы пациентов применяется редко. Исключение составляют дети с ЮИА-ассоциированным увеитом, у которых локальное применение ГК может привести к необратимым изменениям вследствие вторичной катаракты и повышения внутриглазного давления, что делает оправданным системное назначение метотрексата или циклоспорина [7]. При рецидивирующем течении увеита положительный эффект оказывает сульфасалазин. Как показали S.Munoz-Fernandez et al. [44], длительный прием сульфасалазина достоверно уменьшает количество обострений увеита у пациентов с АС.

При заднем увеите назначение ГК-капель неэффективно. При одностороннем воспалении, особенно с макулярным отеком, применяются пара- или ретробульбарные инъекции ГК. При тяжелых двусторонних, угрожающих зрению увеитах показана системная терапия ГК и цитостатическими иммунодепрессантами, перед назначением которой необходимо исключить инфекцию и злокачественное новообразование глаза, имитирующее увеит. ГК применяются как перорально (преднизолон в дозе 1 мг/кг веса в день до стойкого улучшения состояния с последующим снижением дозы), так и парентерально (внутривенное капельное введение сверхвысоких доз метилпреднизолона с последующим переходом на пероральный прием поддерживающей дозы ГК) [5]. Если доза ГК не может быть снижена без риска рецидива воспаления, показано назначение ГК-сберегающих препаратов, в качестве которых могут быть применены метотрексат или циклоспорин.

В последние годы в терапии увеитов с успехом применяются различные биологические агенты - моноклональные антитела к тумор некротизирующему фактору α (TNF α) и поверхностным антигенам лимфоцитов, интерферон- γ , внутривенный иммуноглобулин. Моноклональные антитела к TNF α (инфликсимаб, этанерцепт) оказались высоко эффективными в лечении ряда РЗ, ассоциированных с увеитом, в том числе АС, ЮИА, БК. На животных моделях также продемонстрирована ключевая роль TNF- α в патогенезе увеита при этих заболеваниях [40]. Тем не менее в настоящее время клинических данных по эффективности анти-TNF-терапии увеита у человека мало.

J.Smith et al. [57] ретроспективно оценили группу из 16 пациентов с увеитом при разных РЗ, леченных анти-TNF. Инфликсимаб оказался эффективен в отношении глазного воспаления у 38% больных, однако в 31% случаев лечение этим препаратом

совпало по времени с началом увеита. В этом отношении интересны данные, касающиеся эндотоксин-индуцированной модели увеита, которые демонстрируют его обострение при угнетении TNF α [30].

A.Reiff et al. длительно наблюдали 10 детей с разными формами увеита, в том числе 7 с ЮИА-ассоциированным. [49]. Эти дети лечились этанерцептом, и после 3 мес. терапии у 63% пациентов с воспалением в передней камере глаза была достигнута ремиссия, которая сохранялась в течение последующих 6 мес.

Интересные результаты представлены El. Shabrawi et al., которые назначали инфликсимаб в дозе 10мг/кг веса пациентам с B27+ ОПУ в качестве единственного противовоспалительного средства [20]. После одной инфузии у всех 8 пациентов наступило быстрое регрессирование всех симптомов увеита, включая уменьшение количества клеток в передней камере глаза. При дальнейшем наблюдении за этими пациентами у половины развилось обострение в среднем через 6 мес.

Применение моноклональных антител против поверхностных антигенов Т-лимфоцитов также основано на лабораторных и клинических данных о роли этих клеток в патогенезе увеита [56]. A.Dick et al. провели лечение CAMPATH-1H 6-и пациентам с различными формами увеита, чье зрение ухудшалось, несмотря на комбинированную системную иммуносупрессивную терапию [15]. CAMPATH-1H - это человеческие моноклональные антитела, которые "узнают" лимфоцитарный антиген CD-52. В результате у 4-х больных достигнута клиническая ремиссия, у 2-х - стабилизация заболевания и возможность контроля воспаления при минимальной токсичности препарата. Опубликованы также сообщения об успешном применении при увеите антагонистов рецепторов к ИЛ-2 [45]. Побочные эффекты при этом лечении не вызвали необходимости снижения дозы или отмены препарата.

Весьма обнадеживающими оказались также данные о применении внутривенного иммуноглобулина (ВИГ) при тяжелом, резистентном к лечению увеите [36]: у 18 пациентов с хроническим двухсторонним задним увеитом улучшилось зрение и уменьшился макулярный отек.

Дальнейшая оценка эффективности и переносимости биологических агентов при увеитах требует проведения широких рандомизированных контролируемых клинических исследований. Тем не менее биологическую терапию увеитов можно рассматривать как весьма перспективный метод лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабова Э.Р. Современные направления исследований при спондилоартропатиях. Актовая речь. 1-й Всеросс. Конгр. ревматол., Саратов, 2003
2. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. "ГЭОТАР-Мед", М., 2001
3. Бадюкин В.В. Псориазический артрит: клиника, диагностика, лечение. Дисс. д-мн, М., 2003
4. Глазные болезни. Под ред. В.Г. Копяевой. М., Медицина, 2002
5. Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э. Увеиты (клиника, лечение). М., 4-й филиал Воениздата, 2003
6. Ковалев Ю.Н., Ильин И.И. Болезнь Рейтера. Челябинск, Вариант-книга, 1993
7. Салугина С.О., Катаргина Л.А., Старикова А.В. Ревматические заболевания и поражение глаз у детей. Научно-практич. ревматол., 2004, 1, 78-81
8. Шубин С.В., Орлова О.Е., Зотова И.Р. О персистенции хламидий при болезни Рейтера. В кн. Акту. микробиол. и клинич. пробл. хламидийных инфекций. М, 1990, 61-62
9. Abel G.S., Terry J.E. Ankylosing spondylitis and recurrent anterior uveitis. Am. Optom. Assoc., 1991; 62, 844-848
10. Beckingsale A.B., Davis J., Gibson J.M. Acute anterior uveitis, ankylosing spondylitis, back pain and HLA-B27. Br. J. Ophthalmol., 1984; 68, 741-745
11. Bloch-Michel E., Nussenblatt R.B. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. Am. J. Ophthalmol., 1987; 103, 234-235
12. Brophy S., Pavy S., Lewis P. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors. J. Rheumatol., 2001, 28 (12), 2667-2673
13. Careless D.J., Chiu B., Rabinovitch T. Immunogenetic and microbial factors in acute anterior uveitis. J. Rheumatol., 1997, 24 (1), 102-108
14. Conway R.M., Graham S.L., Lasser M. Incomplete Reiter's syndrome with focal involvement of the posterior segment. Aust. N. Z. J. Ophthalmol., 1995, 23(1), 63-66
15. Dick A.D., Meyer P., James T. et al. Campath-1H therapy in refractory ocular inflammatory disease. Br. J. Ophthalmol., 2000; 84, 107-109
16. Dodds E.M., Lowder C.Y., Meister D.M. Posterior segment inflammation in HLA-B27+ acute anterior uveitis: clinical characteristics. Ocul. Immunol. Inflamm., 1999, 7(2), 85-92
17. Durrani K., Foster C.S. Psoriatic uveitis: a distinct clinical entity? Am. J. Ophthalmol. 2005, 139(1), 106-111
18. Ebringer A., Baines M., Ptasynska T. Spondyloarthritis, uveitis, HLA-B27 and Klebsiella. Immunol. Rev., 1985, 86, 101-116
19. Ebringer R. Acute anterior uveitis and faecal carriage of gram-negative bacteria. Br J of Rheumatol 1988; 27(suppl. II), 42-45
20. El-Shabrawi Y., Hermann J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. Ophthalmol., 2002, 109(12), 2342-2346

21. Feltkamp T.E.W., Ringrose J. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1998, 10, 314-318
22. Feltkamp T.E.W., Verjans Y.M. The pathogenesis of HLA-B27 associated diseases. XIII Europ. Congr. Rheumatol., Rheumatol. in Europe, 1995, suppl. 2, 24, 45-47
23. Feltkamp T.E.W. HLA-B27, acute anterior uveitis, and ankylosing spondylitis. *Adv. Inflam. Res.*, 1985, 9, 211-216
24. Fernandez-Melon J., Munoz-Fernandes S., Hidalgo V., et al. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies. *J. Rheumatol.*, 2004, 31, 3, 524-527
25. Goto K., Ota M., Maksymowych W.P. Association between MICA gene A4 allele and acute anterior uveitis in white patients with and without HLA-B27. *Am.J. Ophthalmol.*, 1998, 126(3), 436-441
26. Grane U., McKillop-Smith S., Wallace C.A. Expression of the chemokines MIP-1alpha, MCP-1, and RANTES in experimental autoimmune uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2001, 42, 1547-1552
27. Huhtinen M., Karma A. HLA-B27 typing in the categorization of uveitis in a HLA-B27 rich population. *Br. J. Ophthalmol.*, 2000, 84, 413-416
28. Haller-Schober E.M., El-Shabravi Y. Chlamidial conjunctivitis (in adults), uveitis, and reactive arthritis, including SARA. Sexually acquired arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2002, 16(6), 815-828
29. Hayashi S., Guex-Crosier Y., Delvaux A. Interleukin 10 inhibits inflammatory cells infiltration in endotoxin-induced uveitis. *Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1996, 234, 633-636
30. Kasner L., Chan C.-C., Whitcup S.M. The paradoxical effect of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in endotoxin-induced uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1993, 34, 2911-2917
31. Khan M.A., Ball E.J. Genetic aspects of ankylosing spondylitis. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2002, 16(4), 675-690 (4)
32. Kiss S., Letko E., Qamruddin S. Long-term progression, prognosis, and treatment of patients with recurrent ocular manifestations of Reiter's syndrome. *Ophthalmol.*, 2003, 110(9), 1764-1769
33. Kovalev I., Ilin I. Ophthalmological aspects of Reiter's disease. *Vestn. Ophthalmol.*, 1990, 106(4), 65-69
34. Lambert J.R., Wright V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1976, 35(4), 354-356
35. Larkin D.F., Cafferkey M.T., Eustace P. Yersinia-induced uveitis in Ireland. *Br.J. Ophthalmol.*, 1988, 72 (12), 938-941
36. Le Hoang P., Cassoux N., George F. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ocul. Immunol. Inflam.*, 2000, 8, 49-57
37. Linder R., Hoffman A., Brunner R. Prevalence of the spondyloarthritides in patients with uveitis. *J. Rheumatol.*, 2004, 31 (11), 2226-2229
38. Lyons J.L., Rosenbaum J.T. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. *Arch. Ophthalmol.*, 1997, 115(1), 61-64
39. Martin T.M., Kurz D.E., Rosenbaum J.T. Genetics of uveitis. *Ophthalmol. Clin. North. Am.*, 2003, 16(4), 555-565
40. Martin T.M., Smith J.R., Rosenbaum J.T. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2002, 14, 337-341
41. Mintz R., Feller E.R., Bahr R.L. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflam. Bowel. Dis.*, 2004, 10(2), 135-139
42. Moller P., Berg K. Ankylosing spondylitis is part of multifactorial syndrome: Hereditary Multifocal Relapsing Inflammation (HEMRI). *Clin. Genet.*, 1984, 26(3), 187-194
43. Monnet D., Breban M., Hudry C. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis; A study of 175 cases. *Ophthalmol.*, 2004, 111(4), 802-809
44. Munos-Fernandes S., Hidalgo V., Fernandes-Melon J. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J. Rheumatol.*, 2003, 30(6), 1277-1279
45. Nussenblatt R.B., Fortin E., Schiffman R. et al. Treatment of noninfectious intermediate and posterior uveitis with the humanized anti-Tac mAb: phase I/II clinical trial. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 7462-7466
46. Paiva E.S., Macaluso D.C., Edwards A. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 67-70
47. Power W.J., Rodrigues A., Pedroza-Seres M. Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype. *Ophthalmol.*, 1998, 105(9), 1646-1651
48. Rivera-Civico F., Jimenes-Alonso J., Martin-Armada M. HLA-B27+ anterior uveitis with or without associated spondyloarthritis: clinical and immunological features. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58(11), 721-722
49. Reiff A., Takei S., Sadeghi S. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthr. Rheum.*, 2001, 45, 1411-1415
50. Rosenbaum J.T. An Algorithm for systemic evaluation of patients with uveitis: guidelines for the consultant. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1990, 19, 4, 248-257
51. Rosenbaum J.T. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. *J. Rheumatol.*, 1989, 16, 792-796
52. Rothova A., van Veenendaal W.G., Linssen A. Clinical features of acute anterior uveitis. *Am.J. Ophthalmol.*, 1987, 15, 103(2), 137-145
53. Rodriguez A., Akova Y.A., Pedroza-Seres M. Posterior segment ocular manifestations in patients with HLA-B27-associated uveitis. *Ophthalmol.*, 1994, 101, 1267-1274
54. Salinas-Carmona M.C., Nussenblatt R.B., Gery I. Experimental autoimmune uveitis in the athymic nude rat. *Eur. J. Immunol.*, 1982, 12, 480-484
55. de Smet M.D., Bilar G., Mainigi S. Human S-antigen determinant recognition in uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001, 42, 3233-3238
56. Smith J.R. HLA-B27-associated uveitis. *Ophthalmol. Clin. North. Am.* 2002, 15(3), 297-307
57. Smith J.R., Rosenbaum J.T. Management of uveitis. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 2, 309-318
58. Tarasova L.N., Drozdova E.A. Clinical features of HLA-B27 positive and negative uveitis. *Vestn. Ophthalmol.*, 2000, 116(3), 25-27
59. Tromp G., Kuivaniemi H., Raphael S. Genetic linkage of familial granulomatosis, inflammatory arthritis, skin rash, and uveitis to chromosome 16. *Am. J. Hum. Genet.* 1996, 59, 1097-1107
60. Turner M.J., Colbert R.A. HLA-B27 and pathogenesis of spondyloarthropathies. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2002, 14(4), 367-372
61. Uy H.S., Christen W.G., Foster C.S. HLA-B27-associated uveitis and cystoid macular edema. *Ocul. Immunol. Inflam.*, 2001, 9(3), 177-183
62. Wright V. A unifying concept of the seronegative polyarthritis. *Clin. Orthop.*, 1979, (143), 814
63. Van der Linden S., Rentsch H.U., Gerber N. The association between ankylosing spondylitis, acute anterior uveitis and HLA-B27: the results of Swiss family study. *Br. J. Rheumatol.*, 1988, 27, suppl. 2, 39-41

Поступила 15.05.05