

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Яковлев Александр Александрович

**ТАКТИКА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С
УВЕИТАМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ЮВЕНИЛЬНЫМ
ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

3.1.21. Педиатрия

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Костик Михаил Михайлович

Санкт-Петербург – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1 Увеиты, ассоциированные с ЮИА: определение	18
1.2 Классификация увеитов	18
1.3 Терминология, используемая при описании увеитов	20
1.4 Эпидемиология ЮИА с поражением глаз.....	22
1.5 Патогенез увеитов, ассоциированных с ЮИА.....	24
1.6 Клинические проявления увеитов, ассоциированных с ЮИА.....	27
1.7 Диагностика увеитов, ассоциированных с ЮИА	27
1.8 Современные подходы к терапии увеитов, ассоциированных с ЮИА	30
1.8.1 Применение топических и системных ГКС	33
1.8.2 Применение СБМПП.....	35
1.8.3 Применение ББМПП	37
1.8.3.1 Применение ИФНО- α в терапии ЮИА-ассоциированных увеитов.....	39
1.8.3.2 Применение других классов ГИБП в терапии ЮИА-ассоциированных увеитов.....	42
1.9 Наблюдение и контроль за терапией у пациентов с увеитами, ассоциированными с ЮИА.....	44
1.10 Современные подходы к отмене терапии	44
1.11 Осложнения увеитов, ассоциированных с ЮИА	45
1.12 Долгосрочные прогнозы	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
2.1 Структура и дизайн исследования	51

2.2 Этическая экспертиза	58
2.3 Методы статистической обработки данных.....	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	60
3.1 Особенности течения ЮИА у пациентов с увеитом	60
3.2 Роль иммунологических факторов в особенностях течения увеита, ассоциированного с ЮИА	68
3.3 Особенности течения увеита, ассоциированного с ЮИА, у пациентов, подвергшихся микрохирургическому офтальмологическому вмешательству	78
3.4 Сравнение увеитов, ассоциированных с ЮИА, и идиопатических увеитов у детей	90
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	97
4.1 Особенности течения ЮИА с поражением глаз.....	97
4.2 Роль иммунологических факторов в особенностях течения увеита, ассоциированного с ЮИА	100
4.3 Анализ предикторов потребности в хирургическом лечении у пациентов с увеитами, ассоциированными с ЮИА.....	103
4.4 Сходства и различия ЮИА-ассоциированных и идиопатических увеитов: клинико-терапевтический аспект.....	107
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	111
ВЫВОДЫ	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это наиболее частое ревматическое заболевание у детей [144]. ЮИА — диагноз исключения, который собирает несколько разнородных состояний, характеризующихся следующими общими чертами:

1. Артрит на протяжении более 6 недель;
2. Начало артрита до 16-летнего возраста;
3. Исключение иных причин, которые могут вызывать или имитировать клиническую картину артрита.

Наиболее частым внесуставным проявлением ЮИА является увеит [43]. Увеит — это воспаление увеального тракта, включающего в себя радужку, ресничное тело, собственно сосудистую оболочку (хориоидею), и расположенного между сетчаткой и наружной оболочкой — склерой и роговицей [131, 179]. В ряде случаев воспалительный процесс также может распространяться на смежные структуры [97]. В понятие увеита на современном этапе входит более 30 клинически различных состояний [84]. Увеит, ассоциированный с ЮИА — это преимущественно передний негранулематозный увеит, для которого типичен скрытый или маломанифестный дебют [40].

Увеиты у детей встречаются значительно реже, чем у взрослых. На долю детских увеитов приходится всего 5–10% всех увеитов в популяции [79]. Тем не менее их клинико-социальная значимость неуклонно возрастает, что связано с увеличением заболеваемости в последние годы. В ряде современных эпидемиологических исследований отмечается тенденция к увеличению числа впервые выявленных случаев (Финляндия, 2008-2017 гг.) [139]. Увеит, ассоциированный с ЮИА, приобретает особую клиническую значимость как один из наиболее часто встречающихся увеитов аутоиммунной природы. По разным данным, увеит, ассоциированный с ЮИА, составляет от 8% до 61% от всех случаев

увеитов у детей [55, 139]. По данным литературного обзора, увеиты, ассоциированные с ЮИА, составляют до 80% случаев передних увеитов у детей [131]. К сожалению, отечественные эпидемиологические данные, касающиеся увеитов, ограничены: согласно имеющимся публикациям заболеваемость увеитом, ассоциированным с ЮИА, составляет 1,5–2,0 на 100000 детского населения в год, а распространенность составляет 8–11 на 100000 детского населения в год [5].

Необходимо отметить, что частота распространенности увеита у пациентов с известным ЮИА варьируется от 11,6% до 30% [124, 150]. В последнее время появляется все больше данных о различии в распространенности увеита, ассоциированного с ЮИА, в разных популяциях. В ходе международного наблюдательного когортного исследования было показано, что самая высокая частота увеита отмечается в Северной (19,2%) и Южной Европе (19,0%), а самая низкая — в Латинской Америке (6,5%), Африке и на Ближнем Востоке (6,1%), в Юго-Восточной Азии (5,1%) [132]. Помимо географических различий, установлены факторы, влияющие на риск развития увеита у пациентов с ЮИА. Риск развития увеита зависит от подтипа ЮИА. Наибольшую долю среди пациентов с увеитом составляют дети с олигоартритом, однако с меньшей частотой он также может встречаться и у пациентов с энтезит-ассоциированным артритом (ЭАА), псориатическим артритом и серонегативным по ревматоидному фактору (РФ) полиартритом. Известным фактором риска развития увеита у пациентов с ЮИА является наличие антинуклеарного фактора (АНФ) [7], наиболее часто встречающегося у пациентов с олигоартикулярным вариантом ЮИА.

Характерной особенностью ЮИА с поражением глаз является ранний дебют заболевания. Согласно данным ряда исследований, у детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА, заболевание начинается значительно раньше, чем у пациентов с ЮИА без поражения глаз, что может ухудшать прогноз у первой группы пациентов и приводить к снижению качества жизни и нарушениям зрительной функции. Другой важной особенностью является возможность развития увеита до клинических проявлений артрита примерно в 3–7%

случаев [147]. Учитывая бессимптомный характер воспаления, увеит у таких пациентов диагностируется, как правило, при выраженном снижении зрительных функций с наличием внутриглазных осложнений.

Своевременная диагностика приобретает особое значение, поскольку скрытое течение увеита сопровождается высокими рисками инвалидизации вследствие выраженного снижения остроты зрения вплоть до полной слепоты. Диагностика осуществляется в ходе комплексного обследования, включающего в себя клинические, лабораторные и инструментальные методы. В последние годы множество исследований в этой области сосредоточены на выявлении факторов риска, предрасполагающих к развитию увеита у пациентов с ЮИА, а также на уточнении роли иммунологических факторов в патогенезе заболевания. Одним из ключевых направлений исследований является изучение генетической предрасположенности к развитию увеита и поиск аллелей и их комбинаций, связанных с повышенным или, напротив, сниженным риском его возникновения. Исследуются возможные ассоциации между тяжестью течения увеита, ассоциированного с ЮИА, и наличием конкретных генетических вариантов, что открывает перспективы к стратификации пациентов. Это же справедливо по отношению к таким известным иммунологическим маркерам, как АНФ и человеческий лейкоцитарный антиген (human leukocyte antigen, HLA) В27. Выявление иммуногенетических модификаторов течения увеита может способствовать индивидуализации терапии и оптимизации тактики ведения пациентов, что, в свою очередь, может улучшить долгосрочные исходы и качество жизни пациентов с ЮИА.

Терапия ревматических заболеваний, в том числе ЮИА и ассоциированного с ним увеита, претерпевает значительные изменения благодаря развитию генно-инженерных биологических технологий. Появление новых препаратов расширяет терапевтические возможности и позволяет целенаправленно воздействовать на ключевые звенья патогенеза этих заболеваний. В настоящее время доступны различные классы генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), среди которых наибольшее количество данных накоплено в отношении ингибиторов

фактора некроза опухоли- α (ИФНО- α), эффективность которых подтверждена как при суставном, так и при глазном поражении. Имеется довольно ограниченное количество данных об эффективности других групп ГИБП, таких как ингибиторы интерлейкинов (ИЛ), в частности, ИЛ-6, ингибиторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов (гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4, сцепленный с иммуноглобулином, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 immunoglobulin fusion proteins (CTLA-4-Ig)), антитела к В-лимфоцитам. В настоящее время отсутствуют масштабные исследования, посвященные долгосрочным исходам терапии, включая частоту рецидивов увеита, развитие осложнений, а также их влияние на качество жизни и зрительный прогноз пациентов, что затрудняет выработку оптимальных подходов к ведению этих пациентов в отдаленной перспективе.

На современном этапе ключевым моментом в лечении ЮИА и увеита, ассоциированного с ним, является необходимость индивидуализации терапии с учётом клинико-иммунологических характеристик пациента, в том числе наличия предикторов неблагоприятного течения, сопутствующих заболеваний, уровня активности воспалительного процесса и ответа на предшествующую терапию. Современные подходы всё чаще предполагают использование иммуномодулирующей таргетной терапии в более ранние сроки, особенно у пациентов с высоким риском структурных осложнений и снижением зрительных функций с целью улучшения долгосрочных исходов у этих пациентов.

Цель исследования

Целью исследования является обоснование алгоритмов персонафицированной диагностики и терапии увеитов, ассоциированных с ЮИА, и идиопатических увеитов на основании комплексного анализа клинико-демографических и лабораторных характеристик, а также данных о проводимой терапии и ответе на лечение.

Задачи исследования

1. Оценить клинические особенности течения ЮИА у пациентов с увеитом, включая проявления суставного синдрома, частоту обострений и показатели эффективности терапии, по сравнению с пациентами без поражения глаз.
2. Определить роль иммунологических факторов: АНФ и HLA-B27 антигена, в течении ЮИА и ассоциированного с ним увеита.
3. Изучить отличительные черты пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, которым потребовались оперативные вмешательства на органе зрения.
4. Сравнить клинико-демографические характеристики, лабораторные показатели, особенности проводимой терапии и ее эффективность, у пациентов с идиопатическими увеитами и увеитами, ассоциированными с ЮИА.
5. Обосновать и разработать алгоритм персонифицированного ведения пациентов с увеитами иммуновоспалительной природы на основании выявленных факторов риска неблагоприятного течения и исходов.

Степень разработанности темы

Проблема ЮИА с поражением глаз в течение многих лет продолжает вызывать интерес исследователей по всему миру, что связано с существенным влиянием поражения органа зрения на качество жизни пациента [156]. Развитие увеита может сопровождаться формированием структурных и, в ряде случаев, необратимых осложнений, приводя к инвалидизации [156]. В настоящее время накоплен значительный объем данных о распространенности, клинических проявлениях, факторах риска развития увеита у пациентов с ЮИА, однако ряд ключевых аспектов все еще остается недостаточно изучен [7, 90, 124, 150, 156]. Открытыми остаются вопросы персонифицированного подхода к терапии, безопасности и эффективности длительного применения биологических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (ББМПП), оптимальных

сроков назначения иммуномодулирующих препаратов, а также режимов отмены терапии после достижения стойкой ремиссии. На сегодняшний день не получено достаточного количества данных о долгосрочном катамнезе пациентов с увеитами, ассоциированными с ЮИА, включая частоту рецидивов увеита, особенности течения артрита у этих пациентов в дальнейшем, отдаленные исходы заболевания, в том числе влияние на зрительную функцию и качество жизни в целом.

Выявление предикторов развития увеита у пациентов с ЮИА по-прежнему остается одной из ключевых тем исследований. К настоящему моменту определен ряд клинических характеристик и иммунологических маркеров, играющих роль факторов риска развития ЮИА-ассоциированного увеита, что способствовало формированию стратегий скринингового наблюдения и оптимизации подходов к ранней диагностике у детей с ЮИА [7, 156]. С развитием технологий обработки данных на основании этих предикторов с применением методов машинного обучения были построены предсказательные модели, что открыло новые возможности для персонализированной медицины и своевременного выявления пациентов с высоким риском развития увеита [9, 56].

Однако несмотря на тщательное изучение таких клинико-демографических данных и иммунологических маркеров, как пол, возраст дебюта заболевания, АНФ, роль HLA-B27 антигена в развитии увеита осталась менее исследованной. В настоящее время опубликовано ограниченное количество исследований, в которых HLA-B27 антиген рассматривается не только как маркер ЭАА и характерного для него острого переднего увеита [57, 99, 189], но и в более широком смысле — как предиктор развития в том числе бессимптомных форм увеита, ассоциированного с ЮИА [47, 67]. Это позволит более точно стратифицировать пациентов с ЮИА и индивидуализировать наблюдение за ними.

Еще одним малоизученным направлением работы является сравнительная оценка суставного статуса у пациентов с ЮИА с увеитом и без него в силу трудоемкости сбора и систематизации таких данных. Это ограничивает возможность углубленного понимания взаимосвязи между суставным

и офтальмологическим поражением, что препятствует созданию комплексных стратификационных подходов.

Ограниченное число исследований посвящено сопоставлению близких по клинико-патогенетическим характеристикам, но нозологически различных в настоящий момент состояний — идиопатических увеитов иммуновоспалительной природы и увеитов, ассоциированных с ЮИА [45, 50, 66]. Несмотря на выраженные клинические и патогенетические сходства этих двух состояний, в клинической практике по-прежнему могут использоваться различные подходы к их диагностике и лечению. Это подчеркивает необходимость комплексного сравнительного анализа указанных состояний с целью совершенствования клинических подходов и возможной унификации стратегии ведения таких пациентов.

Отдельного упоминания заслуживает недостаточная разработанность проблемы стратификации пациентов по тяжести течения увеита, ассоциированного с ЮИА [23, 74, 114]. Значительное внимание в литературе уделяется выявлению факторов риска развития увеита у пациентов с ЮИА, тогда как исследований, посвященных оценке факторов, ассоциированных с более агрессивным течением заболевания, существенно меньше. Определение этих прогностических маркеров имеет решающее значение для подбора подходящей терапевтической тактики у этих пациентов. Оптимальная стратификация пациентов и своевременная инициация или эскалация системной цитостатической терапии позволяет не только персонализировать лечебную тактику, но и улучшить качество жизни пациентов путем минимизации риска развития офтальмологических осложнений.

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в изучении ЮИА с поражением глаз, целый ряд важных аспектов все еще остается недостаточно исследованным. В связи с этим настоящее исследование направлено на восполнение обозначенных пробелов в этой области знаний, расширение существующих представлений об этой нозологии и решение прикладных клинических задач, связанных с оптимизацией диагностики и терапии пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА.

Научная новизна исследования

В ходе диссертационного исследования уточнены особенности суставного поражения у пациентов с ЮИА с увеитом, включая частоту обострений и эффективность проводимой терапии. Впервые в Российской Федерации произведено сравнительное топографическое сопоставление суставного поражения у детей с ЮИА с увеитом и без него, что позволяет выявить характерные особенности суставного фенотипа у пациентов с ЮИА с поражением глаз.

В рамках исследования произведена оценка роли АНФ и HLA-B27 антигена не только в контексте их прогностического значения для развития увеита у пациентов с ЮИА, но и их потенциального влияния на тяжесть клинического течения увеита, ассоциированного с ЮИА, а также на эффективность проводимой терапии. Установлено, что тяжесть течения увеита в дебюте заболевания не связана с наличием или отсутствием АНФ.

Впервые в Российской Федерации произведен сравнительный анализ пациентов с увеитами, ассоциированными с ЮИА, и идиопатическими аутоиммунными увеитами с детальным изучением клинических, лабораторных данных, а также данных о применяемой терапии. Установлено, что эти заболевания схожи по основным клинико-лабораторным параметрам и ответу на терапию. Отмечено, что используются несколько отличающиеся терапевтические подходы и алгоритмы ведения, обусловленные различием в исходной специализации врачей (ревматологов и офтальмологов). Полученные результаты подчёркивают необходимость установления более тесного междисциплинарного взаимодействия и выработки согласованных стратегий ведения пациентов с увеитами аутоиммунной природы.

Показана значимость раннего назначения цитостатической терапии и ее своевременной эскалации у пациентов с увеитами, ассоциированными с ЮИА, как ключевого фактора, влияющего на контроль внутриглазного воспаления.

Полученные данные подчёркивают важность проактивной терапевтической стратегии при ведении данной категории пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты углубляют представления о взаимосвязи суставного и глазного поражения у пациентов с ЮИА. Выявленные особенности суставного фенотипа у этих пациентов позволяют выделять пациентов, угрожаемых по развитию увеита, ассоциированному с ЮИА. Полученные данные позволяют уточнить роль таких иммунологических факторов, как АНФ и HLA-B27 антиген, в возникновении и течении увеитов, ассоциированных с ЮИА. Сравнительный анализ увеитов, ассоциированных с ЮИА, и идиопатических увеитов позволяет рассматривать эти состояния как части единого спектра аутоиммунных заболеваний с общими клинико-иммунологическими характеристиками, что позволит разработать универсальные стратегии терапии и наблюдения.

Результаты исследования подчеркивают необходимость проактивного подхода к назначению цитостатической терапии и важность ее своевременной эскалации у пациентов с ЮИА с поражением глаз. Отмечена ключевая роль междисциплинарного подхода к пациентам с идиопатическими увеитами иммуновоспалительной природы и увеитами, ассоциированными с ЮИА.

В результате исследования на основании факторов риска, особенностей течения заболевания и иммунологического профиля пациентов были разработаны персонализированные рекомендации по диагностике и лечению пациентов с увеитами, ассоциированными с ЮИА, с использованием современных режимов иммуномодулирующей терапии.

Результаты диссертационного исследования применяются в работе педиатрического отделения №3 и офтальмологического отделения ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Полученные

данные помогают идентифицировать группы пациентов, угрожаемых по развитию увеита, а также пациентов с прогностически более тяжелым течением ЮИА. Это обеспечивает возможность индивидуализированного подхода к мониторингу и лечению пациентов. Результаты работы также используются на кафедре госпитальной педиатрии и кафедре офтальмологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации для разработки материалов лекций и практических занятий, написания учебно-методических пособий.

Методология и методы исследования

Методологическую основу исследования составляют как общенаучные, так и специальные методы. Работа опирается на принципы доказательной медицины и комплексный клинико-эпидемиологический подход. Теоретическую базу исследования составляют современные представления об этиологии, патогенезе, особенностях клинического течения, факторах риска развития, диагностике и терапии ЮИА и аутоиммунных увеитов, в том числе увеитов, ассоциированных с ЮИА. В качестве источников были использованы научные труды отечественных и зарубежных авторов, опубликованные в рецензируемых изданиях.

Исследование представляет собой одноцентровое, ретроспективное когортное исследование, основанное на анализе медицинской документации пациентов, наблюдавшихся в педиатрическом отделении №3 Клиники ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для достижения поставленных цели и задач применялись следующие методы исследования:

- анализ клинико-anamнестических данных;
- анализ лабораторных показателей и данных инструментальных исследований;

- статистические методы обработки данных с использованием специализированного программного обеспечения.

Исследование характеризуется многоэтапной структурой, на каждом этапе которого решались собственные задачи, в связи с чем критерии включения несколько различались в зависимости от этапа. Общими критериями исключения являлись:

- диагноз системного заболевания, отличного от ЮИА, включая системную красную волчанку, васкулиты, системные заболевания соединительной ткани и другие аутоиммунные воспалительные состояния;
- увеит инфекционного происхождения;
- наличие маскарадных синдромов.

В ходе работы было сформировано две базы данных, включающих в себя сведения о клинико-демографических, лабораторных характеристиках, а также данные о терапии пациентов. Применение комплексного подхода и использование современных методов исследования соответствуют поставленным цели и задачам и обеспечивают надежность полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Течение ЮИА с поражением глаз характеризуется более высокой частотой рецидивов артрита, редким вовлечением суставов высокого риска и более частым назначением метотрексата.
2. АНФ и HLA-B27 антиген в сочетании с клиническими и конституциональными особенностями оказывают влияние на течение артрита и увеита у пациентов с ЮИА.
3. Ранний возраст дебюта, задержка в назначении метотрексата и позднее переключение на биологическую терапию при неэффективности метотрексата являются предикторами потребности в микрохирургическом лечении.

4. Идиопатические увеиты иммуновоспалительного происхождения и увеиты, ассоциированные с ЮИА, демонстрируют сходные клинико-демографические, лабораторные характеристики и сопоставимый ответ на терапию.

Апробация и внедрение результатов

Результаты диссертационного исследования доложены на ежегодном 25-ом Конгрессе Ассоциации ревматологов Азиатско-Тихоокеанской Лиги (25th Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, Chiang Mai, Thailand, 2023), на ежегодном 29-ом Европейском Конгрессе детских ревматологов (European Pediatric Rheumatology Congress, Rotterdam, The Netherlands, 2023), на 4-ом ежегодном Конгрессе Педиатрического Общества Африканской Лиги против Ревматизма (4th Paediatric Society of the African League Against Rheumatism Congress, Tunis, Tunisia, 2024), VI Всероссийском конгрессе детских ревматологов с международным участием (Российская Федерация, г. Москва, 2024), Всероссийской научной конференции детских офтальмологов с международным участием «Невские горизонты – 2024» (Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, 2024), 26-ом Конгрессе Ассоциации ревматологов Азиатско-Тихоокеанской Лиги (26th Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, Suntec, Singapore, 2024), ежегодном 31-ом Европейском Конгрессе детских ревматологов (31st European Paediatric Rheumatology Congress, Gothenburg, Sweden, 2024), VII Всероссийском конгрессе детских ревматологов с международным участием (Российская Федерация, г. Москва, 2025), IX национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, 2025), IX Съезд ревматологов с международным участием (Российская Федерация, г. Москва, 2025).

Результаты диссертационного исследования используются в лечебном процессе педиатрического отделения №3 и офтальмологического отделения Клиники ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в учебном процессе кафедры госпитальной педиатрии и кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации для разработки материалов лекций и практических занятий, написания учебно-методических пособий.

Личный вклад автора в получении результатов

Автором был выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, спланирован дизайн исследования. Автором были изучены и проанализированы ретроспективные данные медицинской документации пациентов. У ряда пациентов автором было проведено клиническое обследование, в том числе осмотр совместно с офтальмологом методом биомикроскопии. На основании имеющихся данных автором были сформированы и заполнены базы данных пациентов. Автором было произведено описание полученных результатов, их интерпретация, формулировка выводов и практических рекомендаций, а также изложение данных в диссертационной работе.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 8 полнотекстовых статей в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Семь работ опубликованы в научно-рецензируемых журналах, индексируемых в базе данных Scopus, из которых 1 — полнотекстовая научная статья (в журнале первого квартиля Q1 базы данных Scopus) на английском языке, 4 — полнотекстовых научных статьи (в журналах третьего квартиля Q3 и четвертого квартиля Q4 базы данных Scopus) на русском языке, 2 — тезисов по итогам международных конгрессов (в журнале первого

квартиля Q1 базы данных Scopus) на английском языке. Одна научная статья на русском языке опубликована в научно-рецензируемом журнале, индексируемом в базе данных Web of science.

Объем и структура диссертационной работы

Текст диссертации изложен на 152 страницах машинописного текста на русском языке и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация содержит 18 таблиц и иллюстрирована 12 рисунками. Список цитируемой литературы содержит 190 источников отечественной и иностранной литературы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Увеиты, ассоциированные с ЮИА: определение

ЮИА — это одно из наиболее частых ревматических заболеваний у детей [144]. В современном представлении ЮИА — это диагноз исключения, который устанавливается согласно следующим критериям [144]:

1. Артрит, длительностью более 6 недель;
2. Начало артрита до 16-летнего возраста;
3. Исключение иных причин, которые могут вызывать или имитировать клиническую картину артрита.

Наиболее частым внесуставным проявлением ЮИА является увеит [43]. Термин «увеит» используется для обозначения гетерогенной группы заболеваний, характеризующейся внутриглазным воспалением и затрагивающей различные среды глаза [84]. Для увеита характерно поражение радужки, цилиарного тела и собственно сосудистой оболочки глаза [3, 131, 179], хотя в силу анатомической близости в воспалительный процесс могут вовлекаться и другие структуры глаза: сетчатка и зрительный нерв [32].

Увеиты, ассоциированные с ЮИА — это преимущественно передние увеиты, характеризующиеся негранулематозным воспалением и неманифестным течением [40], однако возможны различные анатомические и морфологические варианты заболевания.

1.2 Классификация увеитов

Увеиты при ревматических заболеваниях, в частности, ассоциированные с ЮИА — это заболевания неинфекционной иммуновоспалительной природы. С целью унификации описания течения и локализации увеитов была принята стандартная номенклатура увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature, SUN) [97], в которой были определены основные формы и категории увеитов.

Анатомическая классификация была принята согласно классификации международной группы по изучению увеитов (International Uveitis Study Group, IUSG) [32] и представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Анатомическая классификация увеитов с уточнениями согласно SUN [32, 97]

Тип	Основная локализация воспаления	Формы
Передний увеит	Передняя камера	Ирит
		Иридоциклит
		Передний циклит
Промежуточный увеит	Стекловидное тело	Парспланит
		Задний циклит
		Гиалит
Задний увеит	Хориоидея, сетчатка	Очаговый, многоочаговый или диффузный хориоидит
		Хориоретинит
		Ретинохориоидит
		Ретинит
Нейроретинит		Нейроретинит
Панувеит	Передняя камера + стекловидное тело + хориоидея/сетчатка	

Классификация SUN также предусматривает описание основных характеристик увеита, а именно — вариантов дебюта, характеристик продолжительности атак, а также течения увеита, что представлено в таблице 2 [97].

Таблица 2 — Классификация увеитов по характеру дебюта и течения [32, 97]

Категория	Описание	Комментарий
Дебют	Внезапное	
	Постепенное	
Продолжительность	Ограниченный	Менее или равно 3 месяцам
	Персистирующий	Более 3 месяцев
Течение	Острый	Внезапное начало, самоограничивающееся течение
	Рецидивирующий	Повторяющиеся эпизоды воспаления с периодами неактивности без терапии 3 месяца и более
	Хронический	Персистирующий увеит с рецидивом в течение 3 месяцев без терапии

1.3 Терминология, используемая при описании увеитов

Увеиты, ассоциированные с ЮИА, изучаются специалистами разного профиля, поэтому с целью унификации методов описания клинической информации была разработана классификация SUN [97], упомянутая ранее. Члены рабочей группы смогли достичь консенсуса, что позволило ввести стандартные определения ключевых терминов, используемых при исследовании увеитов, однако современные исследовательские группы продолжают дополнять терминологию [41, 142]. В таблице 3 и 4 представлены критерии оценки клеточной реакции передней камеры глаза и экссудации (опалесценции, феномена Тиндаля), а ниже перечислены основные термины и понятия.

Таблица 3 — Критерии оценки клеточной реакции передней камеры глаза [97]

Активность	Клеток в поле зрения*
0	< 1
0,5+	1 – 5
1+	6 – 15
2+	16 – 25
3+	26– 50
4+	>50
*Размер поля — щелевой луч 1 мм на 1 мм.	

Таблица 4 — Критерии оценки экссудации (опалесценции, феномена Тиндаля) во влаге передней камеры [97]

Активность	Описание
0	Нет
1+	Слабый – радужка и хрусталик за легким флером
2+	Умеренный – радужка и хрусталик за умеренным флером
3+	Средний – радужка и хрусталик за густым флером
4+	Интенсивный – хлопья, фибрин, детали не видны

Основные термины и понятия:

1. Неактивный передний увеит определен как отсутствие клеточной реакции или редкие клетки. Наличие 1 клетки в каждом поле зрения (или наличие так называемых клеток-теней “trace cells”) свидетельствует об активности 0,5+ и не может быть расценено как неактивный увеит. Таким образом, оба глаза должны отвечать следующим критериям:
 - a. отсутствие клеток во влаге передней камеры глаза при осмотре с помощью щелевой лампы (у пациентов с афакией некоторые клетки могут присутствовать в передней части стекловидного тела);
 - b. отсутствие отека диска зрительного нерва;
 - c. отсутствие макулярного отека;

- d. отсутствие помутнения стекловидного тела (<0,5+);
 - e. оценка общей активности увеита врачом-офтальмологом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (в диапазоне от 0 до 100): результат должен быть 0.
2. Под контролируемым увеитом понимается неактивный увеит или степень активности <1+ клеток в передней камере без новых осложнений, вызванных активным воспалением, по критериям SUN.
 3. Под усилением активности понимается повышение уровня активности увеита на 2 ступени или повышение с степени активности с 3+ до 4+.
 4. Под улучшением понимается понижение уровня активности увеита на 2 ступени или понижение до 0.
 5. Ремиссия определяется как неактивный увеит на фоне отмены всех лекарственных препаратов в течение 3-х месяцев или в течение 6 месяцев на фоне терапии.

Повреждение, связанное с увеитом, имеет следующие признаки:

1. Снижение прозрачности оптических сред (опалесценция влаги передней камеры и стекловидного тела);
2. Снижение остроты зрения;
3. Синехии (спайки);
4. Катаракта;
5. Макулопатия;
6. Отек диска зрительного нерва;
7. Внутриглазная гипертензия (> 21 мм рт. ст.).

1.4 Эпидемиология ЮИА с поражением глаз

Основной идентифицируемой причиной развития увеита у детей является ЮИА [14]. К настоящему времени было проведено много исследований, посвященных эпидемиологическим характеристикам ЮИА. По разным оценкам, заболеваемость ЮИА составляет 3–23 случая на 100 000 детского населения, а

распространенность составляет 16–140 случаев на 100 000 детского населения [147]. По разным оценкам, частота увеита среди пациентов с ЮИА составляет от 11,6% [150] до 30% [124]. По данным систематического обзора литературы, средняя частота встречаемости увеита составляет 8,3% [90]. Важно отметить, что в разных регионах частота встречаемости может быть разной. Международное когортное исследование показало, что наиболее высокая частота встречаемости увеита отмечается в Северной (19,2%) и Южной Европе (19,0%), а самая низкая — в Латинской Америке (6,5%), Африке и на Ближнем Востоке (6,1%) и в Юго-Восточной Азии (5,1%) [132]. Эти результаты подтверждаются и в других исследованиях. Было показано, что в скандинавских странах увеит встречается у 20,5% пациентов с ЮИА, по данным ретроспективного мультицентрового исследования, при этом самая высокая частота встречаемости зафиксирована в финской популяции — 27,5% [91]. В европейских и североамериканских популяциях частота встречаемости увеита несколько ниже и составляет около 12%, согласно немецкому регистру [137].

В японском эпидемиологическом исследовании показано, что частота встречаемости увеита, ассоциированного с ЮИА составила 6,1% [46].

По данным ретроспективного когортного исследования в Турции частота увеита у пациентов с ЮИА составила 7,1% [70], что согласуется с данными, полученными в ходе мультицентрового исследования, в котором частота встречаемости составила 6,8% [78].

В Российской Федерации данные о распространенности ЮИА-ассоциированных увеитов весьма ограничены. Имеющиеся данные демонстрируют заболеваемость — 1,5–2,0 на 100 000 детского населения, распространенность — 8–11 на 100 000 детского населения [2].

1.5 Патогенез увеитов, ассоциированных с ЮИА

Важную роль в этиологии и патогенезе увеитов, ассоциированных с ЮИА, играют как внешнесредовые, так и генетические факторы, однако точные механизмы развития остаются недостаточно изученными.

Широко распространена гипотеза о наличии общего аутоантигена в синовиальной ткани и увеальном тракте, что позволяет объяснить наличие взаимосвязи между ЮИА и увеитом [187]. Однако она не объясняет высокую частоту встречаемости увеита при олигоартикулярном варианте ЮИА, характеризующегося небольшим количеством пораженных суставов, относительно благоприятным прогнозом в плане суставного поражения и нередко тяжелым течением увеита [134]. Попытки идентифицировать общие антигены между соединительной тканью суставов и структурами глаза до настоящего времени не привели к убедительному подтверждению данной концепции, однако данные, полученные в экспериментальных моделях хронического артрита, в определённой степени поддерживают гипотезу о наличии общего антигена, вовлечённого, как в патогенез артрита, так и увеита [187].

Несколько больше известно про генетическую предрасположенность к поражению глаз при ЮИА. В настоящее время моногенные или менделевские паттерны наследования ЮИА не были идентифицированы [187], однако в литературе встречаются данные о семейных случаях увеитов, ассоциированных с ЮИА [186]. Выявлена комбинация аллелей HLA-DRB1*1104 и HLA-DPB1*0201, связанная с увеличением риска развития хронического увеита в 7,7 раза [86, 109]. Также антиген HLA-B27 традиционно ассоциируется с ЭАА и острым передним увеитом [47, 57], хотя некоторые современные исследователи не обнаружили статистически значимой взаимосвязи HLA-B27 антигена с увеитом, ассоциированным с ЮИА [93].

К настоящему моменту установлено, что носительство некоторых HLA-аллелей является протективным. Так, например, носительство HLA-DR1 и HLA-DQA*0101 уменьшает риски развития увеита [86].

Ключевую роль в патогенезе ЮИА и ассоциированного с ним увеита играет срыв механизмов иммунологической толерантности. Иммунологическая привилегия — это свойство определенных тканей блокировать иммунный ответ на антигены, расположенные в этих тканях [115]. Иммунологическая привилегированность глаза обеспечивается множеством механизмов: от секвестрации антигенов за гемотканевыми барьерами до системы индукции девиации иммунного ответа передней камеры глаза [76]. Точные молекулярные механизмы патогенеза увеитов, ассоциированных с ЮИА, неизвестны, однако в ряде исследований было показано, что они затрагивают Т- и В-лимфоциты. Считается, что антигены глазного происхождения вызывают, так называемый, отклоняющийся (девиантный, измененный) системный иммунный ответ, который характеризуется избирательной недостаточностью в клеточном (Th1-клетки) и гуморальном звеньях (В-клетки, секретирующие антитела, связывающие комплемент) [101].

В поддержании иммунологической толерантности также участвуют Fas/FasL- [38] и ассоциированные с программируемой клеточной гибелью 1 (Programmed cell death 1, PD-1) сигнальные пути [77]. По имеющимся данным, они способствуют апоптозу эффекторных Т-клеток, попавших в переднюю камеру глаза [38, 77], а PD-1 сигнальный путь способствует пролиферации и функционированию Т-регуляторных клеток [77]. Однако роль Т-регуляторных клеток недостаточно ясна. Согласно некоторым исследованиям, показано увеличение числа Т-регуляторных лимфоцитов в образцах периферической крови и синовиальной жидкости пациентов с ЮИА [37, 168] и снижение числа циркулирующих Т-регуляторных клеток в периферической крови у пациентов с увеитом [76], что может говорить о потере этого звена иммунологической толерантности. С целью более подробного изучения патогенеза аутоиммунных увеитов, в том числе ЮИА-ассоциированных увеитов, было разработано несколько лабораторных моделей [187]. В модели экспериментального аутоиммунного меланин-индуцированного переднего увеита при изучении биоптатов глаза иммуногистохимическим методом было установлено преобладание числа CD4+Т-

клеток над CD8+Т-клетками и макрофагами [89]. Похожие результаты были показаны и при иммуногистохимическом исследовании человеческих биоптатов глаза: незначительное преобладание CD4+Т-клеток по сравнению с CD8+Т-клетками и CD20+ В-клетками [100]. Несмотря на то, что точные роли подгрупп Т-клеток неизвестны, в моделях было продемонстрировано участие CD4+Т-клеток Th1- и Th17-подтипов, продуцирующих интерферон- γ и ИЛ-17, соответственно [36, 104]. Было описано увеличение числа регуляторных Т-клеток CD4+CD25+FoxP3+, обратно пропорциональное интенсивности воспаления [76]. В условиях экспериментального аутоиммунного увеита эти клетки накапливаются и способствуют разрешению воспаления [76].

В патогенезе неинфекционных увеитов, в том числе ЮИА-ассоциированных, участвуют и В-лимфоциты. Это подтверждается транскриптомным и протеомным анализом ткани радужки и водянистой влаги. Для пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, по сравнению с пациентами с первичной открытоугольной глаукомой, было характерно повышение уровня экспрессии генов, ассоциированных с В-лимфоцитами, включая антигены CD19 и CD20, а также более высокий уровень экспрессии компонентов иммуноглобулина, В-клеточного активационного фактора (B-cell activation factor, BAFF), индуцирующего пролиферацию лиганда (a proliferation-inducing ligand, APRIL), ИЛ-6 и белка, связанного с В-лимфоцитами (белок, специфичный для маргинальной зоны и В1-клеток (marginal zone B and B1 cell specific protein, MZB1)) [174]. Показано, что у пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, в отличие от здоровых людей и пациентов с ЮИА без поражения глаз, отмечались антитела, которые связывались с белками радужки (белком теплового шока с молекулярной массой 71 кДа и кератином), однако неясно, является ли наличие антител причиной или следствием увеита [88].

Важная роль в патогенезе аутоиммунных увеитов принадлежит хемокинам и цитокинам [129]. Вероятно, системные сигналы от хемокинов и других сигнальных молекул «подготавливают» путь через эндотелий для иммунокомпетентных клеток [53, 96, 145], благодаря чему активированные Т-клетки могут пересечь

гематоретинальный барьер, игнорируя механизмы иммунологической толерантности глаза.

1.6 Клинические проявления увеитов, ассоциированных с ЮИА

Увеиты, ассоциированные с ЮИА, делятся на две группы в зависимости от клинической манифестации. Чаще к ним относятся передние хронические неманифестные малосимптомные или бессимптомные увеиты, характеризующиеся постепенным дебютом. Эта группа увеитов чаще встречается у пациентов, серопозитивных по АНФ с олигоартикулярным вариантом ЮИА. Для них характерно скрытое течение увеита без характерных симптомов в виде фотофобии, болевого синдрома, синдрома «красного глаза» [179]. Другой отдельной группой является острый передний увеит, который характеризуется яркой манифестацией в виде синдрома «красного глаза» и фотофобии и преимущественно односторонним поражением. Длительное время считалось, что острые передние увеиты характеризуются ограниченным течением [97], однако в настоящее время накопленные знания указывают, что эти увеиты могут иметь более серьезное течение и исход. Эта группа увеитов чаще связана с носительством антигена HLA-B27 и ассоциирована с энтезит-ассоциированными вариантами ЮИА или спондилорритами [99].

1.7 Диагностика увеитов, ассоциированных с ЮИА

В связи с тем, что увеит, ассоциированный с ЮИА, чаще всего характеризуется скрытым хроническим течением, это заболевание сложно диагностировать в рутинной педиатрической практике. Сложности в вербальной коммуникации и обследовании детей раннего возраста еще больше затрудняют установление диагноза. В настоящее время рекомендации по проведению скрининговых мероприятий у детей с ЮИА разработаны во многих странах, например, в США [7], Германии [83, 137], Канаде [34], Финляндии [103].

В Российской Федерации были утверждены и опубликованы Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение увеитов, ассоциированных с ювенильным идиопатическим артритом» в 2015 и 2016 годах, соответственно [5]. Однако в настоящее время в рубрикаторе клинических рекомендаций [4] представлены только Федеральные клинические рекомендации «Увеиты неинфекционные» [2]. Порядок скринингового обследования также устанавливается в соответствии Федеральными клиническими рекомендациями «Юношеский артрит» [6].

Все дети с подозрением на ЮИА должны быть обследованы офтальмологом в полном объеме, что включает в себя оценку остроты зрения с измерением внутриглазного давления, а также обязательное проведение биомикроскопии глаза в течение 6 недель с момента подозрения на ЮИА даже при отсутствии признаков поражения глаз, а в случае, если имеются какие-либо офтальмологические симптомы — в течение недели [33].

С целью своевременной диагностики поражения глаз у детей с ЮИА пациенты разделены на 2 группы: группа низкого и умеренного риска и группа высокого риска развития увеита.

К группе с низким и умеренным риском относятся пациенты с [7]:

1. олигоартикулярным, полиартикулярным серонегативным по РФ, псориатическим, недифференцированным вариантами ЮИА, серонегативные по АНФ;
2. в возрасте 7 лет и старше на момент начала ЮИА;
3. с длительностью ЮИА более 4 лет;
4. системным вариантом ЮИА, полиартритом, серопозитивным по РФ и ЭАА.

Дети с низким и умеренным риском должны проходить офтальмологическое обследование каждые 6-12 месяцев [7].

К группе пациентов высокого риска развития увеита, относятся дети, соответствующие следующим критериям [7]:

1. олигоартикулярный, полиартикулярный серонегативный по РФ, псориатический, недифференцированный варианты ЮИА, серопозитивные по АНФ;
2. возраст дебюта ЮИА до 7 лет;
3. длительность заболевания менее 4 лет.

Все дети и подростки с высоким риском развития увеита должны проходить офтальмологический скрининг каждые 3 месяца [7].

В Российской Федерации, согласно действующим клиническим рекомендациям, принята следующая схема диспансерного наблюдения за детьми с ЮИА, представленная в таблице 5 [2].

Таблица 5 — Схема диспансерного наблюдения врачом-офтальмологом детей с ЮИА [2]

Подтип ЮИА	Длительность заболевания	Частота наблюдения	
		До 6 лет	После 6 лет
Возраст дебюта ЮИА		До 6 лет	После 6 лет
Олигоартрит, серонегативный полиартрит, псориатический артрит	До 4 лет	Каждые 2-3 месяца	Каждые 6 месяцев
	От 4 до 7 лет	Каждые 6 месяцев	Каждые 12 месяцев
	Более 7 лет	Каждые 12 месяцев	
Системный артрит, серопозитивный полиартрит	До 4 лет	Каждые 3-6 месяцев	Каждые 12 месяцев
	Более 4 лет	Каждые 12 месяцев	

Продолжение таблицы 5

Подтип ЮИА	Длительность заболевания	Частота наблюдения	Подтип ЮИА
ЭАА	Любая	Каждые 6 месяцев	Каждые 12 месяцев

Сокращения: ЭАА — энтезит-ассоциированный артрит.

В настоящее время были выявлены факторы риска и предикторы тяжелого течения увеита [23, 74, 114], к которым относятся мужской пол, быстрое развитие увеита после дебюта артрита либо увеит, предшествующий артриту, наличие синехий при первом осмотре.

В противоположность этим факторам риска, в мультицентровом исследовании было показано, что более поздний возраст дебюта артрита (старше 5 лет) и терапия адалимумабом статистически значимо ассоциировались с достижением неактивного течения увеита продолжительностью не менее 6 месяцев [135].

1.8 Современные подходы к терапии увеитов, ассоциированных с ЮИА

Лечение увеита, ассоциированного с ЮИА, является мультидисциплинарной задачей, требующей совместной работы детского ревматолога, офтальмолога и других медицинских специалистов, вовлеченных в оказание помощи пациенту. Целью лечения является достижение сначала медикаментозной, а затем и, по возможности, безмедикаментозной ремиссии с активностью процесса = 0 [48, 51].

В настоящее время в терапии увеитов, ассоциированных с ЮИА, применяется ступенчатый подход, который подразумевает постепенное усиление терапии по мере невозможности установления контроля или прогрессирования заболевания [7, 51, 123, 125, 178]. К препаратам первой линии терапии относятся топические (в виде глазных капель) глюкокортикостероиды (ГКС). По мере усиления терапии при недостаточном эффекте от местных ГКС применяются

системные противовоспалительные препараты. К препаратам второй линии терапии относятся синтетические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (СБМПП), такие как метотрексат, циклоспорин А (ЦСА), микофенолата мофетил (МФФ) и некоторые другие. Препаратом выбора для лечения увеита, ассоциированного с ЮИА, среди препаратов СБМПП является метотрексат. В случае неэффективности СБМПП следующим этапом является использование ББМПП из группы ИФНО- α , среди которых препаратом выбора является адалимумаб. При неэффективности предыдущих терапевтических опций могут использоваться ББМПП из группы блокаторов ИЛ-6, ингибиторов ко-стимуляции лимфоцитов CTLA-4-Ig или антител к В-лимфоцитам (анти-CD-20). Обобщенный алгоритм подхода к пациентам с увеитами, ассоциированными с ЮИА, представлен в виде блок-схемы на рисунке 1.

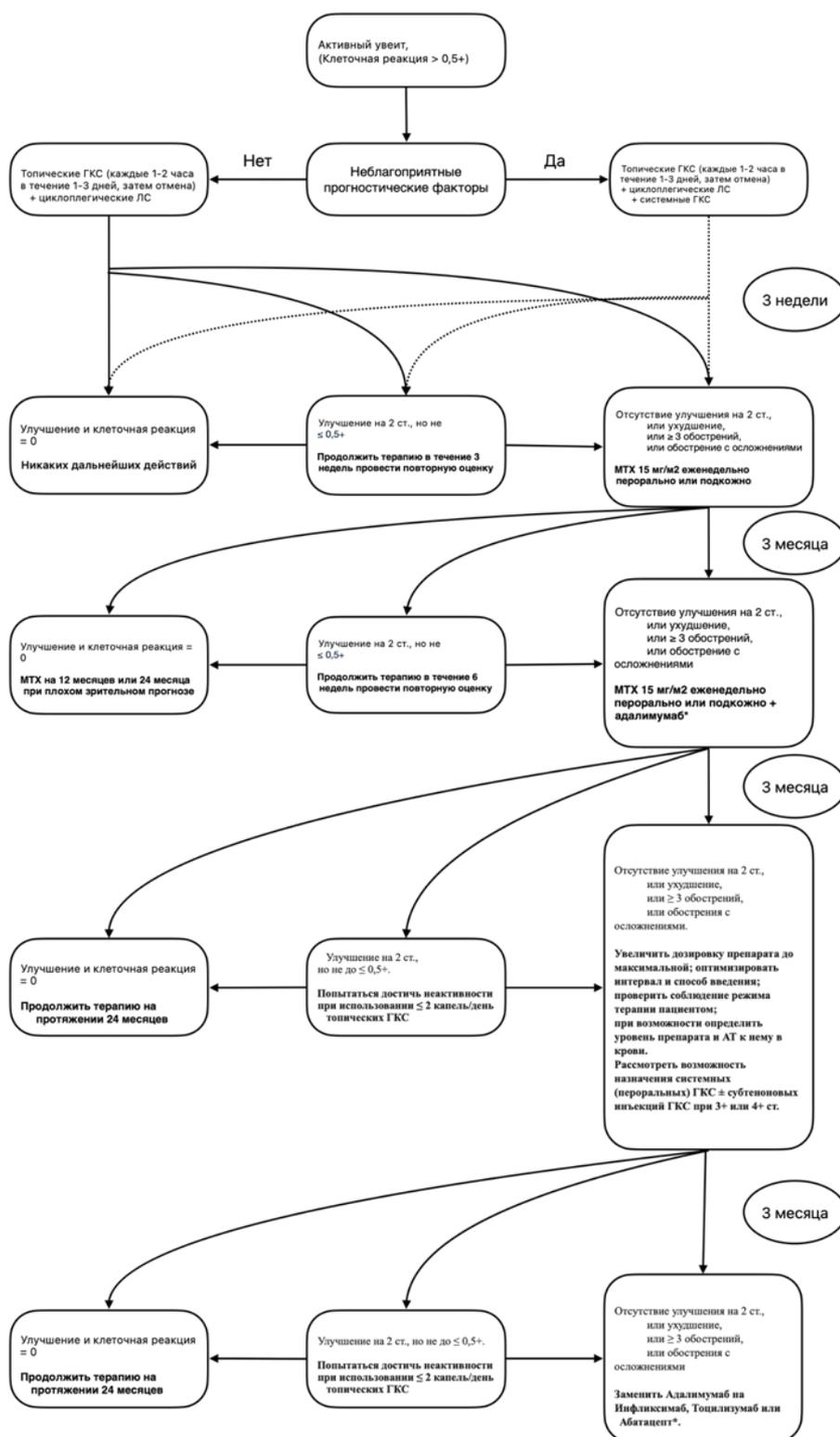


Рисунок 1 — Ступенчатый подход к терапии у пациентов с ЮИА-ассоциированным увеитом (адаптировано из [156])

Сокращения: АТ — антитела, ГКС — глюкокортикостероиды, ЛС — лекарственные средства, МТХ — метотрексат, ст — ступени.

* МФФ является потенциальной альтернативой ГИБП при наличии активного увеита, но без активного артрита.

1.8.1 Применение топических и системных ГКС

В настоящее время все рекомендации сходятся в том, что топические ГКС являются препаратами первой линии в терапии увеитов, ассоциированных с ЮИА [2, 7, 51, 72, 123, 125, 178]. Количество инстилляций определяется степенью тяжести увеита и выраженностью клеточной реакции, однако в зависимости от региона могут применяться разные режимы введения: от одной инстилляции каждый час [123] до одной 1-2 раза в сутки. Отечественными рекомендациями предлагается режим введения от 2 до 5 инстилляций в сутки [2]. Терапия ГКС, в числе топическими, сопряжена с развитием побочных эффектов в виде офтальмогипертензии и глаукомы [167, 178], катаракты, синдрома Кушинга [178]. Установлено, что инстилляция до 3-х капель в сутки безопасна и характеризуется минимальным риском развития стероид-ассоциированной катаракты [151]. В настоящее время предпочтение отдается дексаметазону 0,1% [178] или ацетату преднизолона 1% [7].

На современном этапе в медицинском сообществе нет консенсуса по применению интраокулярных инъекций ГКС и системной терапии. Согласно отечественным клиническим рекомендациям [2], для установления контроля за тяжелыми увеитами (клеточная реакция $\geq 2+$ согласно SUN [97]) рекомендовано проведение парабульбарных или субтеноновых инъекций ГКС. Многие руководства подчеркивают, что интраокулярные инъекции можно рассматривать только как «спасительную» терапию [123, 178] («rescue therapy») в исключительных случаях при наличии факторов риска [178] (массивное воспаление передней камеры, гипотония, макулярный отек, плотные опатитаты стекловидного тела), или когда другие терапевтические опции исчерпаны. Инъекции дексаметазона обладают быстрым, но коротким эффектом [95], а также характеризуются более низкой вероятностью развития системных побочных явлений по сравнению с системной терапией ГКС [178].

В настоящее время многие международные медицинские сообщества придерживаются позиции, что системная терапия ГКС менее эффективна в снижении клеточной реакции передней камеры глаза, чем топическая терапия ГКС [178], однако она может быть использована в качестве переходной терапии («bridge-therapy») на короткий период, пока не будет достигнут эффект СБМПП или ББМПП [7, 123, 178]. При использовании системной терапии ГКС у детей, помимо хорошо известных осложнений в виде повышения внутриглазного давления, катаракты, увеличения веса, необходимо учитывать риск задержки роста, в связи с чем, в случае перорального применения, рекомендовано снижение дозировки в течение 4 недель до менее чем 0,15 мг/кг. При этом суммарная продолжительность терапии не должна превышать три месяца [178]. В тяжелых случаях возможно однократное назначение пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 10-30 мг/кг/сутки в виде однократной инфузии в течение 3 дней [178, 190]. Согласно отечественным рекомендациям [2], системная терапия ГКС играет ключевую роль в терапии острой фазы воспаления и рекомендована к назначению пациентам с рефрактерными неинфекционными увеитами как первая линия терапии. Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) рекомендует интенсифицировать терапию топическими ГКС [7], нежели применение системной ГКС-терапии. Уровень приверженности пациента к терапии также должен быть принят во внимание при выборе схем терапии.

В ряде исследований описан опыт применения интравитреального имплантата дексаметазона. Некоторые работы показывают его эффективность в установлении контроля за упорно текущим увеитом [163]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям, такой метод лечения может применяться только у пациентов старше 18 лет [2]. Международные руководства допускают установку интравитреальных имплантатов при тяжелых увеитах, однако это может быть ассоциировано с большими рисками развития катаракты, офтальмогипертензии и глаукомы [178]. В дополнение к вышесказанному необходимо упомянуть, что интравитреальный имплантат также был достаточно эффективен в предотвращении послеоперационных осложнений [136].

Терапия топическими ГКС требует назначения сопроводительной терапии лекарственными средствами, вызывающими мириаз и циклоплегию, а также другими препаратами для снижения внутриглазного давления. Эта терапия применяется с целью предотвращения формирования синехий и их лечения [2, 178]. В составе комбинированной терапии могут использоваться топические нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), однако их применение в виде монотерапии недопустимо [2, 51, 123, 178].

Врачом-офтальмологом должен проводиться регулярный мониторинг воспалительной активности с целью оценки эффективности терапии топическими ГКС. Прямым показанием к эскалации терапии в виде назначения системной терапии с применением болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (БМПП) является невозможность установить контроль над внутриглазным воспалением в течение 3 месяцев [7, 178]. При сохранении потребности в топических ГКС (1-2 капли в сутки из расчета по 1% ацетату преднизолона) в течение 3 месяцев и более необходимо усиление терапии [2, 7, 48, 51, 123, 178]. В некоторых случаях, при наличии факторов риска, угрожающих снижению/потере зрения, при невозможности установить контроль за воспалением в течение 3 недель, возможна более ранняя инициация системной терапии [123]. При наличии прогностически неблагоприятных факторов, к которым относится увеит, предшествующий артриту, задние синехии, мужской пол, лентовидная кератопатия, глаукома, катаракта, снижение остроты зрения в дебюте, гипотония, макулярный отек, плотная опакитация стекловидного тела, возможна незамедлительная инициация БМПП [51].

1.8.2 Применение СБМПП

Наиболее часто применяемым препаратом у пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, является метотрексат — цитостатический препарат первого выбора, характеризующийся хорошим стероид-сберегающим эффектом [54, 179]. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования

эффективности метотрексата при ЮИА-ассоциированном увеите отсутствуют, однако, согласно данным метаанализа, можно сделать вывод, что метотрексат достаточно эффективен в купировании внутриглазного воспаления [54]. Стандартный режим дозирования составляет 10-15 мг/м² в неделю [118, 164, 178]. В медицинском сообществе нет консенсуса относительно оптимального пути введения метотрексата, однако при применении высоких дозировок предпочтительнее использовать парентеральный путь введения [116, 117, 133, 152], что позволяет достичь более быстрого контроля над увеитом при схожем профиле безопасности [65]. Вероятно, это связано с тем, что при пероральном приеме метотрексата в высоких дозировках не происходит пропорционального повышения концентрации препарата в крови [116, 133]. Считается, что это может быть следствием эффекта первого прохождения (биоэлиминация и биотрансформация) через печень или результатом ограниченного всасывания препарата в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [152].

Необходимо отметить, что метотрексат является препаратом первого выбора при терапии большинства несистемных форм ЮИА [6, 8]. В ряде исследований описан возможный протективный эффект метотрексата в отношении развития новых случаев увеита у детей с ЮИА [120]. В одноцентровом исследовании был проведен сравнительный анализ пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, в зависимости от времени инициации терапии метотрексатом — до или после дебюта увеита. Полученные результаты показали, что в группе пациентов с ЮИА, которым метотрексат был назначен до дебюта увеита, поражение глаз развивалось статистически значимо позже, по сравнению с группой пациентов, получивших метотрексат после дебюта увеита: медианный возраст дебюта увеита составил 6,0 (первый квартиль(quartile 1, Q₁); третий квартиль(quartile 3, Q₃): 3,3; 8,2) лет против 3,5 (Q₁; Q₃: 2,6; 5,7) лет с $p = 0,009$. Интервал между началом артрита и увеита в этой группе также был статистически значимо больше: 1,9 (Q₁; Q₃: 0,5; 4,5) года против 0,3 (Q₁; Q₃: 0,0; 1,26) года ($p < 0,001$). Эти данные могут свидетельствовать о потенциальной способности метотрексата отсрочить время развития увеита [119]. Другие исследования также демонстрируют, что у пациентов, получавших

метотрексат, реже развивался увеит [121, 122]. Таким образом, отсутствие терапии метотрексатом рассматривается рядом исследователей как предиктор возникновения увеита [121, 122]. Слабой стороной этих исследований является наличие значимых различий между группами по распределению по типу артрита: так, в группе пациентов, не получивших метотрексат, отмечается значимо больше участников с олигоартикулярным подтипом ЮИА – фактором риска развития увеита, тогда как в группе, получившей метотрексат, таких пациентов было существенно меньше, что могло повлиять на интерпретацию полученных результатов.

Другими препаратами, которые могут использоваться в терапии увеитов, ассоциированных с ЮИА, являются азатиоприн, МФФ, сульфасалазин, ЦСА и такролимус. ЦСА — это один из немногих препаратов, чья эффективность в терапии неинфекционных увеитов была доказана в рандомизированном двойном слепом исследовании [143]. Хотя в ретроспективном исследовании, посвященном терапии увеитов, ассоциированных с ЮИА, препарат показал невысокую эффективность [105], он может быть использован в качестве дополнения к иммуносупрессивной терапии метотрексатом или как терапия при рефрактерном увеите, не ответившем на другие СБМПП и/или ББМПП [178].

1.8.3 Применение ББМПП

В случае неэффективности СБМПП необходима эскалация терапии и применение ББМПП [51, 125, 178]. ББМПП — это относительно новый класс препаратов для лечения различных заболеваний, в том числе ревматических, а также для лечения внутриглазного воспаления. По отношению к этой группе препаратов также часто используется термин ГИБП, который подразумевает под собой использование технологии их синтеза с участием рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [31]. Мишенью для этих препаратов являются медиаторы воспаления, а также ряд белков на поверхности клеток иммунной системы. В терапии увеитов, ассоциированных с ЮИА, применяются

группы препаратов, среди которых можно выделить антитела к фактору некроза опухоли- α (ФНО- α), ингибиторы ИЛ-6, антитела против В-лимфоцитов, а также средства, блокирующие ко-стимуляцию Т-лимфоцитов.

К настоящему моменту проведено множество исследований эффективности и безопасности ББМПП при лечении ревматических заболеваний, в том числе суставного синдрома при ЮИА [157]. Часть этих же препаратов используются в терапии увеита. В настоящее время для лечения увеитов, ассоциированных с ЮИА имеются следующие препараты, зарегистрированные на территории Российской Федерации:

- Инфликсимаб*
- Цертолизумаба пэгол*
- Адалимумаб
- Голимумаб
- Тоцилизумаб
- Абатацепт
- Ритуксимаб*
- Упадацитиниб*
- Тофацитиниб
- Барицитиниб*

* применение вне инструкции к препарату (off-label) по показанию ЮИА в детском возрасте.

Также важно упомянуть, что перед инициацией ББМПП необходимо провести скрининг на скрытые инфекции, в том числе на туберкулез и гепатит, с целью предотвращения возможных осложнений или обострения сопутствующих заболеваний в ходе терапии [2, 125, 178].

1.8.3.1 Применение ИФНО- α в терапии ЮИА-ассоциированных увеитов

ИФНО- α — это наиболее часто применяемые ГИБП при лечении увеитов, ассоциированных с ЮИА. В настоящее время они представлены двумя видами молекул:

- 1) моноклональными антителами к ФНО- α : адалимумаб, инфликсимаб, голиуммаб, цертолизумаба пэгол;
- 2) растворимыми рецепторами к ФНО- α : этанерцепт.

Адалимумаб — это единственный препарат, получивший одобрение для лечения неинфекционного увеита [1, 85]. К настоящему моменту уже имеется серьезная доказательная база эффективности адалимумаба при неинфекционных, в том числе ЮИА-ассоциированных, увеитах. Эффективность адалимумаба была продемонстрирована в большом количестве исследований, в том числе в нескольких рандомизированных клинических исследованиях, два из которых были посвящены терапии ЮИА-ассоциированных увеитов [16, 20, 21]. Было показано, что адалимумаб обладает выраженным стероид-сберегающим эффектом [42, 44, 108, 176, 180, 188], что позволяет снизить риски потенциальных осложнений, вызванных терапией увеита при помощи ГКС. Адалимумаб способен не только установить контроль за внутриглазным воспалением, но и удерживать его в долгосрочной перспективе, снижая частоту рецидивов увеита [15, 19, 27, 153], хотя не все исследования обнаружили этот эффект [17, 75].

Адалимумаб показывает наибольшую эффективность в ситуациях, когда назначается бионаивным пациентам, то есть в качестве препарата первой линии среди ББМПП. В случае, если пациент до этого уже получал какой-либо другой препарат из группы ИФНО- α , адалимумаб также показывает хороший, но как правило, менее выраженный эффект [17, 61, 162]. В терапии ЮИА-ассоциированных увеитов применяется дозировка 20 мг подкожно каждые 2 недели при массе тела менее 30 килограмм, и 40 мг – при массе тела равной или более 30 килограмм [1, 85]. В некоторых случаях возможно применение адалимумаба на еженедельной основе в интенсивном режиме [2]. Исследования показывают, что

такая схема эффективна и безопасна для контроля внутриглазного воспаления при рефрактерных увеитах [59].

Безопасность адалимумаба, наряду с его эффективностью, является предметом тщательного изучения с момента появления препарата и начала его массового использования при иммуновоспалительных заболеваниях. Хотя в рандомизированном клиническом исследовании было показано, что побочные эффекты чаще встречаются в группе, получавшей адалимумаб, по сравнению с группой плацебо [20]. Согласно имеющимся данным, адалимумаб обладает хорошим профилем безопасности. Для него характерны, в основном, нетяжелые нежелательные явления локального характера в виде покраснения, боли в месте инъекции, нетяжелые инфекции, не требующие антибактериальной терапии [15, 18, 19, 21, 42, 44, 59, 61, 62, 108, 153, 155, 176, 180, 188]. Согласно данным метаанализа, существует предположение о возможной связи между применением адалимумаба и риском развития злокачественных новообразований [62], однако на сегодняшний день убедительных подтверждений этой взаимосвязи не получено.

Не до конца решенным остается вопрос о взаимосвязи между применением адалимумаба и риском развития демиелинизирующих заболеваний. Ряд исследователей рекомендует проводить скрининг с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) с целью выявления аномалий миелинизации до начала терапии адалимумабом из-за рисков развития демиелинизации, однако в исследованной выборке случаев развития демиелинизирующих заболеваний выявлено не было [44]. Другие исследователи сообщают о выявлении одного случая рассеянного склероза на фоне интенсивной терапии адалимумабом [155]. Также было проведено мультицентровое исследование, в ходе которого было показано, что частота встречаемости демиелинизирующих заболеваний при терапии адалимумабом была выше описанной ранее, однако соответствовала общепопуляционной [153].

Другими препаратами из группы ИФНО- α , применяемыми при увеитах, ассоциированных с ЮИА, являются инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаба

пэгол. Эти препараты также представляют собой моноклональные антитела к ИФНО- α .

Инфликсимаб — это химерное моноклональное антитело [52]. В ряде исследований было показано, что инфликсимаб обладает сравнимой с адалимумабом эффективностью. Оба препарата способны снижать частоту обострений увеита без значительных различий [27]. Инфликсимаб также продемонстрировал выраженный стероид-сберегающий эффект [60], сравнимый с адалимумабом [106], хотя не все исследования обнаружили этот эффект [92]. Ряд исследований показывает, что инфликсимаб хуже удерживает контроль за внутриглазным воспалением [39, 111, 154]. Инфликсимаб применяется в виде внутривенных инфузий, что, по мнению ряда исследователей, является его преимуществом над адалимумабом, так как предлагает более гибкие схемы лечения по кратности и вводимой дозировке [92]. Инфликсимаб характеризуется хорошим профилем безопасности, сравнимым с адалимумабом [154], однако часть исследователей отмечают, что терапия инфликсимабом сопряжена с более высокой частотой развития побочных эффектов [111].

Голимуаб — это полностью человеческое моноклональное антитело. В ряде исследований было показано, что препарат способен эффективно подавлять внутриглазное воспаление [165, 166] и может быть эффективен в терапии рефрактерных увеитов, в том числе не отвечающих на адалимумаб [64, 80, 81, 82, 102, 112]. Голимуаб также показал неплохие результаты в случае потери чувствительности к адалимумабу, а не первичной неэффективности ИФНО- α [102]. Голимуаб характеризуется стероид-сберегающим эффектом [63, 64, 82, 102, 112] и хорошим профилем безопасности, сопоставимым с другими ИФНО- α [112].

Цертолизумаба пэгол — это еще один препарат из класса ИФНО- α . К настоящему моменту данных об эффективности и безопасности этого препарата при терапии увеитов, ассоциированных с ЮИА, недостаточно. Согласно проведенному метаанализу цертолизумаба пэгол может быть альтернативой адалимумабу, однако требуется проведение дополнительных исследований [62]. Мультицентровое исследование показывает, что цертолизумаба пэгол может быть

эффективен в лечении кистозного макулярного отека у пациентов с болезнью Бехчета [49].

1.8.3.2 Применение других классов ГИБП в терапии ЮИА-ассоциированных увеитов

В терапии ЮИА-ассоциированных увеитов могут применяться и другие классы БМПП. Среди них можно выделить блокаторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт), рекомбинантные антитела к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб), химерные антитела против CD20 В-лимфоцитов (ритуксимаб), ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб, упадацитиниб).

В ряде исследований абатацепт продемонстрировал эффективность при лечении рефрактерных ЮИА-ассоциированных увеитов [11, 12], однако некоторые работы подчеркивают невозможность достичь длительной ремиссии и полноценного контроля над внутриглазным воспалением на фоне применения абатацепта [13, 175].

Многие исследования показывают эффективность тоцилизумаба при лечении рефрактерных увеитов, ассоциированных с ЮИА [161, 169, 170, 172]. Кроме того, важным свойством тоцилизумаба является возможность купировать такое грозное осложнение, как кистозный макулярный отек [25, 26, 71, 161, 169, 172, 175], и явления васкулита сетчатки [159], что подчеркивает важность этого препарата у пациентов с осложненным течением увеита. Тоцилизумаб характеризовался хорошим профилем безопасности: при ЮИА-ассоциированных увеитах не описано значимых побочных эффектов [161, 171].

Ритуксимаб — это химерное антитело против CD20 на поверхности В-клеток. Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований эффективности и безопасности ритуксимаба в терапии ЮИА-ассоциированных увеитов [30], многие работы показывают, что ритуксимаб может быть эффективным в лечении рефрактерных ЮИА-ассоциированных увеитов [24,

68, 113, 175, 177]. Обострение на фоне терапии обычно происходит через 6–9 месяцев, что, вероятно, связано с восстановлением популяции В-лимфоцитов и, как правило, разрешается введением очередной дозы препараты [175, 177]. Ритуксимаб характеризуется приемлемым профилем безопасности, среди наиболее распространенных нежелательных эффектов отмечают диспепсические явления, инфузионные реакции, тремор [35, 175].

Ингибиторы янус-киназ — это новый класс препаратов, который используется для лечения иммуновоспалительных заболеваний. К ним относятся тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб. Описан единичный случай эффективного применения тофацитиниба у пациента с рефрактерным ЮИА-увеитом, осложненным кистозным макулярным отеком [29]. В другом исследовании описана серия случаев применения барицитиниба [98]. Препарат оказался эффективным для установления контроля за увеитом и поддержания уже имеющегося контроля, а также продемонстрировал стероид-сберегающий эффект. Кроме того, на 31-ом ежегодном Конгрессе Европейского общества детских ревматологов в 2024 г были представлены первые результаты клинического исследования барицитиниба [58]. Первичная конечная точка не была достигнута. Только у 33% участников, получавших барицитиниб был достигнут ответ к 24 неделе терапии, при этом отмечалась 1,03% апостериорная вероятность частоты ответа >57%, что показывает низкую вероятность того, что реальная частота ответа превышает 57%. У 83,3% отмечался как минимум 1 нежелательный эффект от терапии, у 12,5% — тяжелые нежелательные явления. Представленные данные дополняют существующие знания о лечении детей с ЮИА-ассоциированными увеитами, не отвечающих на терапию метотрексатом и ББМПП. Необходимо отметить, что сравниваемые группы были неоднородными по возрастному и этническому составу, что могло повлиять на результаты исследования.

1.9 Наблюдение и контроль за терапией у пациентов с увеитами, ассоциированными с ЮИА

Пациенты с увеитом, ассоциированным с ЮИА, нуждаются в тщательном наблюдении ревматолога и офтальмолога, как для контроля эффективности терапии, так и с целью профилактики осложнений, угрожающих зрению. В случае неконтролируемого течения увеита частота осмотра офтальмологом должна быть подобрана индивидуально с учетом получаемой терапии, показателей внутриглазного давления и наличия осложнений со стороны органа зрения [7]. Пациенты, постепенно снижающие дозы лекарственных препаратов, также нуждаются в тщательном мониторинге в силу необходимости вовремя определить обострение увеита.

1.10 Современные подходы к отмене терапии

В настоящее время нет четкой позиции по вопросу отмены терапии в случае достижения ремиссии увеита, ассоциированного с ЮИА. По современным представлениям, постепенная отмена базисной терапии возможна в случае, если ремиссия длится в течение 24 месяцев без потребности в топических ГКС [51, 178], при этом порядок отмены ГИБП и других противоревматических препаратов неясен. По данным разных исследователей, обострение увеита на фоне отмены базисной терапии может возникать в разные сроки. В исследовании SYCAMORE было продемонстрировано, что несмотря на длительную ремиссию на фоне применения ИФНО- α (в частности, адалимумаба), у большинства пациентов после отмены терапии отмечалось обострение увеита в среднем через 150 дней [18].

В 2025 году были опубликованы результаты первого рандомизированного контролируемого исследования, целью которого было изучение эффективности и безопасности отмены адалимумаба у пациентов с ЮИА-ассоциированными увеитами [160]. В исследование были включены пациенты, находившиеся в

ремиссии на фоне терапии адалимумабом в течение не менее 12 месяцев. Далее участники были случайным образом распределены в соотношении 1:1 в группы, получавшие адалимумаб или плацебо, вводимые подкожно каждые две недели, в течение 48 недель или до возникновения признаков неэффективности лечения. В ходе исследования было показано, что из 87 участников, 6/43 (14%) в группе адалимумаба и 30/44 (68%) в группе плацебо развили рецидив увеита или артрита (отношение рисков (ОР) = 8,7; 95% доверительный интервал (95% ДИ): 3,6–21,2; $p < 0,0001$), с медианой времени в группе плацебо 119 дней (Q_1 ; Q_3 : 84; 243). Отмена адалимумаба приводила к быстрому развитию обострения как артрита, так и увеита. Другим важным выводом этого исследования стало, что терапия СБМПП не обладала протективным эффектом и не увеличивала время до развития обострения.

Также было проведено ретроспективное исследование с целью оценки влияния отмены метотрексата на частоту рецидивов увеита, ассоциированного с ЮИА [146]. В работе было показано, что после отмены метотрексата безрецидивный промежуток был значительно больше у пациентов, получавших метотрексат более трех лет ($p = 0,009$), у детей, чей возраст был старше 8 лет на момент отмены ($p = 0,003$), и у пациентов, у которых не было активного увеита более 2 лет до отмены метотрексата ($p = 0,033$). Более длительная медикаментозная ремиссия на фоне терапии метотрексатом защищала от рецидивов после отмены.

1.11 Осложнения увеитов, ассоциированных с ЮИА

Нередко ЮИА с поражением глаз протекает с развитием осложнений, которые становятся основной причиной нарушения зрения у пациентов [131]. Осложнения могут развиваться как вследствие хронического внутриглазного воспаления, так и быть последствием нежелательных явлений проводимой терапии. Часто осложнения возникают в связи с плохо контролируемым увеитом, что может усугублять прогноз у пациентов с поражением глаз [183].

Наиболее частыми осложнениями являются лентовидная кератопатия, передние и задние синехии, катаракта, повышение внутриглазного давления (офтальмогипертензия) и глаукома, а также гипотония и кистозный макулярный отек. Большая часть из них (лентовидная кератопатия, катаракта, синехии и глаукома) не требует назначения противовоспалительной терапии при отсутствии признаков воспаления [72].

Синехии являются одним из самых распространенных осложнений. Задние синехии встречаются в 50% глаз с увеитом [131], а их наличие при первом осмотре рассматривается как предиктор более тяжелого течения увеита [148]. От свежих синехий можно избавиться путем применения циклоплегических средств, однако в некоторых случаях может потребоваться хирургическое лечение. Кроме того, задние синехии могут способствовать развитию катаракты [149].

Катаракта также является довольно частым осложнением, встречающимся при увеитах, ассоциированных с ЮИА. Она может быть как следствием хронического воспаления, так и результатом терапии ГКС [151]. В случае невозможности установления контроля при рецидивирующем или персистирующем течении увеита необходимо использовать стероид-сберегающие агенты, которые позволяют снизить вероятность развития осложнений.

Глаукома и офтальмогипертензия также могут возникать как вследствие хронического воспалительного процесса внутри глаза, так и применения топических ГКС, что также подчеркивает необходимость применения стероид-сберегающих агентов. Необходимо учитывать, что ряд гипотензивных средств (адренергические агонисты и аналоги простагландинов) могут усиливать воспаление, что требует осторожности при их использовании у пациентов с активным увеитом [131].

Офтальмогипотензия — это редкое, но клинически значимое осложнение, которое наблюдается у 3–9% пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА [127]. Хроническое воспаление приводит к формированию мембран

на цилиарном теле, атрофии цилиарного тела, а также простагландин-опосредованному увеличению увеосклерального оттока, в связи с чем развивается гипотония [87, 107, 173].

Одним из наиболее грозных осложнений увеита, ассоциированного с ЮИА, является кистозный макулярный отек — одна из ведущих причин снижения остроты зрения у детей с увеитом. Это осложнение чаще всего сопровождается срединным или задним увеитом и отражает выраженную воспалительную активность в заднем сегменте глаза. В настоящее время установлены следующие факторы риска развития кистозного макулярного отека [131]:

- повышение уровня ИЛ-6;
- повышение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста;
- повышение уровня простагландинов.

Учет этих факторов риска имеет ключевое значение для своевременного выявления и эффективного лечения данного осложнения, а также для подбора противовоспалительной терапии, направленной на стабилизацию макулярной зоны.

1.12 Долгосрочные прогнозы

В настоящее время доступно довольно мало данных о долгосрочном катамнезе пациентов, страдающих ЮИА с поражением глаз. Одним из таких ранних исследований является работа 2005 года [184]. В ходе повторного клинического обследования спустя 16 лет было выявлено, что у пациентов с малосимптомным увеитом артрит чаще сохранялся в активной форме по сравнению с пациентами без увеита ($p = 0,032$). Это свидетельствует о том, что наличие увеита является предиктором более тяжелого и персистирующего течения артрита. Также было показано, что практически половина пациентов с поражением глаз (8/19, 42,1%) имели активный бессимптомный увеит на момент осмотра, что свидетельствует о сохранении внутриглазного воспаления в течение длительного

времени у взрослых пациентов с ЮИА-ассоциированными увеитами, а у 7 из них отмечался и активный артрит. Такой длительный внутриглазной воспалительный процесс может приводить к развитию осложнений у пациентов, оказывая влияние на качество жизни. Глаукома была выявлена у четырех пациентов, катаракта – у пятерых, хотя зрительные функции были сохранены.

Среди наиболее значимых исследований в этой области также следует отметить работы Skarin и соавторов [110, 182], в которых представлена уникальная по продолжительности наблюдения когорта пациентов. В своих исследованиях авторы смогли проследить течение заболевания на протяжении 7, 24 и 40 лет. Согласно полученным данным, спустя в среднем 7,2 года (после начала увеита) офтальмологические осложнения встречаются у 32/55 (58%) пациентов. У 21/55 (38%) пациентов отмечалось три и более осложнений.

На следующем этапе в среднем спустя 22 года с момента дебюта увеита были получены дополнительные данные. Только 49/55 (89%) пациентов приняли решение участвовать в исследовании и заполнить анкеты. Было отмечено, что со временем количество случаев катаракты и глаукомы у пациентов статистически значимо увеличивалось ($p = 0,002$ и $p = 0,004$, соответственно). При этом если катаракта отмечалась уже на предыдущем этапе, то она сохранялась и в дальнейшем. Из 49 участников только 36 человек (73,5%) проходили регулярные осмотры у офтальмолога, при этом у 27 из 36 (75%) человек отмечались признаки внутриглазного воспаления, и/или эти пациенты регулярно получали топические ГКС. Около половины исходной когорты так и не достигла стойкой ремиссии, либо сталкивалась с периодическими обострениями увеита.

При исследовании этой когорты спустя 40 лет с момента дебюта увеита, у 13/30 (43,3%) человек, или 13/55 (23,6%) пациентов от исходной когорты увеит оставался активным. У 20/30 участников (66,6%) была диагностирована катаракта или была проведена операция по удалению катаракты на одном или обоих глазах, а с учетом всех этапов наблюдения — у 34/55 (61,8%) пациентов исходной когорты. Новых случаев катаракты между 24-ым и 40-ым годами наблюдения не зарегистрировано. Четверо из пациентов с глаукомой/офтальмогипертензией на 24-

летнем этапе наблюдения скончались до начала следующего этапа исследования, и ещё у четырёх (4/55, 7,3%) пациентов была зафиксирована глаукома/офтальмогипертензия на этом этапе. В общей сложности глаукома/офтальмогипертензия была зарегистрирована на каком-либо из трёх этапов у 16/55 (29,0%) пациентов исходной когорты. Оценивая остроту зрения, можно сказать, что в ходе наблюдения при объединении результатов с предыдущих двух этапов у 7/55 (12,7%) пациентов исходной когорты было зафиксировано тяжёлое нарушение зрения на оба глаза хотя бы на одном из трёх этапов наблюдения.

С учетом длительности наблюдения, в этой работе также была проведена оценка летальности. К моменту третьего этапа наблюдения, то есть приблизительно 40 лет с момента дебюта увеита, умерло 11 пациентов. Двое из них скончались до 24-летнего наблюдения. Медианный возраст на момент смерти составил 48 лет, и 8/11 (72,7%) умерших были женщинами. Семь человек (63,6%) имели олигоартикулярную форму ЮИА, трое (27,3%) — полиартикулярную, и один пациент (9,1%) — системную форму ЮИА, согласно критериям Европейского альянса ассоциаций ревматологов (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR).

В четырёх (4/55, 7,3%) случаях ревматическое заболевание было указано в качестве основной причины смерти. В ещё трёх случаях ЮИА был зарегистрирован, как сопутствующее состояние. При учёте всех сопутствующих факторов для каждого пациента, только одна смерть была интерпретирована как вызванная прямым осложнением ЮИА. Злокачественные новообразования и сердечно-сосудистые заболевания не рассматривались как осложнения ЮИА.

Во взрослом возрасте у многих пациентов отмечаются рецидивы увеита, ассоциированного с ЮИА, в связи с чем они могут нуждаться в терапии топическими ГКС. В некоторых случаях возможно бесконтрольное применение этих препаратов, что может приводить к увеличению рисков развития осложнений, снижению зрительных функций и, следовательно, снижению качества жизни.

Таким пациентам необходимо пожизненное регулярное наблюдение у ревматолога и офтальмолога с целью профилактики ухудшения состояния глаз.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Структура и дизайн исследования

Данное диссертационное исследование представлено несколькими этапами, для каждого из которых были разработаны свои собственные цели и задачи, в связи с чем проводился отбор пациентов в соответствующие этапы исследования. Диссертационное исследование состояло из следующих этапов:

1. Сравнительный анализ пациентов с ЮИА с увеитом и без поражения глаз. В данный этап исследования было включено 520 пациентов, из которых 116 пациентов с увеитом и 404 пациента без поражения глаз.
2. Детальный анализ 110 пациентов с увеитами, ассоциированными с ЮИА, с оценкой роли иммунологических факторов в особенностях течения заболевания.
3. Сравнительный анализ оперированных пациентов с увеитами, ассоциированными с ЮИА, и не подвергшихся офтальмологическому оперативному лечению. В исследование вошли 68 пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, среди которых 17 пациентов перенесли офтальмологическое хирургическое вмешательство и 51 пациент — не подвергался операции.
4. Сравнительный анализ увеитов, ассоциированных с ЮИА, и идиопатических увеитов.

Этапы диссертационного исследования отображены на рисунке 2.

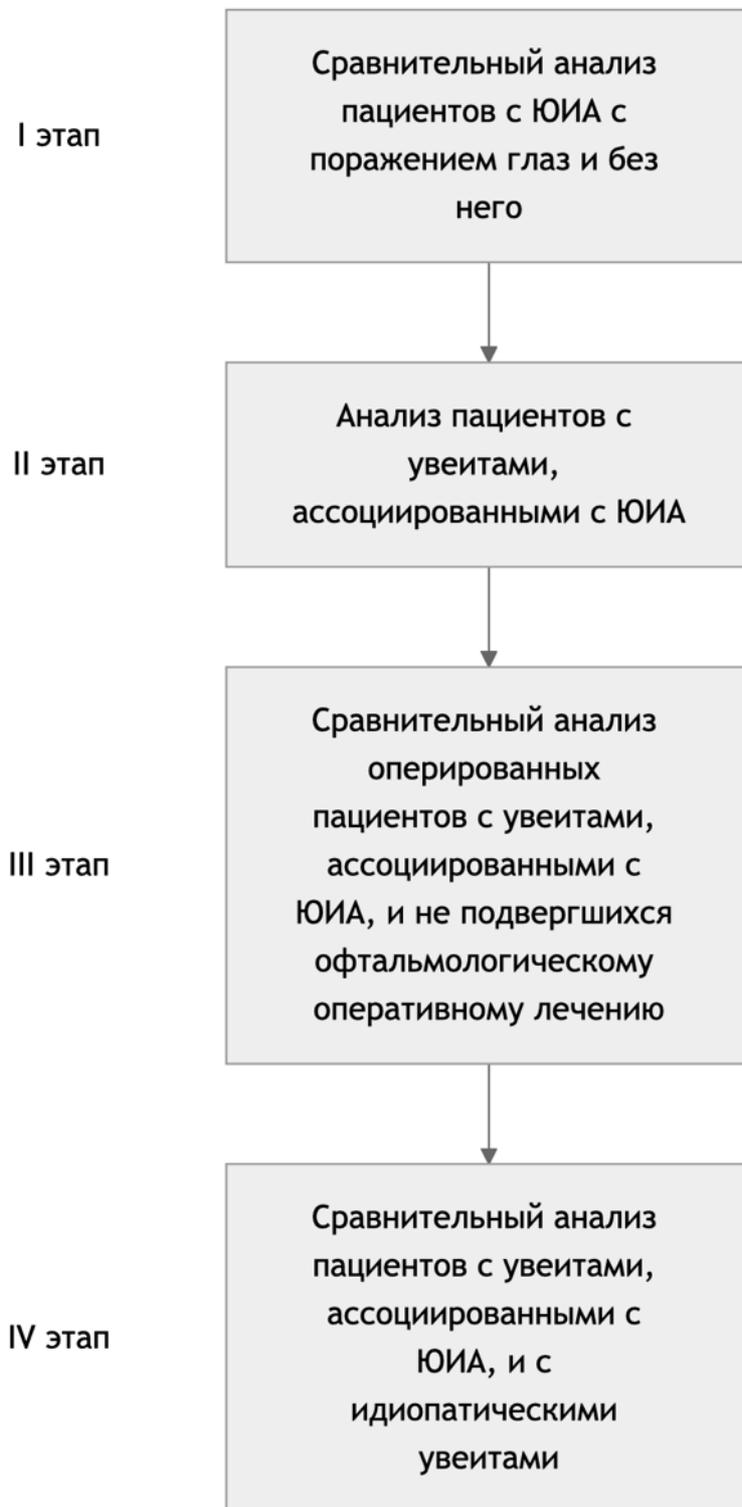


Рисунок 2 — Блок-схема этапов диссертационного исследования

Сокращения: ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

Первый этап исследования включал 520 детей, страдающих ЮИА, среди которых у 116 человек отмечался увеит и у 404 человек — ЮИА без поражения глаз. Все пациенты были обследованы на базе педиатрического отделения №3 Клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Критериями включения на этом этапе были:

1. Диагноз ЮИА, установленный на основании критериев Международной лиги ассоциаций ревматологов (International League of Associations of Rheumatology, ILAR), 2001 [94];
2. Период наблюдения пациентов без поражения глаз не менее 2 лет от момента установления диагноза ЮИА;
3. Возраст до 18 лет.

Критериями исключения являлись:

1. Длительность наблюдения менее 2 лет у пациентов с ЮИА без поражения глаз;
2. Наличие другого заболевания, способного повлиять на риск развития увеита (например, системных заболеваний);
3. Увеит инфекционной этиологии.

На первом этапе исследования оценивались следующие демографические и клиничко-лабораторные показатели и проводимая терапия: пол, возраст дебюта ЮИА, подтип ЮИА, количество активных суставов в дебюте, серопозитивность по АНФ, HLA-B27 статус, серопозитивность по РФ, уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень С-реактивного белка (СРБ), факт назначения цитостатической терапии ГКС, метотрексатом, ГИБП, факт достижения ремиссии по артриту согласно критериям С.А.Wallace и соавт. [22], время до достижения ремиссии и факт обострения артрита.

Для выполнения 2-4 этапов исследования была сформирована дополнительная база данных, в которую были включены пациенты, наблюдавшиеся в педиатрическом отделении №3 Клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Минздрава России с сентября 2007 по май 2023 года. Критериями включения в базу данных были:

1. Установленный диагноз увеита, ассоциированного с ЮИА, или идиопатического увеита;
2. Возраст младше 18 лет.

Критериями исключения являлись:

1. Диагноз системного заболевания, отличного от ЮИА, включая системную красную волчанку, васкулиты, системные заболевания соединительной ткани и другие аутоиммунные воспалительные состояния;
2. Увеит инфекционного происхождения или обусловленный другими причинами;
3. Наличие маскарадных синдромов.

Всего в базу данных было включено 150 пациентов (232 пораженных глаза), 110 – с ЮИА с поражением глаз, 40 – с идиопатическим увеитом. В базу данных были отобраны следующие параметры по категориям:

1. Демографические и общие характеристики:
 - a. пол пациента;
 - b. нозологическая форма: ЮИА или идиопатический увеит;
 - c. подтип ЮИА в соответствии с классификацией ILAR, 2001 [94].
2. Суставной статус:
 - a. дата дебюта суставного синдрома;
 - b. возраст пациента на момент дебюта суставного синдрома;
 - c. количество пораженных суставов в дебюте суставного синдрома.
3. Офтальмологический статус:
 - a. дата дебюта увеита;
 - b. возраст пациента на момент дебюта увеита;

- c. соотношение времени дебюта увеита к дебюту артрита (увеит до артрита, одновременно, после артрита);
- d. анатомическая форма увеита;
- e. тип клинического дебюта увеита;
- f. латеральность глазного поражения;
- g. наличие глазных осложнений при первичном осмотре офтальмолога;
- h. характер осложнений;
- i. факт проведения офтальмологического хирургического вмешательства;
- j. дата офтальмологического хирургического вмешательства;
- k. тип офтальмологического хирургического вмешательства.

4. Лабораторные показатели:

- a. уровень СОЭ в дебюте заболевания;
- b. уровень СРБ в дебюте заболевания;
- c. статус по HLA-B27 антигену;
- d. статус по АНФ.

5. Данные о терапии:

a. Терапия метотрексатом:

- 1) факт назначения метотрексата;
- 2) дата начала терапии;
- 3) время от даты дебюта заболевания до даты начала терапии;
- 4) достижение ремиссии на фоне терапии метотрексатом;
- 5) дата достижения ремиссии;
- 6) временной интервал от даты начала терапии до даты достижения ремиссии;
- 7) факт обострения заболевания на фоне терапии;
- 8) временной интервал от даты достижения ремиссии до обострения на фоне терапии метотрексатом.

b. Терапия ГИБП:

- 1) факт назначения ГИБП;

- 2) дата начала терапии;
- 3) время от даты дебюта заболевания до даты начала терапии;
- 4) время от даты начала терапии метотрексатом до даты начала терапии ГИБП;
- 5) достижение ремиссии на фоне терапии ГИБП;
- 6) дата достижения ремиссии;
- 7) временной интервал от даты начала терапии до даты достижения ремиссии;
- 8) факт обострения заболевания на фоне терапии;
- 9) временной интервал от даты достижения ремиссии до обострения на фоне терапии ГИБП.

с. Терапия ГКС:

- 1) факт применения топических ГКС;
- 2) факт применения интраокулярных инъекций ГКС;
- 3) дата интраокулярного введения ГКС.

6. Периоды наблюдения

- а. дата начала наблюдения;
- б. дата последнего наблюдения;
- с. временной интервал между дебютом суставного синдрома и увеита.

В ходе заполнения базы данных офтальмологическая оценка проводилась путем комплексного офтальмологического исследования с применением метода биомикроскопии согласно критериям SUN [97]. При исследовании эффективности ГИБП учитывалось только первое назначение ГИБП.

С целью визуального отображения принципов отбора пациентов из баз данных для каждого этапа диссертационного исследования на рисунке 3 представлена блок-схема отбора.

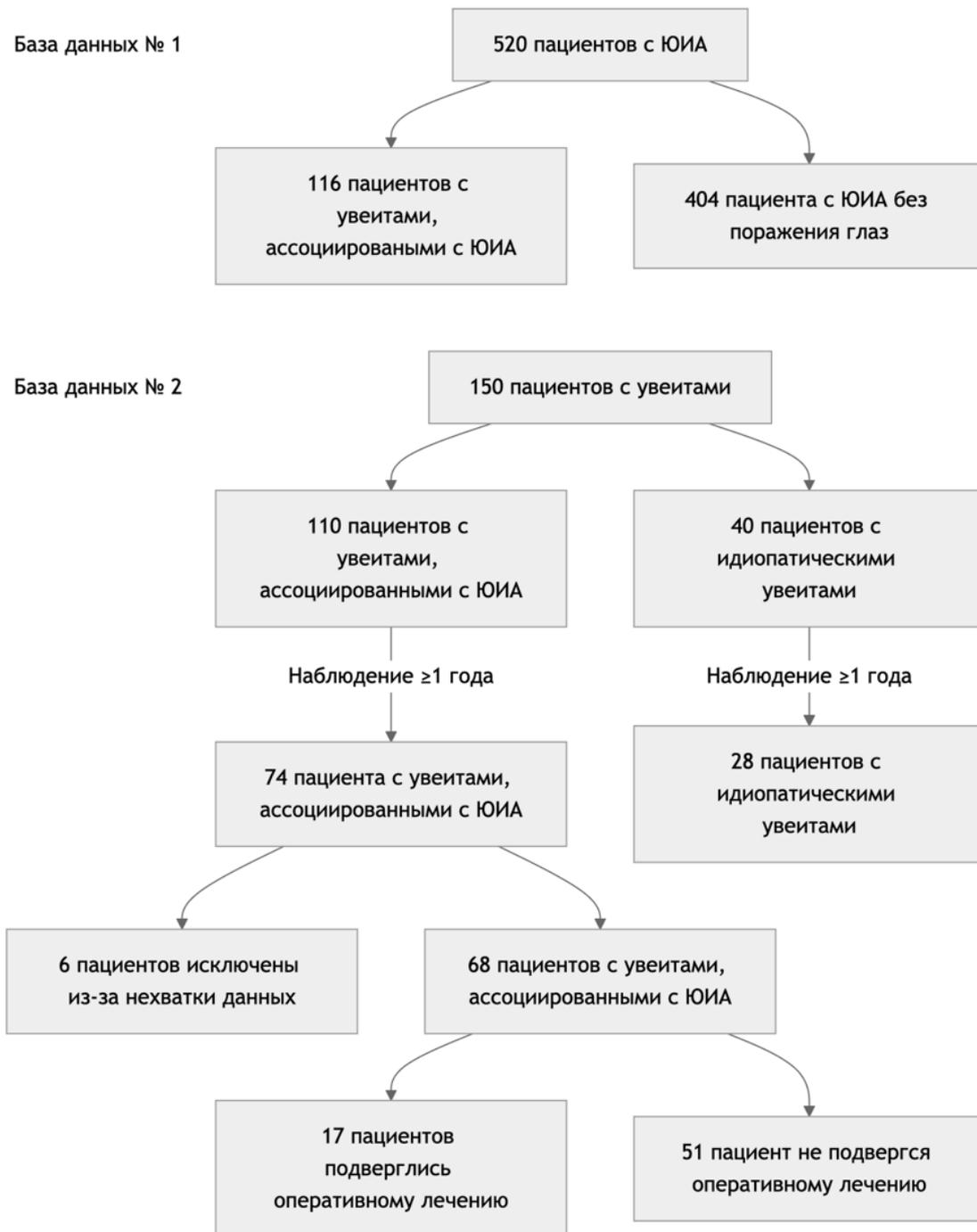


Рисунок 3 — Блок-схема отбора пациентов в каждый этап диссертационного исследования с указанием количества пациентов на каждом этапе

Сокращения: ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

Второй этап диссертационного исследования включал 110 пациентов с увеитами, ассоциированными с ЮИА. Критериями отбора на включение в данный этап исследования являлись: наличие доказанного ЮИА, увеита,

ассоциированного с ЮИА, и возраст менее 18 лет. Критериями исключения являлись диагноз системного заболевания, отличного от ЮИА, включая системную красную волчанку, васкулиты, системные заболевания соединительной ткани и другие аутоиммунные воспалительные состояния, увеит любого происхождения, не связанный с ЮИА, наличие маскарадных синдромов.

Третий этап диссертационного исследования включал 68 пациентов. Дополнительным критерием отбора, помимо ранее использованных для второго этапа, стало время наблюдения в Клинике СПбГПМУ не менее 1 года. Четвертый этап диссертационного исследования включал 150 пациентов. Критерии отбора в данный этап соответствовали обозначенным выше критериям отбора в базу данных.

2.2 Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол № 31/14 от 18 октября 2023 г.) на предмет соответствия положениям Хельсинкской декларации о правах пациента. В каждой истории болезни имелось подписанное законными представителями добровольное информированное согласие, позволяющее использовать данные истории болезни в научных исследованиях в анонимной форме. Все данные были обезличены до этапа анализа.

2.3 Методы статистической обработки данных

Статистический анализ данных выполнялся с использованием Microsoft Office Excel 2021 (США), языка программирования R (версии 4.4.2 от 24.04.2024; R Core Team 2024, Австрия) в среде RStudio 2024.04.2 Build 764, Statistica v. 10.0

(StatSoft Inc., США). Количественные переменные проверялись на нормальность с использованием критерия Шапиро-Уилка и были представлены средним значением, медианой, 1 и 3 квартилями (25%; 75%), минимальным и максимальным значениями. В случае соответствия нормальному распределению для сравнения двух независимых количественных переменных применялся Т-критерий Стьюдента, в противном случае использовался критерий Манна-Уитни. Категориальные данные были представлены абсолютными значениями. Сравнение независимых категориальных переменных анализировалось с помощью составления четырехпольных (2×2) или многопольных таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера. В случае, если количество ожидаемых наблюдений в любой из ячеек таблицы сопряженности было меньше 5, использовался точный критерий Фишера, в ином случае – критерий согласия Пирсона χ^2 . Кроме того, использовался анализ специфичности и чувствительности при помощи AUC-ROC-теста (AUC — area under curve — площадь под кривой, ROC — receiver operating characteristic — рабочая характеристика приёмника) с целью выявления пороговых значений с определением 95% ДИ. Проводился анализ выживаемости методом построения кривых Каплана-Мейера и их сравнения при помощи log-rank теста. А также использовалось построение моделей линейной и логистической регрессии, модели пропорциональных рисков Кокса. Уровнем статистической значимости считалось значение $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Особенности течения ЮИА у пациентов с увеитом

Основной целью данного этапа было оценить клинические особенности течения ЮИА у пациентов с увеитом. В ходе проведения исследования было выявлено, что увеит был диагностирован у 116 (22,3%) из 520 детей с ЮИА. Основные характеристики когорты представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Основные характеристики когорты

Параметр, n (%)	Пациенты с ЮИА, n = 520 (%)
Пол, женский	325 (62,5)
<i>Лабораторные параметры</i>	
Серопозитивность по АНФ	145/334 (43,4)
Наличие антигена HLA-B27	68/234 (29,1)
Серопозитивность по РФ	18/309 (5,8)
<i>Суставной синдром</i>	
Субтип ЮИА	
Олигоартрит	151 (29,0)
Полиартрит	177 (34,0)
Псориатический артрит	30 (5,8)
ЭАА	121 (23,3)
Системный артрит	41 (7,9)
Шейный отдел позвоночника	76 (14,6)
Височно-нижнечелюстной сустав	32 (6,2)

Продолжение таблицы 6

Параметр, n (%)	Пациенты с ЮИА, n = 520 (%)
Грудинно-ключичное сочленение	5 (1,0)
Плечевой сустав	40 (7,7)
Локтевой сустав	94 (18,1)
Лучезапястный сустав	137 (26,3)
Пястно-фаланговые суставы	111 (21,3)
Проксимальные межфаланговые суставы	135 (26,0)
Дистальные межфаланговые суставы	47 (9,0)
Тазобедренный сустав	100 (19,2)
Крестцово-подвздошное сочленение	48/519 (9,3)
Коленный сустав	384 (73,8)
Голеностопный сустав	215 (41,3)
Таранно-пяточный сустав	48 (9,2)
Суставы предплюсны	33 (6,4)
Плюснефаланговые суставы стоп	60 (11,5)
Межфаланговые суставы пальцев стоп	68 (13,1)
<i>Терапия</i>	
Метотрексат	404/492 (82,1)
Генно-инженерная биологическая терапия	243 (46,7)

Продолжение таблицы 6

Параметр, n (%)	Пациенты с ЮИА, n = 520 (%)
Ремиссия по артриту достигнута	341 (65,6)
Обострения по артриту	96/519 (18,5)

Сокращения: АНФ — антинуклеарный фактор, HLA-B27 — human leukocyte antigen B27 — человеческий лейкоцитарный антиген B27, РФ — ревматоидный фактор, ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ЭАА — энтезит-ассоциированный артрит.

В ходе анализа было установлено, что пациенты с увеитом, ассоциированным с ЮИА, характеризовались более ранним дебютом ЮИА, при этом статистически значимых различий по полу между группами выявлено не было. Увеит чаще диагностировался у пациентов европейской популяции. Наибольшая частота встречаемости увеита отмечалась при олигоартикулярном (52/151, 34,4%) и псориатическом подтипе ЮИА (9/30, 30%), в то время как при энтезит-ассоциированном (22/121, 18,2%) и РФ-негативном варианте полиартрита увеит (33/177, 18,6%) встречался значительно реже.

Среди лабораторных показателей у пациентов с увеитом чаще отмечалась серопозитивность по АНФ и отсутствие ревматоидного фактора, а также наблюдалась тенденция к более высокой частоте встречаемости HLA-B27 антигена, однако различия не достигли заданного уровня статистической значимости ($p = 0,064$).

Сравнительный топографический анализ суставного статуса между пациентами с увеитом и без него показал более низкую частоту поражения шейного отдела позвоночника, височно-нижнечелюстного, плечевого, локтевого, лучезапястного, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов кистей, тазобедренного и таранно-пяточного суставов у детей с поражением глаз. Установлено, что пациенты с увеитом, ассоциированным с ЮИА,

характеризовались меньшим количеством активных суставов в дебюте заболевания.

Терапия

Кроме основных демографических и клинико-лабораторных параметров, были оценены и данные о терапии пациентов в этих группах. Так, пациенты с увеитом чаще получали терапию метотрексатом ($p = 0,000001$) и, как правило, получали меньшие кумулятивные дозы ГКС ($p = 0,051$). Частота назначения ББМПП была сопоставимой в обеих группах ($p = 0,100$). У пациентов с увеитом ремиссия суставного синдрома достигалась чаще ($p = 0,028$), однако доля детей, развивших обострение, была выше ($p = 0,00008$).

Результаты сравнительного анализа основных демографических, клинико-лабораторных параметров, а также данных о терапии у пациентов с ЮИА с поражением глаз и без него представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Характеристика пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, и без увеита

Параметр, n (%)	Увеит есть, n = 116 (%)	Увеита нет, n = 404 (%)	p
<i>Демографические характеристики</i>			
Пол, женский	76 (65,5)	249 (61,6)	0,446
Возраст дебюта, годы; М, мин.–макс.	4,4; 2,7–7,7	6,5; 3,4–10,8	0,0003
<i>Лабораторная диагностика</i>			
Серопозитивность по АНФ	46/77 (59,7)	99/257 (38,5)	0,001
Наличие антигена HLA-B27	15/43 (34,9)	53/191 (27,8)	0,064
Серопозитивность по РФ	2/55 (3,6)	16/254 (6,3)	0,026
Гемоглобин, г/л, Me (Q ₁ ; Q ₃)	113 (110; 116)	110 (100; 122)	0,864
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л; М, мин.–макс.	14,0; 12,9– 24,0	12,1; 7,5–16,3	0,088
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л; М, мин.–макс.	326; 256–793	404; 283–452	0,973

Продолжение таблицы 7

Параметр, n (%)	Увеит есть, n = 116 (%)	Увеита нет, n = 404 (%)	p
СОЭ, мм/ч; М, мин.–макс.	27,5; 18,0– 43,0	35,0; 22,0–50,0	0,200
СРБ, мг/л; М, мин.–макс.	11,1; 1,0– 16,0	14,0; 2,7–44,0	0,374
<i>Суставной синдром</i>			
Субтип ЮИА			0,00003
Олигоартрит	52 (44,8)	99 (24,5)	
Полиартрит	33 (28,5)	144 (35,6)	
Псориатический артрит	9 (7,8)	21 (5,2)	
ЭАА	22 (19,0)	99 (24,5)	
Системный артрит	0 (0)	41 (10,2)	
Активные суставы, Me (Q ₁ ; Q ₃)	4,0 (2,0; 8,0)	6,0 (3,0; 14,0)	0,00002
Шейный отдел позвоночника	9 (7,8)	67 (16,6)	0,018
Височно-нижнечелюстной сустав	1 (0,9)	31 (7,7)	0,007
Грудинно-ключичное сочленение	0 (0,0)	5 (1,2)	0,229
Плечевой сустав	2 (1,7)	38 (9,4)	0,006
Локтевой сустав	12 (10,3)	82 (20,3)	0,016
Лучезапястный сустав	15 (12,9)	122 (30,2)	0,0002
Пястно-фаланговые суставы	15 (12,9)	96 (23,8)	0,012
Проксимальные межфаланговые суставы	22 (19,0)	113 (28,0)	0,051
Дистальные межфаланговые суставы	3 (2,6)	44 (10,9)	0,006
Тазобедренный сустав	11 (9,5)	89 (22,0)	0,003
Крестцово-подвздошное сочленение	5/115 (4,4)	43 (10,6)	0,040
Коленный сустав	86 (74,1)	298 (73,8)	0,967

Продолжение таблицы 7

Параметр, n (%)	Увеит есть, n = 116 (%)	Увеита нет, n = 404 (%)	p
Голеностопный сустав	41 (35,4)	174 (43,1)	0,137
Таранно-пяточный сустав	4 (3,5)	44 (10,9)	0,015
Суставы предплюсны	5 (4,3)	28 (6,9)	0,308
Плюснефаланговые суставы стоп	9 (7,8)	51 (12,6)	0,148
Межфаланговые суставы пальцев стоп	9 (7,8)	50 (12,4)	0,167
<i>Терапия</i>			
Кумулятивная доза ГКС, мг; Me (Q ₁ ; Q ₃)	1000 (500; 3000)	3000 (1000; 6000)	0,051
Факт назначения метотрексата	111/114 (97,4)	293 /378 (77,5)	0,000001
Факт назначения ГИБТ	62 (53,6)	181 (44,8)	0,100
Время до назначения ГИБТ, годы; Me (Q ₁ ; Q ₃)	4,7 (2,4; 9,1)	4,0 (2,0; 7,6)	0,125
<i>Исходы ЮИА</i>			
Ремиссия по артриту достигнута	86 (74,1)	255 (63,1)	0,028
Время до ремиссии, годы; Me (Q ₁ ; Q ₃)	3,7 (2,1; 6,6)	3,4 (1,6; 7,0)	0,364
Обострения по артриту	36 (31,0)	60/403 (14,9)	0,00008

Сокращения: M — mean — среднее, мин. — минимальное, макс. — максимальное, АНФ — антинуклеарный фактор, HLA-B27 — human leukocyte antigen B27 — человеческий лейкоцитарный антиген B27, РФ — ревматоидный фактор, Me — median — медиана, Q₁ — first quartile — первый квартиль, Q₃ — third quartile — третий квартиль, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ЭАА — энтезит-ассоциированный артрит, ГКС — глюкокортикостероиды, ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.

При анализе взаимосвязи между развитием увеита и поражением отдельных суставов было установлено, что увеит чаще наблюдался у пациентов с поражением

коленных, голеностопных суставов, а также мелких суставов кистей и стоп. Частота увеита у пациентов с ЮИА в зависимости от пораженных суставов представлена на рисунке 4 в виде тепловой карты.



Рисунок 4 — Распределение частоты развития увеита у пациентов с ЮИА в зависимости от локализации артрита (тепловая карта)

При проведении бинарного логистического регрессионного анализа было выявлено, что основными предикторами развития увеита являлись олигоартрит, количество активных суставов менее 8, серопозитивность по АНФ, рецидивирующее течение артрита. При этом поражение ряда суставов демонстрировало протективный эффект и ассоциировалось со снижением риска

развития увеита. Основные результаты бинарного логистического регрессионного анализа представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Предикторы развития увеита

Параметр	ОШ (95%ДИ)	p
Олигоартрит	2,5 (1,6–3,9)	0,00003
Серопозитивность по АНФ	2,37 (1,4–4,0)	0,001
Число активных суставов $\leq 8^*$	2,8 (1,7–4,7)	0,00003
Обострения ЮИА	2,6 (1,6–4,2)	0,00008
Артрит лучезапястных суставов	0,47 (0,26–0,83)	0,0002
Артрит пястно-фаланговых суставов	0,47 (0,26–0,83)	0,012
Артрит дистальных межфаланговых суставов	0,22 (0,1–0,7)	0,006
Артрит тазобедренных суставов	0,37 (0,2–0,72)	0,003
Артрит таранно-пяточного сустава	0,53 (0,1–0,83)	0,015
Поражение шейного отдела позвоночника	0,42 (0,2–0,88)	0,018
Поражение височно-нижнечелюстной сустав	0,11 (0,01–0,78)	0,007
Артрит плечевого сустава	0,17 (0,04–0,7)	0,006
Артрит локтевого сустава	0,46 (0,24–0,88)	0,016
*Расчет получен при помощи AUC-ROC анализа (сенситивность = 81,0%, специфичность = 39,9%; AUC-ROC=0,63 (95% ДИ: 0,59–0,67)).		

Сокращения: АНФ — антинуклеарный фактор, ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов, AUC-ROC— area under curve receiver operating characteristic — площадь под кривой рабочая характеристика приёмника.

При построении моделей пропорциональных рисков Кокса было установлено, что наличие увеита не оказывало статистически значимого влияния на вероятность достижения ремиссии по артриту [ОР 1,1; 95% ДИ: 0,9–1,4; p = 0,375], а также не было связано с частотой назначения генно-инженерной биологической терапии [ОР 1,1; 95% ДИ: 0,8–1,4; p = 0,484].

3.2 Роль иммунологических факторов в особенностях течения увеита, ассоциированного с ЮИА

Следующим этапом работы была детальная оценка роли иммунологических факторов в особенностях течения увеита, ассоциированного с ЮИА, в связи с чем была отдельно оценена когорта, состоящая из 110 пациентов с ЮИА с поражением глаз. Был оценен 171 пораженный глаз, при этом у 70 (63,6%) пациентов отмечался маломанифестный вариант дебюта увеита, у 40 (46,4%) — симптоматический с синдромом «красного глаза». Основные описательные характеристики когорты представлены в таблице 9.

Таблица 9 — Описательные статистики когорты пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА

Параметр, n (%)	ЮИА-ассоциированный увеит, n= 110
Пол, девочки	67 (60,9)
Время до развития увеита, г., М; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	0,9; 0,3; (-0,2; 2,5)
Возраст установления диагноза увеита, годы, М; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	7,2; 6,4; (4,4; 9,0)
Возраст установления диагноза артрита, годы, М; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	6,4; 5,6; (2,7; 9,3)
Тип увеита	
- передний	81 (73,7)
- парспланит	4 (3,6)
- задний	4 (3,6)
- панuveит	21 (19,1)
Манифестный увеит	40 (36,4)
Одностороннее поражение	49 (44,5)
Наличие осложнений при первом осмотре	34 (30,9)

Продолжение таблицы 9

Параметр, n (%)	ЮИА-ассоциированный увеит, n= 110
АНФ-позитивность	60 (57,7)/104
HLA B27-позитивность	18(35,3)/51
Взаимосвязь увеита и артрита	
- не определить	1 (0,9)
- до артрита	31 (28,2)
- одновременно	19 (17,3)
- после	59 (53,6)
СРБ в дебюте, мг/л, М; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	24,3; 1,5 (1,0; 17,0)
СОЭ в дебюте, мм/ч, М; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	28,0; 22,0; (15,0; 47,0)
Активные суставы в дебюте, М; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	2,0; 1,0; (1,0; 2,0)
Тип артрита	
- олигоартрит	62 (56,4)
- полиартрит	3 (2,7)
- ЭАА	21 (19,1)
- псориатический	2 (1,8)
- недифференцированный	22 (20,0)
- системный	0 (0,0)

Сокращения: ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, М — mean — среднее, Me — median — медиана, Q₁ — first quartile — первый квартиль, Q₃ — third quartile — третий квартиль, АНФ — антинуклеарный фактор, HLA-B27 — human leukocyte antigen B27 — человеческий лейкоцитарный антиген B27, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ЭАА — энтезит-ассоциированный артрит.

Эта когорта пациентов была разбита на несколько подгрупп, с целью нахождения различий между ними. В первую очередь была проведена стратификация по половому признаку. Основные результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 — Сравнительный анализ мальчиков и девочек с ЮИА-ассоциированным увеитом

Параметр, n (%)	Мальчики, n = 43	Девочки, n = 67	p
Время до развития увеита, годы, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	0,4; 0,0; (-0,7; 1,5)	1,2; 0,4; (-0,01; 2,7)	0,070
Возраст установления диагноза увеита, годы, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	8,4; 7,6; (5,6; 10,8)	6,4; 5,2; (3,7; 8,4)	0,003
Возраст установления диагноза артрита, годы, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	8,2; 8,2; (5,6; 10,6)	5,3; 3,6; (2,0; 7,2)	0,00007
Тип увеита			
- передний	28 (65,1)	53 (79,1)	0,262
- параспланит	3 (7,0)	1 (1,5)	
- задний	2 (4,7)	2 (3,0)	
- панувеит	10 (23,2)	11 (16,4)	
Манифестный увеит	20 (46,5)	20 (29,9)	0,104
Одностороннее поражение	20 (46,5)	29 (43,3)	0,845
Наличие осложнений при первом осмотре	14 (32,6)	20 (29,9)	0,834
АНФ-позитивность	21 (53,8)/39	39 (60,0)/65	0,547
HLA B27-позитивность	13 (43,3)/30	5 (23,8)/21	0,234
СРБ в дебюте, мг/л, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	33,6; 4,3 (1,0; 37,9)	18,0; 1,0; (1,0; 16,5)	0,356

Продолжение таблицы 10

Параметр, n (%)	Мальчики, n = 43	Девочки, n = 67	p
Взаимосвязь увеита и артрита			0,175
- не определить	1 (2,3)	0 (0,0)	
- до артрита	15 (34,9)	16 (23,9)	
- одновременно	9 (20,9)	10 (14,9)	
- после	18 (41,9)	41 (61,2)	
СОЭ в дебюте, мм/ч, М; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	33,2; 29,0; (15,0; 49,0)	24,4; 19,0; (10,0; 25,0)	0,146
Активные суставы в дебюте, М; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	1,9; 1,0; (1,0; 2,0)	1,8; 1,0; (1,0; 2,0)	0,598
Тип артрита			0,00008
- олигоартрит	17 (39,5)	45 (67,2)	
- полиартрит	2 (4,7)	1 (1,5)	
- ЭАА	17 (39,5)	4 (6,0)	
- псориатический	0 (0,0)	2 (3,0)	
- недифференцированный	7 (16,3)	15 (22,3)	
- системный	0 (0,0)	0 (0,0)	

Сокращения: ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, М — mean — среднее, Me — median — медиана, Q₁ — first quartile — первый квартиль, Q₃ — third quartile — третий квартиль, АНФ — антинуклеарный фактор, HLA-B27 — human leukocyte antigen B27 — человеческий лейкоцитарный антиген B27, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ЭАА — энтезит-ассоциированный артрит.

Установлены различия в возрасте дебюта ЮИА (изображено на рисунке 5 в виде графика «ящик с усами»), возрасте дебюта увеита (изображено на рисунке 6 в виде графика «ящик с усами») и времени до развития увеита с момента появления суставного синдрома в зависимости от пола. Поражение суставов и увеит развивался статистически значимо раньше у девочек ($p = 0,00007$ и $p = 0,003$, соответственно). Кроме того, в выборке отмечается статистически значимое различие в распределении подтипов ЮИА в зависимости от пола, так у девочек чаще встречается олигоартрит, в то время как для мальчиков был характерен ЭАА ($p = 0,00008$).

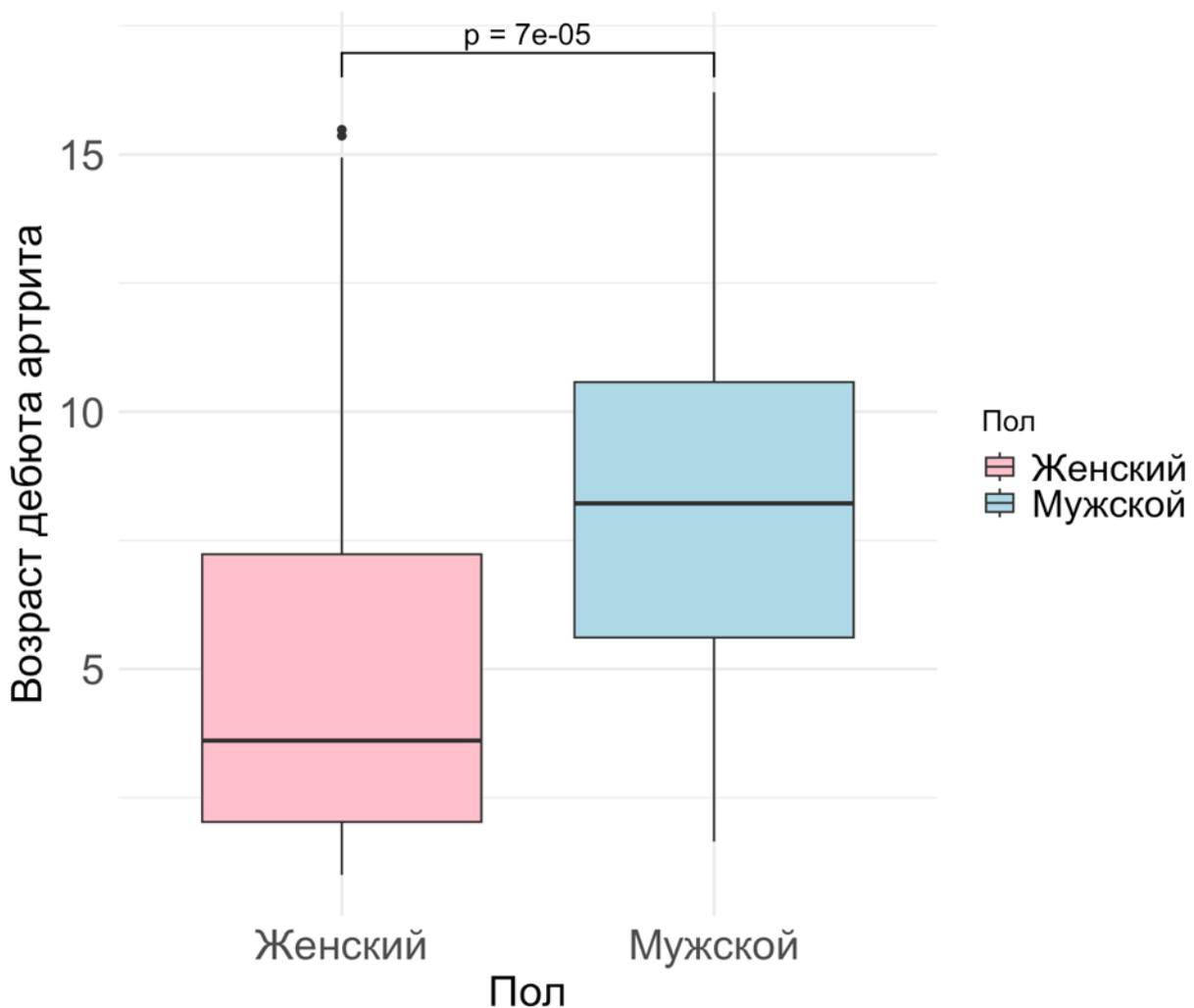


Рисунок 5 — Сравнение возраста дебюта артрита в зависимости от пола

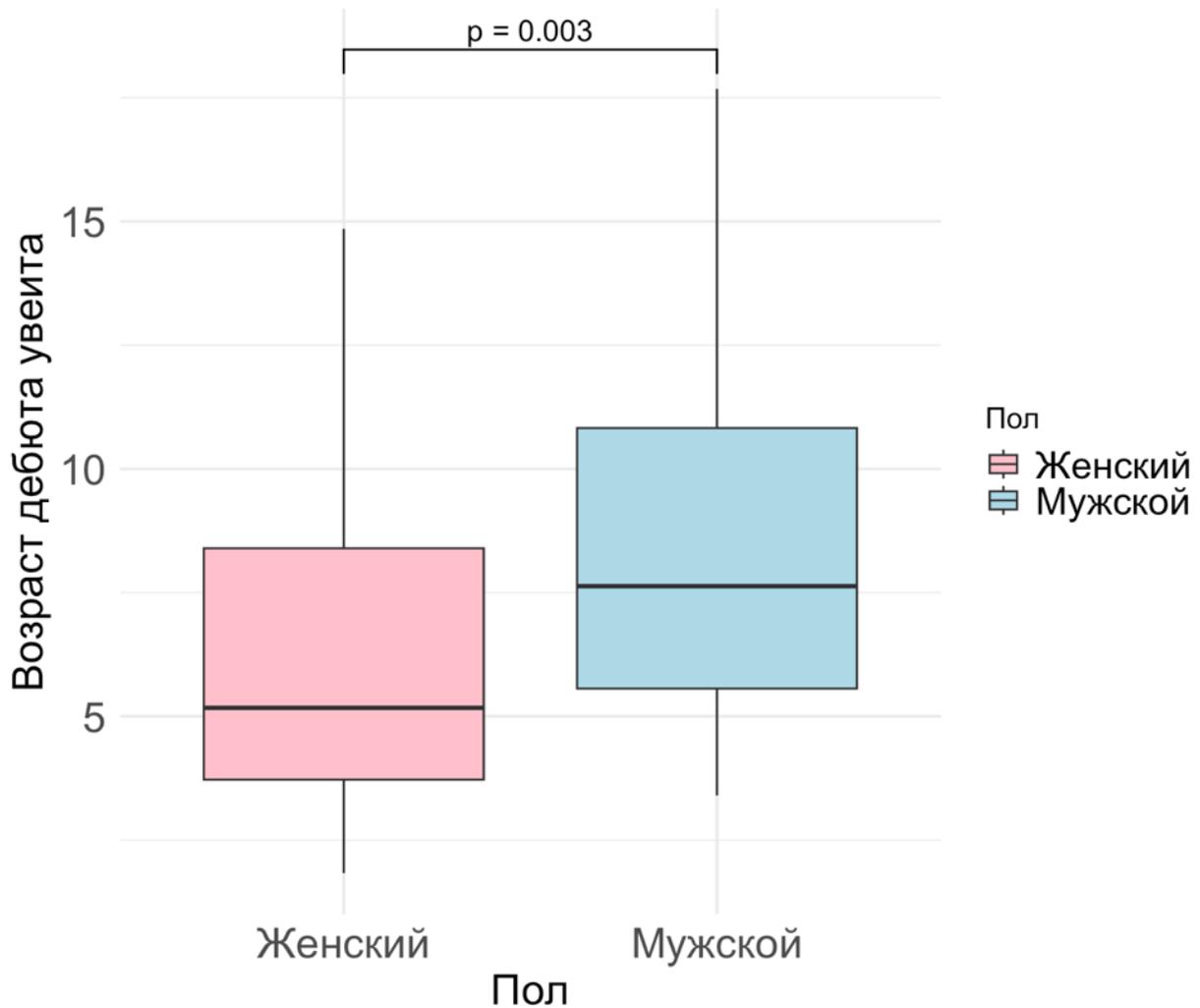


Рисунок 6 — Сравнение возраста дебюта увеита в зависимости от пола

Далее с целью оценки роли иммунологических факторов когорта была стратифицирована в зависимости от HLA-B27 статуса. Основные результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 — Сравнительный анализ пациентов с HLA-B27 позитивным и негативным статусом

Параметр, n (%)	HLA-B27 позитивные, n = 18	HLA-B27 негативные, n = 33	p
Пол, девочки	5 (27,8)	16 (48,5)	0,234

Продолжение таблицы 11

Параметр, n (%)	HLA-B27 позитивные, n = 18	HLA-B27 негативные, n = 33	p
Время до развития увеита, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	-0,6; 0; (-1,7; 0,9)	1,3; 0,3; (-0,2; 3,1)	0,186
Возраст установления диагноза увеита, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	8,7; 6,1; (4,8; 13,6)	8,5; 8,3; (6,4; 10,1)	0,591
Возраст установления диагноза артрита, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	9,3; 8,9; (5,9; 13,2)	7,4; 7,0; (3,6; 10,9)	0,167
Тип увеита - передний - парспланит - задний - панувеит	12 (66,7) 1 (5,5) 0 (0,0) 5 (27,8)	21 (63,6) 3 (9,1) 3 (9,1) 6 (18,2)	0,659
Манифестный увеит	11 (61,1)	8 (24,2)	0,015
Одностороннее поражение	13 (72,2)	9 (27,3)	0,003
Наличие осложнений при первом осмотре	7 (38,9)	8 (24,2)	0,341
АНФ-позитивность	4/15 (26,7)	15/32 (46,9)	0,220
Взаимосвязь увеита и артрита - не определить - до артрита - одновременно - после	0 (0,0) 6 (33,3) 4 (22,2) 8 (44,5)	1 (3,0) 10 (30,3) 5 (15,2) 17 (51,5)	0,795
СРБ в дебюте, мг/л, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	4,7; 1,0; (1,0; 4,7)	25,7; 1,8; (1,0; 14,7)	0,781

Продолжение таблицы 11

Параметр, n (%)	HLA-B27 позитивные, n = 18	HLA-B27 негативные, n = 33	p
СОЭ в дебюте, мм/ч, М; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	33; 25; (23; 46)	22,6; 15; (8,5; 27,0)	0,142
Активные суставы в дебюте, М; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	1,5; 1,0; (1,0; 2,0)	2,0; 1,0; (1,0; 3,0)	0,344
Тип артрита			0,00002
- олигоартрит	2 (11,1)	20 (60,6)	
- полиартрит	0 (0,0)	3 (9,1)	
- ЭАА	13 (72,2)	4 (12,1)	
- псориатический	1 (5,6)	0 (0,0)	
- недифференцированный	2 (11,1)	6 (18,2)	
- системный	0 (0,0)	0 (0,0)	

Сокращения: ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, М — mean — среднее, Me — median — медиана, Q₁ — first quartile — первый квартиль, Q₃ — third quartile — третий квартиль, АНФ — антинуклеарный фактор, HLA-B27 — human leukocyte antigen B27 — человеческий лейкоцитарный антиген B27, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ЭАА — энтезит-ассоциированный артрит.

Носительство антигена HLA-B27 было ассоциировано с односторонним поражением, манифестным дебютом, а также с преобладанием частоты ЭАА в структуре ЮИА. В смешанной логистической регрессии без случайных эффектов установлено, что более старший возраст характеризовался более высокой вероятностью манифестного дебюта $p = 0,012$, отношение шансов (ОШ) 1,29, 95% ДИ: 1,08–1,93, в то время как отсутствие HLA-B27 антигена снижало вероятность манифестного дебюта увеита с $p = 0,010$, ОШ 0,144, 95% ДИ: 0,028–0,579.

В ходе исследования пациенты были разделены на 2 подгруппы в зависимости от возраста дебюта увеита. У детей с возрастом дебюта старше 7 лет отмечалась взаимосвязь между наличием HLA-B27 антигена и манифестацией увеита — для этих пациентов был характерен острый симптоматический увеит ($p = 0,012$). Однако для детей с возрастом дебюта 7 лет и менее такой взаимосвязи обнаружено не было ($p = 0,149$).

Также между собой сравнивались группы, позитивные и негативные по АНФ. Статистически значимых различий в исследуемых группах не выявлено. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 12.

Таблица 12 — Сравнительный анализ пациентов с АНФ позитивным и негативным статусом

Параметр, n (%)	АНФ позитивные, n = 60	АНФ негативные, n = 44	p
Пол, девочки	39 (65,0)	26 (59,1)	0,547
Время до развития увеита, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	0,9; 0,3; (-0,2; 2,4)	0,9; 0,2; (-0,3; 2,7)	0,803
Возраст установления диагноза увеита, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	6,7; 5,8; (4,3; 8,6)	7,7; 7,0; (4,4; 9,8)	0,262
Возраст установления диагноза артрита, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	5,9; 4,7; (2,8; 7,5)	7,0; 7,1; (2,5; 10,0)	0,343
Манифестный увеит	20 (33,3)	18 (40,9)	0,537
Одностороннее поражение	25 (41,7)	22 (50,0)	0,431
Наличие осложнений при первом осмотре	23 (38,3)	9 (20,5)	0,057
HLA-B27-позитивность	4/19 (21,1)	11/28 (39,3)	0,220

Продолжение таблицы 12

Параметр, n (%)	АНФ позитивные, n = 60	АНФ негативные, n = 44	p
Тип увеита			
- передний	45 (75,0)	33 (75,0)	0,611
- парспланит	2 (3,3)	1 (2,3)	
- задний	1 (1,7)	3 (6,8)	
- панувеит	12 (20,0)	7 (15,9)	
Взаимосвязь увеита и артрита			
- не определить	0 (0,0)	1 (2,3)	0,619
- до артрита	16 (26,7)	14 (31,8)	
- одновременно	13 (21,7)	6 (13,6)	
- после	31 (51,6)	23 (52,3)	
Тип артрита			
- олигоартрит	37 (61,7)	22 (50,0)	0,760
- полиартрит	2 (3,3)	1 (2,3)	
- ЭАА	9 (15,0)	10 (22,7)	
- псориатический	1 (1,7)	1 (2,3)	
- недифференцированный	11 (18,3)	10 (22,7)	
- системный	0 (0,0)	0 (0,0)	
СРБ в дебюте, мг/л, М; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	20,4; 1,5; (1,0; 14,3)	23,1; 1,0; (1,0; 38,0)	0,894
СОЭ в дебюте, мм/ч, М; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	25,4; 18,0; (9,5; 33,5)	28,4; 20,0; (15,0; 46,0)	0,763
Активные суставы в дебюте, М; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	1,9; 1,0; (1,0; 2,0)	1,7; 1,0; (1,0; 2,0)	0,953

Сокращения: ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, М — mean — среднее, Me — median — медиана, Q₁ — first quartile — первый квартиль,

Q₃ — third quartile — третий квартиль, АНФ — антинуклеарный фактор, HLA-B27 — human leukocyte antigen B27 — человеческий лейкоцитарный антиген B27, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ЭАА — энтезит-ассоциированный артрит.

3.3 Особенности течения увеита, ассоциированного с ЮИА, у пациентов, подвергшихся микрохирургическому офтальмологическому вмешательству

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ пациентов с ЮИА с поражением глаз, которые наблюдались более 1 года. Когорта из 68 человек была разделена на 2 группы — пациенты, перенесшие офтальмологическое хирургическое вмешательство и не подвергшиеся ему. Описательные статистики когорты приведены в таблице 13.

Таблица 13 — Демографические характеристики когорты пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, включенные в анализ

Параметр, n (%)	ЮИА-ассоциированный увеит, n= 68
Пол, девочки	44 (64,7)
Время до развития увеита, годы, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	0,8; 0,08; (-0,3; 2,3)
Возраст установления диагноза увеита, годы, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	7,2; 7,0; (4,4; 9,6)
Манифестный увеит	27 (39,7)
Одностороннее поражение	29 (42,6)
Наличие осложнений при первом осмотре	21 (30,9)
АНФ-позитивность	41/67 (61,2)
HLA B27-позитивность	7/31 (22,6)

Продолжение таблицы 13

Параметр	ЮИА-ассоциированный увеит, n= 68
Возраст установления диагноза артрита, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	6,4; 5,7; (2,5; 9,7)
Тип увеита - передний - парспланит - задний - панувеит	49 (72,1) 2 (2,9) 4 (5,9) 13 (19,1)
Взаимосвязь увеита и артрита - не определить - до артрита - одновременно - после	0 (0,0) 22 (32,4) 14 (20,6) 32 (47,1)
СРБ в дебюте, мг/л, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	25,5; 2,7; (1,0; 17,0)
СОЭ в дебюте, мм/ч, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	26,0; 19,0; (9,0; 35,0)
Активные суставы в дебюте, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	1,9; 1,0; (1,0; 2,0)
Тип артрита - олигоартрит - полиартрит - ЭАА - псориатический - недифференцированный - системный	43 (63,2) 0 (0,0) 11 (16,2) 2 (2,9) 12 (17,7) 0 (0,0)

Продолжение таблицы 13

Параметр	ЮИА-ассоциированный увеит, n= 68
Монотерапия метотрексатом	57 (83,8)
Время до назначения метотрексата, годы, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	1,1; 0,3; (0,1; 1,5)
Достижение статуса неактивного увеита на фоне терапии метотрексатом	39/55 (70,9)
Время до достижения статуса неактивного увеита на фоне терапии метотрексатом, годы, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	1,1; 0,3; (0,3; 0,6)
Обострение увеита на фоне терапии метотрексатом	25/54 (46,3)
Время до обострения увеита на фоне терапии метотрексатом, годы, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	0,9; 0,6; (0,3; 1,1)
Терапия с использованием ББМПП	44 (64,7)
Время до назначения терапии ББМПП (от дебюта увеита), годы, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	2,3; 1,6; (0,6; 3,7)
Время до переключения на ББМПП, годы, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	1,5; 1,0; (0,4; 1,5)
Достижение статуса неактивного увеита на фоне терапии ББМПП	35/45 (77,8)
Время до достижения неактивности увеита на фоне терапии ББМПП, годы, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	0,3; 0,2; (0,1; 0,4)
Обострение увеита на фоне терапии ББМПП	18/34 (52,9)

Продолжение таблицы 13

Параметр	ЮИА-ассоциированный увеит, n= 68
Время до обострения увеита на фоне терапии ББМПП, годы, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	1,9; 1,6; (0,8; 2,5)
Оперативное лечение	17 (25,0)
Время до первого оперативного лечения, годы, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	4,4; 2,5; (1,1; 6,6)
Применение интраокулярных инъекций ГКС	32 (47,1)
Время до первого интраокулярного применения ГКС, годы, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	1,1; 0,1; (0; 1,5)

Сокращения: ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, М — mean — среднее, Ме — median — медиана, Q₁ — first quartile — первый квартиль, Q₃ — third quartile — третий квартиль, АНФ — антинуклеарный фактор, HLA-B27 — human leukocyte antigen B27 — человеческий лейкоцитарный антиген B27, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ЭАА — энтезит-ассоциированный артрит, ББМПП — биологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, ГКС — глюкокортикостероиды.

Из исследуемой когорты 17 пациентов перенесли микрохирургическое офтальмологическое лечение (всего 36 оперативных вмешательств). В зависимости от типа оперативного вмешательства и вовлеченной анатомической структуры глаза операции были проклассифицированы по типам проведенного хирургического лечения: комбинированные операции — 11 (30,6%), удаление катаракты — 5 (13,9%), вмешательства на роговице — 4 (11,1%), лазерная дисцизия — 2 (5,5%), лазерная иридэктомия — 10 (27,8%), лазерная коагуляция сетчатки — 1 (2,8%), витрэктомия — 1 (2,8%); информация о 2ух (5,5%) случаях оперативного вмешательства была неполной. Комбинированными микрохирургическими операциями считались одновременные вмешательства на нескольких

анатомических структурах глаза. К лазерной дисцизии были отнесены иттрий-алюминиевый гранат (yttrium aluminum garnet, YAG)-лазерная дисцизия или YAG-лазерная капсулотомия — вид микрохирургического лечения, применяемого для лечения вторичной катаракты. Распределение по типам хирургического лечения представлено в виде столбчатой диаграммы на рисунке 7.

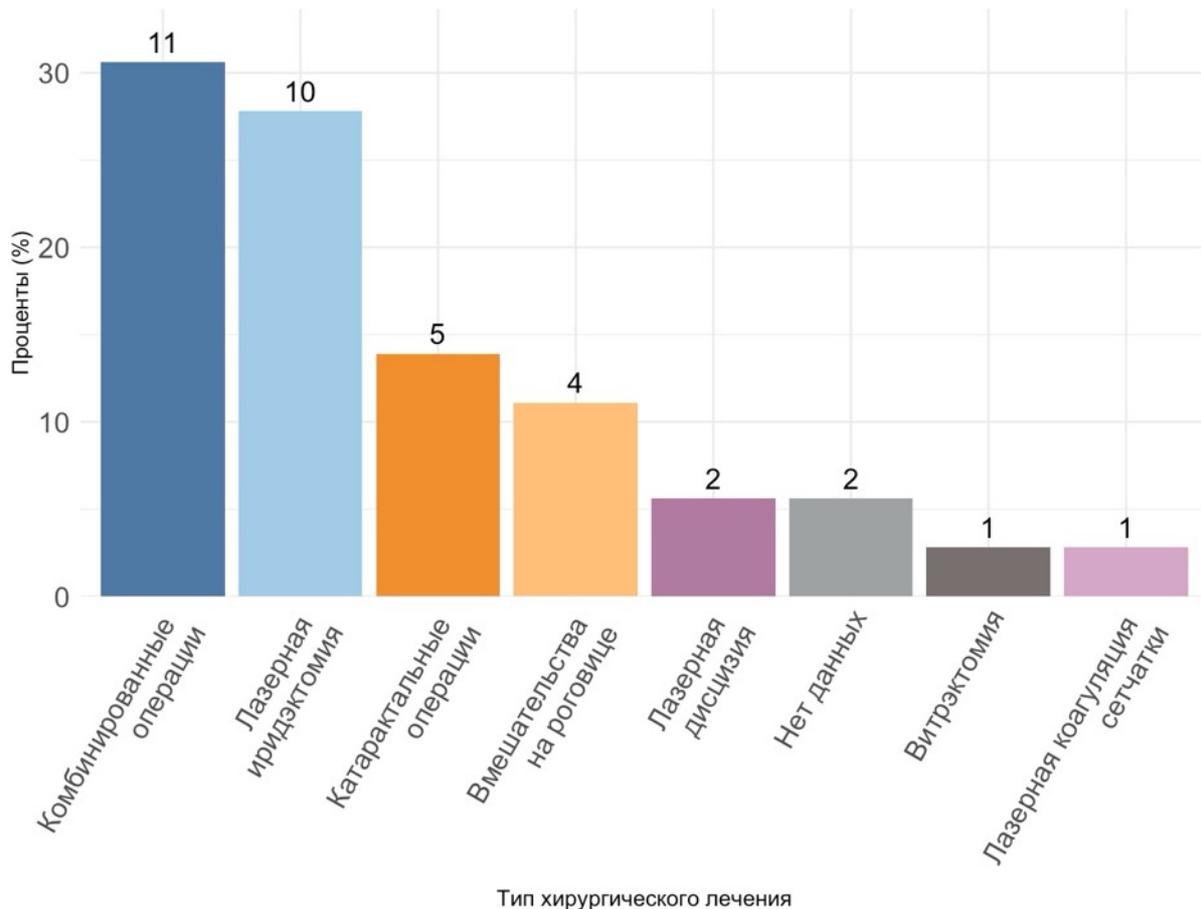


Рисунок 7 — Распределение проведенного хирургического лечения по типам

У 11 пациентов из 17 (64,7%) были проведены плановые операции с целью улучшения зрительных функций. К ним относились экстракции катаракты с синехиотомией или с витрэктомией. На момент оперативного вмешательства эти пациенты находились в лекарственной ремиссии. Неотложное хирургическое лечение было проведено у 4 из 17 пациентов (23,5%) в связи с резким повышением внутриглазного давления, болевым синдромом или наличием бомбажа радужки. Эти вмешательства выполнялись независимо от наличия или отсутствия внутриглазного воспаления. Информация о двух оставшихся пациентах (11,8%) была утрачена.

В ходе исследования были получены следующие результаты. Пациенты, перенесшие хирургическое лечение, характеризовались, вероятно, более тяжелым фенотипом заболевания, для которого был характерен более ранний дебют артрита ($p = 0,017$) и увеита ($p = 0,004$), при этом статистически значимых различий по времени до развития увеита от дебюта артрита выявлено не было. Также необходимо отметить, что частота достижения неактивности увеита на монотерапии метотрексатом у этих пациентов была ниже ($p = 0,015$), время до достижения неактивности внутриглазного воспаления статистически значимо дольше ($p = 0,036$). Этой группе пациентов чаще требовалась терапия с использованием ББМПП (ОШ = 5,6; 95% ДИ: 1,11–55,19; $p = 0,021$). Пациенты, не подвергшиеся оперативному лечению, достигали ремиссии на монотерапии метотрексатом примерно в пять раз чаще (ОШ 5,29, 95% ДИ: 1,23–24,90, $p = 0,015$). Основные результаты сравнительного анализа представлены в таблице 14.

Таблица 14 — Сравнительный анализ пациентов с увеитами, ассоциированными с ЮИА, в зависимости от факта перенесенного микрохирургического офтальмологического лечения

Параметр, n (%)	Оперированные пациенты, n = 17	Не оперированные пациенты, n = 51	p
Пол, девочки	11 (64,7)	33 (64,7)	1,0
Время до развития увеита, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	1,0; 0,3; (0,0; 1,5)	0,8; 0,0; (-0,3; 2,0)	0,801
Возраст установления диагноза артрита, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	4,6; 3,1; (2,2; 5,9)	7,1; 6,5; (3,0; 10,7)	0,056
Возраст установления диагноза увеита, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	5,6; 4,9 (3,7; 8,2)	7,9; 7,8; (4,7; 10,8)	0,017

Продолжение таблицы 14

Параметр, n (%)	Оперированные пациенты, n = 17	Не оперированные пациенты, n = 51	p
Тип артрита			0,144
- олигоартрит	10 (58,8)	33 (64,7)	
- полиартрит	0 (0,0)	0 (0,0)	
- ЭАА	1 (5,9)	10 (19,6)	
- псориатический	0 (0,0)	2 (3,9)	
- недифференцированный	6 (35,3)	6 (11,8)	
- системный	0 (0,0)	0 (0,0)	
Тип увеита			0,553
- передний	11 (64,7)	38 (74,5)	
- парспланит	0 (0,0)	2 (3,9)	
- задний	1 (5,9)	3 (5,9)	
- панувеит	5 (29,4)	8 (15,7)	
Манифестный увеит	6 (35,3)	21 (41,2)	0,779
Одностороннее поражение	6 (35,3)	23 (45,1)	0,577
Наличие осложнений при первом осмотре	7 (41,2)	14 (27,5)	0,366
СОЭ в дебюте, мм/ч, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	32,7; 24,0 (19,5; 41,5)	25,3; 18,5; (8,3; 34,3)	0,551
СРБ в дебюте, мг/л, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	50,7; 18,0; (9,5; 75,5)	22,8; 2,1; (1,0; 14,7)	0,358
Активные суставы в дебюте, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	1,4; 1,0; (1,0; 1,5)	2,1; 2,0; (1,0; 2,0)	0,109
АНФ-позитивность	9/16 (56,3)	32 (62,7)	0,770
HLA B27-позитивность	2/8 (25,0)	5/23 (21,7)	1,0
Монотерапия метотрексатом	15 (88,2)	42 (82,4)	0,568

Продолжение таблицы 14

Параметр, n (%)	Оперированные пациенты, n = 17	Не оперированные пациенты, n = 51	p
Время до назначения метотрексата, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	1,4; 0,8; (0,3; 1,7)	1,0; 0,3; (0,1; 0,7)	0,057
Время до достижения статуса неактивного увеита на фоне терапии метотрексатом, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	1,6; 0,6; (0,4; 1,1)	0,9; 0,3; (0,2; 0,4)	0,036
Время до обострения увеита на метотрексате, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	0,8; 0,6; (0,5; 1,1)	0,9; 0,5; (0,3; 1,0)	0,679
Достижение статуса неактивного увеита на фоне терапии метотрексатом	6/14 (42,9)	33/41 (80,5)	0,015
Обострение увеита на фоне терапии метотрексатом	5/13 (38,5)	20/41 (48,8)	0,545
Применение интраокулярных инъекций ГКС	8 (52,9)	24 (47,1)	1,0
Время до первого интраокулярного применения ГКС, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	1,6; 0,0 (0,0; 0,1)	1,0; 0,2; (0,0; 1,6)	0,353

Продолжение таблицы 14

Параметр, n (%)	Оперированные пациенты, n = 17	Не оперированные пациенты, n = 51	p
Применение ББМПП	15 (88,2)	29 (56,9)	0,021
Время от дебюта увеита до назначения терапии ББМПП, годы, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	3,1; 2,3; (1,1; 5,3)	1,8; 1,3; (0,5; 3,5)	0,065
Время от старта терапии метотрексатом до назначения ББМПП, годы, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	1,6; 1,1; (0,6; 1,7)	1,4; 1,0; (0,4; 1,2)	0,458
Достижение статуса неактивного увеита на фоне терапии ББМПП	11/15 (73,3)	24/30 (80,0)	0,710
Время до достижения статуса неактивного увеита на фоне терапии ББМПП, годы, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	0,3; 0,2; (0,1; 0,3)	0,3; 0,2; (0,1; 0,4)	0,810
Обострение увеита на фоне терапии ББМПП	8/12 (66,7)	10/22 (45,5)	0,297
Время до обострения увеита на фоне терапии ББМПП, годы, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	1,4; 1,0; (0,3; 2,0)	2,3; 1,9; (1,4; 3,0)	0,323

Сокращения: ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, М — mean — среднее, Ме — median — медиана, Q₁ — first quartile — первый квартиль, Q₃ — third quartile — третий квартиль, АНФ — антинуклеарный фактор, HLA-B27 — human leukocyte

antigen B27 — человеческий лейкоцитарный антиген B27, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ЭАА — энтезит-ассоциированный артрит, ГКС — глюкокортикостероиды, ББМПП — биологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты.

Далее при помощи ROC-анализа были определены отрезные значения для времени до назначения метотрексата и времени достижения неактивного заболевания на фоне монотерапии метотрексатом. Было получено отрезное значение 0,69 лет (~8 мес) для времени до инициации терапии метотрексатом (сенситивность 75%, специфичность 61%, AUC = 0,68, (95% ДИ: 0,51–0,84)). Анализ при помощи точного критерия Фишера показал статистически значимые различия между группами ($p = 0,021$, 95% ДИ: 0,04–0,93). Таким образом, пациенты, поздно начавшие терапию метотрексатом (позже, чем ~8 месяцев от дебюта увеита) имели в 5 раз больше шансов подвергнуться хирургическому лечению.

При помощи ROC-анализа были определены отрезные значения для времени до достижения неактивности заболевания при монотерапии метотрексатом. Было получено отрезное значение 0,375 лет (~4,5 мес) (сенситивность 71%, специфичность 72%, AUC = 0,72 (95% ДИ: 0,53–0,90)). Анализ при помощи точного критерия Фишера также показал статистически значимые различия между этими группами ($p = 0,027$, 95% ДИ: 0,02–0,87). Таким образом, пациенты, не достигшие ремиссии в первые 4,5 месяцев на фоне терапии метотрексатом, имели ~ в 6,3 раза больше шансов подвергнуться хирургическому вмешательству.

При проведении анализа выживаемости методом построения кривых Каплана-Мейера и сравнения кривых при помощи теста log-rank, было установлено, что вероятность достижения ремиссии на фоне монотерапии метотрексатом значительно ниже у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению ($p = 0,033$). Дополнительно была построена модель пропорциональных рисков Кокса ($p = 0,042$, ОР = 0,325, 95% ДИ: 0,11–0,96). Таким образом, пациенты, не достигшие ремиссии на метотрексате, имели в ~ 3 раза более высокий риск

подвергнуться оперативному вмешательству. Кривые Каплана-Мейера представлены на рисунке 8.

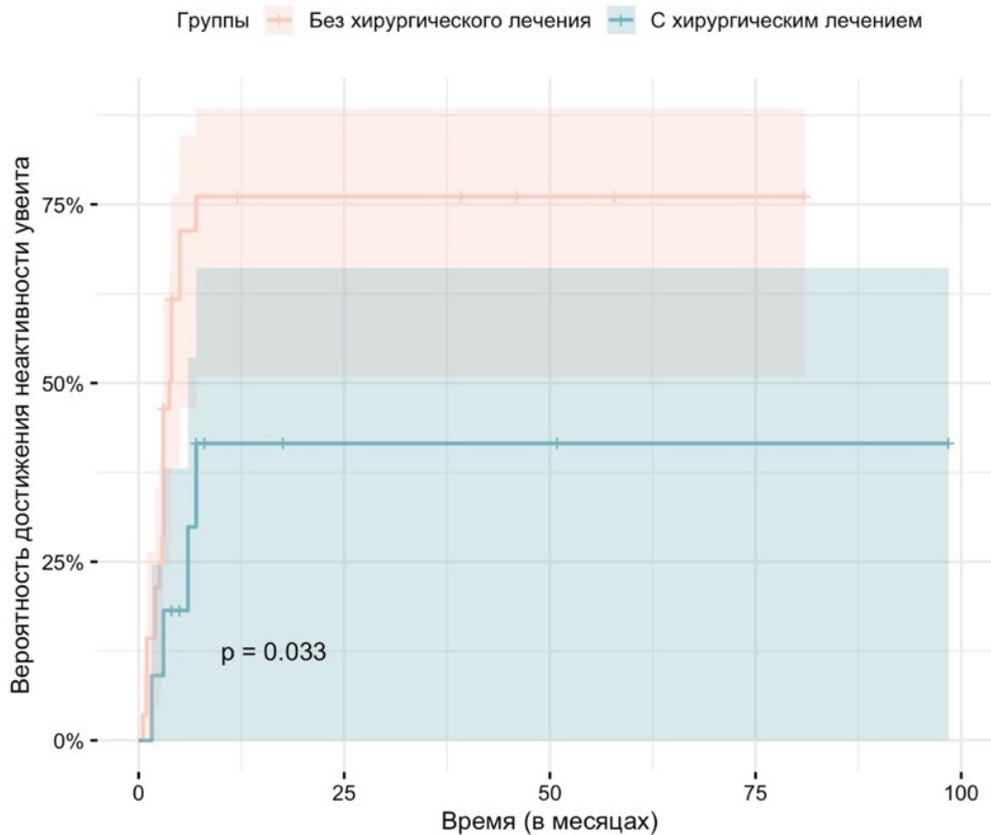


Рисунок 8 — Вероятность достижения неактивности увеита на монотерапии метотрексатом в зависимости от факта хирургического лечения

Также был проведен анализ выживаемости методом построения кривых Каплана-Мейера и сравнения кривых при помощи log-rank теста. Было установлено, что меньшая вероятность своевременной инициации БМПП была значительно выше у пациентов, впоследствии перенесших хирургическое лечение ($p = 0,022$). Дополнительно была построена модель пропорциональных рисков Кокса ($p = 0,026$, OR = 0,432; 95% ДИ: 0,21–0,90). Таким образом, пациенты, имевшие меньший риск ранней инициации БМПП, имели в ~ 2,3 раза большую вероятность подвергнуться последующему хирургическому вмешательству, чем пациенты, не получившие своевременного назначения терапии БМПП. Для них было более характерно отсроченное переключение на БМПП. Кривые Каплана-Мейера представлены на рисунке 9.

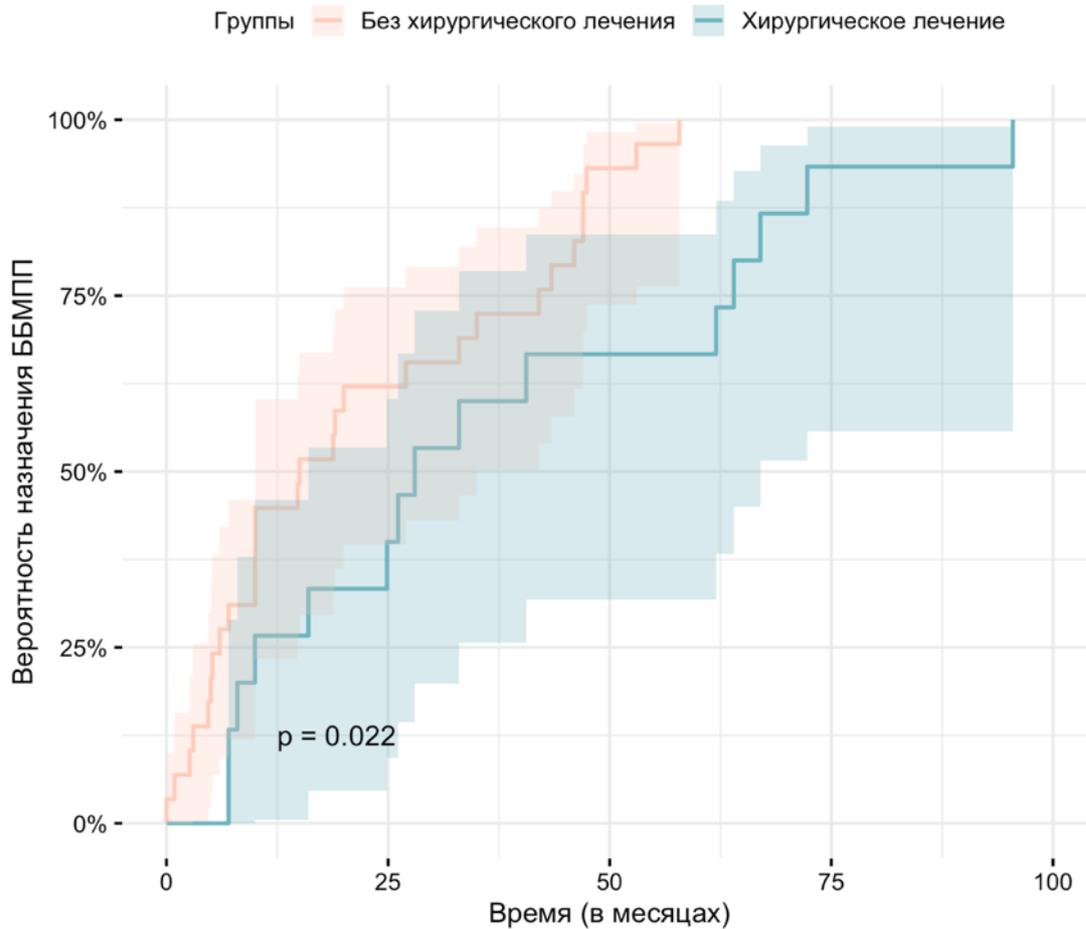


Рисунок 9 — Вероятность назначения БМПП в зависимости от факта хирургического лечения

Сокращения: БМПП — биологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты.

Кривые Каплана–Мейера показывают, что пациенты, не получившие терапию метотрексатом в первые 7 месяцев от начала увеита чаще демонстрируют тенденцию ($p = 0,065$) к более высокой вероятности хирургического вмешательства. Кривые изображены на рисунке 10.

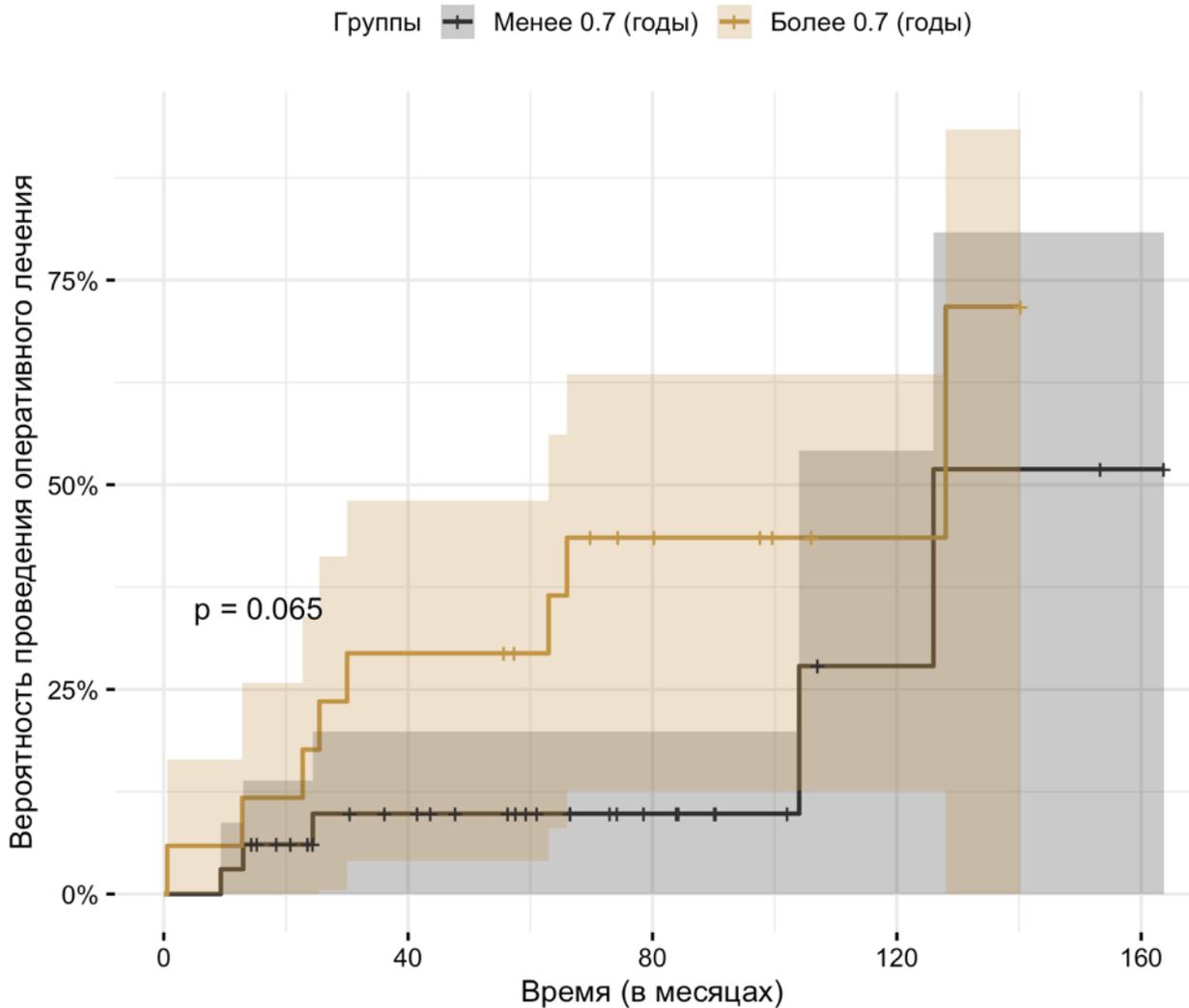


Рисунок 10 — Вероятность проведения хирургического лечения в зависимости от времени начала монотерапии метотрексатом

3.4 Сравнение увеитов, ассоциированных с ЮИА, и идиопатических увеитов у детей

Целью данного этапа было сравнить основные характеристики и исходы у пациентов с увеитами, ассоциированными с ЮИА, и пациентов с идиопатическими увеитами. В связи с этим была проанализирована база данных, которая включала в себя 150 пациентов, у 110 из которых был установлен диагноз увеита, ассоциированного с ЮИА и у 40 — идиопатического увеита. Описательные

статистики основных демографических и клинико-лабораторных показателей пациентов в выборке представлены в таблице 15.

Таблица 15 — Демографическая и клинико-лабораторных характеристика пациентов в исследуемой группе

Параметр, n (%)	Число пациентов
Пол, девочки	84 (56,0)
Возраст установления диагноза увеита, г., М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	7,2; 6,3; (4,4; 9,1)
Возраст установления диагноза артрита, г., М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	6,4; 5,6; (2,7; 9,3)
Тип увеита	
- передний	101 (66,7)
- парспланит	6 (4,0)
- задний	8 (5,3)
- панувеит	35 (23,3)
Манифестный увеит	57 (38,0)
Одностороннее поражение	67/149 (45,0)
Наличие осложнений при первом осмотре	46 (30,7)
АНФ-позитивность	80/139 (57,6)
HLA-B27-позитивность	23/72 (31,9)
Взаимосвязь увеита и артрита	
- не определить	41 (27,3)
- до артрита	31 (20,7)
- одновременно	19 (12,7)
- после	59 (39,3)
СРБ в дебюте, мг/л, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	21,4; 1,3 (1,0; 16,0)
СОЭ в дебюте, мм/ч М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	26,3; 20,0; (9,0; 36,0)
Активные суставы в дебюте, М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	1,8; 1,0; (1,0; 2,0)

Сокращения: М — mean — среднее, Me — median — медиана, Q₁ — first quartile — первый квартиль, Q₃ — third quartile — третий квартиль, АНФ — антинуклеарный фактор, HLA-B27 — human leukocyte antigen B27 — человеческий лейкоцитарный антиген В27, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Для дальнейшего анализа выборка была поделена на две группы: пациенты с увеитом, ассоциированным с ЮИА, и пациенты с идиопатическим увеитом. Основные демографические и клинико-лабораторные характеристики групп представлены в таблице 16.

Таблица 16 — Сравнительный анализ пациентов с ЮИА-ассоциированным увеитом и идиопатическим увеитом

Параметр, n (%)	ЮИА-ассоциированный увеит, n= 110	Идиопатический увеит, n= 40	p
Пол, девочки	67 (60,9)	17 (42,5)	0,062
Возраст установления диагноза увеита, г., М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	7,2; 6,4; (4,4; 9,0)	7,1; 6,2; (5,2; 9,4)	0,648
Возраст установления диагноза артрита, г., М; Ме; (Q ₁ ; Q ₃)	6,4; 5,6; (2,7; 9,3)	-	-
Тип увеита			
- передний	81 (73,6)	20 (50,0)	0,023
- парспланит	4 (3,6)	2 (5,0)	
- задний	4 (3,6)	4 (10,0)	
- панuveит	21 (19,2)	14 (35,0)	
Манифестный увеит	40 (36,4)	17 (42,5)	0,569
Одностороннее поражение	49 (44,5)	18 (46,2)/39	1,0

Продолжение таблицы 16

Параметр, n (%)	ЮИА- ассоциированный увеит, n= 110	Идиопатичес- кий увеит, n= 40	p
Наличие осложнений при первом осмотре	34 (30,9)	12 (30,0)	1,0
АНФ-позитивность	60 (57,7)/104	20 (57,1)/35	1,0
HLA-B27-позитивность	18(35,3)/51	5(23,8)/21	0,413
Взаимосвязь увеита и артрита			
- не определить	1 (0,9)		
- до артрита	31 (28,2)	-	-
- одновременно	19 (17,3)		
- после	59 (53,6)		
СРБ в дебюте, мг/л, М; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	24,3; 1,5 (1,0; 17,0)	8,8; 1,0; (0,3; 1,7)	0,035
СОЭ в дебюте, мм/ч, М; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	28,0; 22,0; (15,0; 47,0)	18,0; 10,0; (8,0; 21,0)	0,179
Активные суставы в дебюте, М; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	2,0; 1,0; (1,0; 2,0)	-	-

Сокращения: ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, М — mean — среднее, Me — median — медиана, Q₁ — first quartile — первый квартиль, Q₃ — third quartile — третий квартиль, АНФ — антинуклеарный фактор, HLA-B27 — human leukocyte antigen B27 — человеческий лейкоцитарный антиген B27, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Установлено, что по большинству характеристик группы не различаются. Средний возраст дебюта увеита у пациентов был примерно одинаков, как и распределения по основным классификационным факторам. Однако среди

пациентов с ЮИА было несколько больше девочек, а также отмечался более высокий уровень СРБ в дебюте, что, вероятно, объясняется наличием активного артрита и его вклада в системное воспаление. Также среди пациентов с идиопатическими увеитами отмечалось более разнообразное распределение по анатомическим типам увеита.

Кроме демографических и клинико-лабораторных характеристик также сравнивались и данные по терапии пациентов. С целью более точной оценки эти данные сравнивались у пациентов, для которых время наблюдения составило более 1 года. Основные параметры представлены в таблице 17.

Таблица 17 — Сравнение результатов терапии у пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА и идиопатическим увеитом

Параметр, n (%)	ЮИА- ассоциированный увеит, n= 68	Идиопатичес- кий увеит, n= 28	p
Монотерапия метотрексатом	57 (83,8)	27 (96,4)	0,171
Время до назначения метотрексата, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	1,1; 0,3; (0,1; 1,5)	2,6; 0,8; (0,3; 4,0)	0,004
Достижение статуса неактивного увеита на фоне терапии метотрексатом	39/55 (70,9)	13/23 (56,5)	0,293
Время до достижения статуса неактивного увеита на фоне терапии метотрексатом, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	1,1; 0,3; (0,3; 0,6)	0,2; 0,2; (0,1; 0,2)	0,002
Обострение увеита на фоне терапии метотрексатом	25/54 (46,3)	11/12 (91,7)	0,004

Продолжение таблицы 17

Параметр, n (%)	ЮИА- ассоциированный увеит, n= 68	Идиопатичес- кий увеит, n= 28	p
Время до обострения увеита на фоне терапии метотрексатом, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	0,9; 0,6; (0,3; 1,1)	1,3; 1,1; (0,3; 1,5)	0,402
Терапия с использованием ББМПП	44 (64,7)	23 (82,1)	0,141
Время от дебюта увеита до назначения терапии ББМПП, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	2,3; 1,6; (0,6; 3,7)	4,4; 3,2; (1,1; 7,2)	0,020
Время до переключения на ББМПП, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	1,5; 1,0; (0,4; 1,5)	2,0; 1,1; (0,5; 3,0)	0,593
Достижение статуса неактивного увеита на фоне терапии ББМПП	35/45 (77,8)	19/20 (95,0)	0,151
Время до достижения неактивности увеита на фоне терапии ББМПП, годы, M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	0,3; 0,2; (0,1; 0,4)	0,3; 0,2; (0,1; 0,4)	0,980
Обострение увеита на фоне терапии ББМПП	18/34 (52,9)	11/19 (57,9)	0,780

Продолжение таблицы 17

Параметр, n (%)	ЮИА- ассоциированный увеит, n= 68	Идиопатичес- кий увеит, n= 28	p
Время до обострения увеита на фоне терапии ББМПП, г., M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	1,9; 1,6; (0,8; 2,5)	1,2; 0,7; (0,3; 1,9)	0,233
Оперативное лечение	17 (25,0)	7 (25,0)	1,0
Время до первого оперативного лечения, г., M; Me; (Q ₁ ; Q ₃)	4,4; 2,5; (1,1; 6,6)	5,0; 4,5; (2,5; 5,2)	0,796
Применение интраокулярных инъекций ГКС	32 (47,1)	18 (64,3)	0,177

Сокращения: ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, M — mean — среднее, Me — median — медиана, Q₁ — first quartile — первый квартиль, Q₃ — third quartile — третий квартиль, ББМПП — биологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, ГКС — глюкокортикостероиды.

Пациенты с идиопатическими аутоиммунными увеитами проходят более долгий путь до терапии как СБМПП, так и ББМПП. Было выявлено статистически значимое различие во времени назначения метотрексата между группами ($p = 0,004$), времени до назначения терапии ББМПП ($p = 0,016$). У пациентов с идиопатическими увеитами статистически значимо чаще отмечались рецидивы внутриглазного воспаления на фоне монотерапии метотрексатом ($p = 0,004$), но важно отметить, что нарастание активности увеального процесса в среднем отмечалось через примерно равные промежутки времени у пациентов в обеих группах ($p = 0,233$).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Особенности течения ЮИА с поражением глаз

Основной задачей первого этапа исследования было изучения особенностей течения ЮИА с поражением глаз. Тяжесть увеита часто может не соответствовать тяжести артрита, что может вносить свои коррективы в терапию пациентов с ЮИА. Частота встречаемости увеита варьирует от 10% до 30% по данным разных исследователей [124, 150]. При этом средняя частота встречаемости описывается как 8,3% [90]. Необходимо отметить, что этот параметр зависит от ряда факторов, таких как этнический состав исследуемой популяции, доступность иммуносупрессивной терапии. Было показано, что наиболее высокие показатели отмечаются в странах Северной и Южной Европы и составляют около 19,2% и 19,0%, соответственно, когда самая низкая частота встречаемости описывается в Латинской Америке (6,5%), в Африке и на Ближнем Востоке (6,1%) и в Юго-Восточной Азии (5,1%) [132]. В популяции европейцев и североамериканцев частота встречаемости несколько ниже и по данным некоторых исследований составляет около 12%, согласно немецкому регистру [137]. В диссертационном исследовании увеит отмечался у 22,3% пациентов, что несколько выше, чем ожидалось, однако этот факт может объясняться тесным взаимодействием с отделением офтальмологии и особенностями маршрутизации пациентов, а именно тем, что в центр госпитализируется большее число пациентов с увеитом.

Кроме того, было установлено, что пациенты с увеитом, ассоциированным с ЮИА, характеризуются более ранним дебютом заболевания, что не противоречит современным литературным данным. В настоящее время факторами риска развития увеита считается ранний возраст дебюта ЮИА до 7 лет [7]. Необходимо подчеркнуть, что наличие увеита может являться предиктором более тяжелого и персистирующего артрита [184], что также может объяснять более ранний возраст дебюта в этой группе.

Установлено, что число активных суставов менее 8 являлось одним из предикторов развития увеита. Это не противоречит современным литературным данным, согласно которым наиболее часто увеит развивается у пациентов с олигоартритом и псориатическим артритом. В 2022 году была разработана и валидирована модель, предсказывающая вероятность развития увеита у пациентов с ЮИА [56]. Было показано, что наилучшими сочетанными предикторами развития увеита оказались возраст дебюта ЮИА (ОР: 0,83, 95% ДИ: 0,77–0,89), наличие АНФ (ОР: 1,59, 95% ДИ: 1,06–2,38) и определенные подтипы ЮИА по классификации ILAR. У пациентов с олигоартритом, псориатическим артритом или недифференцированным артритом риск развития увеита в течение исследования был 1,4 раза выше по сравнению с пациентами с серонегативным полиартритом (95% ДИ: 0,91–2,16). Серопозитивность по АНФ также была предиктором развития увеита у пациентов с ЮИА и в настоящее время входит в факторы риска развития увеита у пациентов с ЮИА [7]. В проведенном диссертационном исследовании также показано, что АНФ-позитивные пациенты чаще встречаются в группе с увеитами и у них чаще развивается увеит.

Других различий в клинико-лабораторных параметрах выявлено не было. Необходимо отметить, что у детей с увеитом часто встречался HLA-B27 антиген, в связи с чем можно предположить его роль в развитии увеитов у пациентов с ЮИА. В некоторых исследованиях было показано, что увеит статистически значимо чаще наблюдался у пациентов, позитивных по антигену HLA-B27 (HLA-B27+: 30/93 (32,2%) по сравнению с HLA-B27–: 66/323 (20,4%); $p = 0,005$) [47]. При этом среди HLA-B27 позитивных пациентов частота развития увеита в зависимости от пола статистически значимо не различалась (женский пол: 15/53 (28,3%) в сравнении с мужским полом: 15/40 (37,5%); $p = 0,10$) [47]. Кроме того, современные предсказательные модели рассматривают антиген HLA-B27 в качестве независимого предиктора развития увеита у пациентов с ЮИА, однако этот параметр не учитывался авторами в финальной модели в связи с большим количеством недостающих данных [9]. Это может иметь важное значение для ревматологов и офтальмологов, поскольку становится очевидным, что HLA-B27

позитивные пациенты нуждаются в тщательном скрининге на предмет развития увеита.

Были описаны особенности поражения костно-суставной системы у пациентов с ЮИА с поражением глаз. Так, поражение коленных и голеностопных суставов, а также мелких суставов кистей и стоп было ассоциировано с увеитом. Возможно, эта группа пациентов требует особого внимания ревматологов и офтальмологов в контексте назначения упреждающей терапии. Предыдущими исследованиями был показан протективный эффект метотрексата в отношении вероятности развития увеита. У таких пациентов поражение глаз развивалось статистически значимо позже, чем в группе без метотрексата [119]. Другие исследования также демонстрируют, что у пациентов, получавших метотрексат, реже развивался увеит [121, 122].

При сравнении подходов к терапии различий между пациентами с ЮИА с поражением глаз и без него практически не было выявлено, однако необходимо отметить, что для пациентов с увеитами было характерно более частое назначение метотрексата. Эти пациенты чаще достигали ремиссии артрита на терапии метотрексатом, однако течение заболевания было более нестабильным, в связи с чем группа с увеитом характеризовалась более частым развитием обострений артрита на фоне иммуносупрессивной терапии. Все это дополняет теорию о том, что увеит является маркером более тяжелого течения ЮИА. Ряд исследований рассматривает увеит как независимый предиктор обострения артрита ($p = 0,0009$, ОШ: 3,8; 95% ДИ: 1,7–8,7). Отмечена более высокая кумулятивная вероятность суставного обострения у пациентов с увеитом (ОШ 4,5; 95% ДИ: 1,7–12,1; $p = 0,003$). При учёте сопутствующей терапии метотрексатом сохранялась статистически значимая взаимосвязь между увеитом и риском обострения артрита (ОШ 3,1; 95% ДИ: 1,6–6,0; $p = 0,0008$) [185]. Другое исследование показывает, что наличие увеита, по-видимому, является независимым фактором риска развития обострения ЮИА после отмены терапии первым ИФНО- α [181].

Таким образом, пациенты с ЮИА с поражением глаз характеризовались более тяжелым течением суставного синдрома с нестабильной ремиссией и

большой вероятностью развития обострения. Установлена взаимосвязь развития увеита с поражением определенных групп суставов, а именно: с артритом коленных, голеностопных суставов, а также мелких суставов кистей и стоп. Продемонстрирована взаимосвязь развития увеита с олигоартикулярным и псориатическим вариантами ЮИА, а предикторами развития увеита были серопозитивность по АНФ, ранний возраст дебюта и меньшее количество активных суставов. Неясным остается вклад HLA-B27 антигена как предиктора развития увеита у пациентов с ЮИА, а также прогностическая роль увеита в течении и исходах ЮИА.

4.2 Роль иммунологических факторов в особенностях течения увеита, ассоциированного с ЮИА

Задачей этого этапа исследования было оценить роль иммунологических факторов в особенностях течения увеита, ассоциированного с ЮИА. В ходе работы было выявлено, что средний возраст дебюта увеита в целом соответствует литературным данным, несмотря на то что он может значительно варьироваться в зависимости от различных факторов. В диссертационном исследовании он составил 7,0; (4,4; 9,6), в то время как в других исследованиях от 5,0; (3,0; 7,0) [46] до 11,0 (6,5; 16,0) [69]. Важно отметить, что более устойчивой оценкой будет время до развития увеита в зависимости от дебюта суставного синдрома. Известно, что в 3–7% случаев увеит может развиваться либо до дебюта артрита, либо значительно позже [147], однако в некоторых центрах увеит диагностируется до дебюта артрита у 24% [40], что согласуется с данными, полученными в ходе диссертационного исследования: увеит развивался до манифестации суставного синдрома в 28,2% случаев. Высокая частота развития увеита, предшествующего артриту, может объясняться тесным сотрудничеством между офтальмологами и ревматологами в центрах, специализирующихся на ведении увеитов. Время до развития увеита по данным, полученным в ходе диссертационного исследования, составило 0,3 (-0,2; 2,5), что в целом соответствует литературным данным. В

некоторых исследованиях показано, что увеит у пациентов с ЮИА развивается через 5,5 месяцев (медиана) [137] или в среднем через 2,0 (1,0; 5,0) г. [46]. Исследование в странах Северной Европы сообщает о развитии увеита после дебюта артрита через 0,8 лет (медиана) с размахом $-4,7 - 9,4$ г. [91]. Увеит статистически значимо чаще встречался при олигоартикулярном варианте ЮИА, что также соответствует литературным данным [40, 46, 78, 137, 138, 150].

В диссертационном исследовании было показано, что среди пациентов с увеитом артрит и увеит развивается статистически значимо раньше у девочек, что согласуется с имеющимися литературными данными [40, 140], хотя в японском исследовании отмечается, что у девочек с увеитом статистически значимо раньше развивается только поражение суставов, по сравнению с мальчиками с увеитом [46]. В ходе диссертационного исследования не было выявлено различий по иммунологическому статусу пациентов в зависимости от пола. У мальчиков и девочек одинаково часто встречались HLA-B27 антиген и АНФ. При этом было выявлено статистически значимое различие в распределении по типу артрита. Для мальчиков с увеитами, ассоциированными с ЮИА, был более характерен ЭАА, в то время как для девочек — олигоартрит.

Был проведен сравнительный анализ пациентов с увеитами в зависимости от HLA-B27 статуса. Пациенты, позитивные по HLA-B27 антигену, чаще характеризовались манифестным увеитом с односторонним поражением, что согласуется с современными литературными данными. Эти увеиты ассоциированы с носительством HLA-B27 антигена и наблюдаются при ЭАА или спондилартритах [99, 189], что также согласуется с полученными в ходе диссертационного исследования данными, где для HLA-B27-позитивных пациентов был более характерен ЭАА, в то время как для HLA-B27-негативных — олигоартикулярный вариант ЮИА.

Однако остается не совсем ясным, является ли антиген HLA-B27 предиктором исключительно острого переднего увеита или развития увеита в целом. Как было указано выше, в недавнем исследовании было показано, что увеит статистически чаще наблюдался у пациентов, позитивных по антигену HLA-B27 (р

= 0,005) [47], при этом манифестный увеит чаще встречался у HLA-B27 позитивных пациентов (16/93 (17,2%)) по сравнению с HLA-B27 негативными пациентами (10/323 (3,1%); $p < 0,001$) [47]. Однако статистически значимых различий частоты встречаемости симптоматического увеита у HLA-B27 позитивных пациентов в зависимости от пола выявлено не было (мужской пол: (7/53 (22,5%) против женский пол: 9/40 (13,2%); $p = 0,24$) [47]. У 14 из 30 (46,6%) пациентов, развивших увеит, отмечался бессимптомный увеит [47]. Похожие результаты были получены и в другом исследовании, где около 40% пациентов с ЭАА характеризовались бессимптомным увеитом, частота симптоматического дебюта увеита была несколько выше среди HLA-B27-позитивных пациентов (32/43, 74%), по сравнению с HLA-B27-негативными (4/9, 44,4%), однако данное различие не было статистически значимым ($p = 0,17$) [67]. Таким образом, современные литературные данные показывают, что позитивность по HLA-B27 также может быть ассоциирована с развитием увеита, при этом не всегда в форме классического острого переднего увеита. Данные диссертационного исследования позволяют предположить, что влияние антигена HLA-B27 на клинический фенотип увеита может зависеть от возраста дебюта увеита. В ходе работы не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между типом дебюта увеита и статусом по HLA-B27 антигену у пациентов 7 лет и младше. Это дополняет тезис о том, что этим пациентам требуется более тщательное наблюдение офтальмолога и ревматолога с целью своевременной диагностики увеита.

Сравнительный анализ демографических и клинико-лабораторных показателей в зависимости от АНФ-статуса не выявил статистически значимых различий. Распределение по полу оказалось сопоставимым, как и распределение по типу увеита или по типу артрита. В обеих группах наиболее часто встречался передний увеит с маломанифестным дебютом, характерным для ЮИА [156]. Возраст установления диагноза увеита, артрита и время до развития увеита в обеих группах также оказалось сопоставимым. Необходимо отметить широкий межквартильный размах, что может говорить о вариабельном клиническом течении. В настоящее время роль АНФ в патогенезе и течении увеита,

ассоциированного с ЮИА, не ясна. Известно, что позитивность по АНФ является фактором риска развития увеита у пациентов с ЮИА [40, 46, 137, 138, 140, 156]. По данным систематического литературного обзора, посвященного прогностической роли АНФ при увеитах, ассоциированных с ЮИА, было установлено, что наличие АНФ не дает информации о клиническом течении внутриглазного воспаления, не предсказывает его рецидивирование и не ассоциировано с тяжестью течения увеита [141], что объясняет отсутствие статистически значимых различий в группах.

В ходе этого этапа исследования были обнаружены некоторые различия клинического фенотипа увеита, ассоциированного с ЮИА, в зависимости от пола, а также несколько уточнена роль иммунологических факторов — АНФ и HLA-B27 антигена.

4.3 Анализ предикторов потребности в хирургическом лечении у пациентов с увеитами, ассоциированными с ЮИА

На следующем этапе основной целью исследования было оценить отличительные черты пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, которым потребовалось проведение оперативного вмешательства на органе зрения. В настоящее время большинство исследований фокусируется на поиске предикторов развития увеита у пациентов с ЮИА и оценку эффективности применяемой терапии у этих пациентов. Несмотря на необходимость в постоянной актуализации имеющихся рекомендаций, значительно меньшая часть исследований направлена на стратификацию пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА. В ходе этого этапа исследования были оценены основные демографические, клинико-лабораторные показатели, а также данные о терапии пациентов.

Пациенты, которым потребовалось хирургическое лечение, характеризовались более тяжелым и агрессивным течением увеита, что отражалось в более раннем возрасте дебюта увеита у этих пациентов ($p = 0,002$) и статистически значимо меньшей вероятности достижения ремиссии на фоне стандартной

цитостатической терапии метотрексатом ($p = 0,015$). Необходимость хирургического вмешательства была обусловлена ранним началом увеита и задержкой в назначении метотрексата и, в том числе, поздней диагностикой, что могло способствовать быстрому прогрессированию внутриглазного воспаления и развитию осложнений, таких как лентовидная кератопатия и задние синехии. Однако в проведенном диссертационном исследовании не было выявлено статистически значимых различий в частоте офтальмологических осложнений при первичном осмотре, что несколько контрастирует с результатами другого когортного исследования [148]. Выявленные расхождения, вероятно, связаны с различной методологией. Упомянутое исследование являлось многоцентровым исследованием с большой выборкой, целью которого было выявление факторов риска потери зрения у пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА. В то время как проведенное диссертационное исследование преследовало несколько другие цели, было одноцентровым и характеризовалось значительно меньшим числом наблюдений. В указанном исследовании было показано, что наличие задних синехий, активного воспаления в передней камере глаза и офтальмологических операций статистически значимо связано с повышенным риском потери остроты зрения до уровня $\leq 20/50$ или хуже (по Снеллену) в течение наблюдения [148]. Наличие задних синехий, активное воспаление в передней камере глаза, лентовидная кератопатия, применение пероральных кортикостероидов и факт наличия в анамнезе офтальмологических операций были статистически значимо ассоциированы с повышенным риском потери остроты зрения до уровня $\leq 20/200$ в исходе заболевания [148]. При этом частота возникновения осложнений во время наблюдения составила 0,15 случаев глазо-лет [148]. Среди глаз с неосложнённым течением увеита на момент первого осмотра офтальмолога частота возникновения осложнений была статистически значимо ниже и составила 0,04 глазо-лет [148].

Более ранний возраст дебюта заболевания ($p = 0,002$) может указывать на то, что длительное течение заболевания связано с более высокой вероятностью необходимости хирургического лечения, однако эти данные следует интерпретировать с осторожностью. Важно отметить, что

хирургическое вмешательство может быть лишь одним из маркеров тяжелого течения увеита. В настоящий момент известно, что персистирующее воспаление в переднем отрезке глаза, наблюдаемое при увеитах, ассоциированных с ЮИА, может приводить к затруднению оттока внутриглазной жидкости в связи с накоплением воспалительных клеточных элементов и повреждением трабекулярной сети [126, 183]. Также необходимо отметить, что не все результаты исследований однозначны. В некоторых работах авторы не смогли обнаружить статистически значимых различий в дебюте заболевания между оперированными и не оперированными пациентами с увеитами [73]. В ходе проведенного диссертационного исследования не удалось обнаружить протективный эффект раннего назначения метотрексата, о котором сообщалось в работе других авторов [10], что может быть связано с разницей в методологии и размерами выборок. Необходимо отметить, что большинство офтальмологических микрохирургических вмешательств пациентам с увеитами проводятся с целью коррекции осложнений, возникших в связи с предшествующей или настоящей внутриглазной воспалительной активностью. Потребность в хирургическом лечении зачастую отражает недостаточный контроль над заболеванием при помощи системной терапии, что может быть маркером более тяжелого течения увеита, рефрактерного к стандартным режимам терапии, как было указано выше. Хирургическое вмешательство часто требовалось пациентам с поздней инициацией терапии метотрексатом, которые также не смогли достичь ремиссии на этой терапии (вероятно, из-за более позднего назначения терапии), а также с отсроченным переключением на биологическую терапию.

Результаты диссертационного исследования могут помочь идентифицировать группы пациентов, которым может быть показана более ранняя эскалация терапии за счет использования ББМПП, особенно если ремиссия не наступает в ожидаемые сроки (~4,5 месяца после начала приема метотрексата), что подтверждается современными рекомендациями. Согласно немецким рекомендациям, терапию принято усиливать, если ремиссия не достигнута в течение 16 недель [178]. По данным клинических наблюдений, полученных в

рамках работы отделения, на базе которого проводилось исследование (~300 пациентов с увеитом), пациенты, которым требуется хирургическое лечение, характеризуются неблагоприятным зрительным прогнозом даже в случае проведения хирургического вмешательства. Проведение хирургического вмешательства нередко влечёт за собой серию последующих операций, каждая из которых сопряжена с определёнными рисками, что в совокупности может привести к выраженному снижению зрительной функции. Этот тезис может быть проиллюстрирован нашим клиническим наблюдением, в ходе которого пациенту в течение 1-го календарного года было проведено 13 хирургических вмешательств.

Также необходимо отметить, что несмотря на проведенное хирургическое лечение, эти пациенты в целом чаще получали ББМПП (88,2% против 56,9%, $p = 0,021$), однако получали ее значительно позже (оперированные пациенты: 2,3; (1,1; 5,3) против 1,3; (0,5; 3,5) г., $p = 0,065$). Это может показаться противоречивым, однако, вероятно, более тяжелое течение заболевания или разница в режимах терапии могли привести к необходимости оперативного вмешательства. Вероятно, задержка в назначении ББМПП может быть связана с более высокой вероятностью хирургического вмешательства, так как воспаление остается некупированным. Это может быть обусловлено тем, что ББМПП назначает ревматолог, однако решение о применении этих препаратов зависит от офтальмолога, так как ревматолог не может самостоятельно объективно оценить офтальмологический статус, а опыт в применении современных иммуноподавляющих препаратов у офтальмологов, как правило, невелик. Недостаточный контроль за внутриглазным воспалением на ранних этапах развития заболевания может приводить к более тяжелому течению увеита и развитию таких зрение-угрожающих осложнений, как катаракта или глаукома, что увеличивает вероятность хирургического вмешательства.

Раннее назначение метотрексата и своевременное переключение на биологическую терапию при недостаточной эффективности последнего и сохраняющемся внутриглазном воспалении могут позволить лучше контролировать увеит и отсрочить хирургическое вмешательство, а возможно и избежать его, что может привести к лучшим зрительным исходам и позволить

сохранить зрительную функцию на более продолжительное время. Хирургическое вмешательство при увеитах необходимо рассматривать как крайнюю меру, к которой можно прибегать только при наличии убедительных клинических показаний, когда ожидаемая польза для пациента превышает возможные сопутствующие риски.

4.4 Сходства и различия ЮИА-ассоциированных и идиопатических увеитов: клинико-терапевтический аспект

Большинство увеитов у детей — это увеиты неинфекционной природы, среди которых основная часть приходится на идиопатические увеиты и ЮИА-ассоциированные увеиты [131]. Ниже, в таблице 18, приведены обобщенные данные по проанализированным исследованиям по частоте встречаемости идиопатических и ЮИА-ассоциированных увеитов.

Таблица 18 — Обобщенные данные по доле идиопатических и ЮИА-ассоциированных увеитов по данным исследований [55, 69, 128, 139]

Параметр, n (%)	Siiskonen и др., 2021 [139]	Sun и др., 2022 [55]	Shin и др., 2021 [69]	Päivönsalo-Hietanen и др., 2000 [128]
Размер выборки, человек	150	209	155	55
ЮИА ассоциированные увеиты	95 (61,0)	17 (8,1)	23 (14,8)	20 (36,3)
Идиопатические увеиты	27 (18,0)	149 (71,3)	101 (65,2)	25 (45,5)
Девочки	60/95 (76,0)	нд	8/23 (34,8)	15/20 (75,0)

Сокращения: нд – нет данных; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

Для изучения патогенеза этих заболеваний в настоящее время разработан ряд лабораторных моделей [187], которые позволяют говорить об иммуно-воспалительной природе обоих заболеваний. У ряда авторов возникло предположение, что увеит, ассоциированный с ЮИА, и идиопатический увеит, вероятно, могут быть одним и тем же заболеванием [183]. В связи с этим было принято решение сравнить между собой группы идиопатических увеитов и увеитов, ассоциированных с ЮИА, по ряду основных демографических, клинико-лабораторных параметров и терапевтическим подходам.

Проведенное диссертационное исследование подтверждает идею о том, что идиопатические увеиты и ЮИА-ассоциированные увеиты тесно взаимосвязаны. Был обнаружен ряд сходств по основным параметрам между двумя этими состояниями. Это может подтверждаться также и тем, что невозможно клинически различить эти два состояния, основываясь только на офтальмологических характеристиках [45, 158]. Дифференциальная диагностика этих двух типов увеитов затруднена в связи с тем, что у 3–7% пациентов с ЮИА-ассоциированным увеитом поражение глаз предшествует развитию артрита [91, 147]. В ходе исследования не удалось выявить статистически значимых различий в основных демографических или клинико-лабораторных показателях, за исключением различий в распределении по типу увеита и по уровню СРБ. Эти различия в распределении по типу увеита можно объяснить особенностями включения пациентов в исследование. Различие в уровне СРБ в дебюте, вероятно, обусловлено более высоким уровнем системного воспаления в связи с воспалительным процессом в суставах. Необходимо отметить, что несмотря на схожую демографическую и клинико-лабораторную картину, для терапии этих пациентов применяется разный диагностический и терапевтический подход.

В отличие от пациентов с ЮИА, пациенты с идиопатическими увеитами не подлежат прохождению профилактических осмотров, что может приводить к развитию зрение-угрожающих осложнений в связи с более поздней диагностикой

заболевания. Пациенты с идиопатическими увеитами, как правило, обращаются к офтальмологу на этапе выраженного снижения остроты зрения, тогда как пациенты с ЮИА обязаны проходить регулярный офтальмологический осмотр в декретированные сроки даже при отсутствии увеита. Современные клинические рекомендации предусматривают порядок профилактического наблюдения за этими пациентами [2].

При анализе терапевтических подходов в обеих группах было показано, что ключевым различием между группами является время до назначения метотрексата как препарата первого выбора. Метотрексат статистически значимо быстрее назначался пациентам с увеитами, ассоциированными с ЮИА. Пациенты с идиопатическим увеитом при назначении терапии имели большее число обострений, что может быть связано с более поздним назначением метотрексата, когда увеит уже характеризовался более тяжелым и длительным течением. Позднее назначение метотрексата и высокая частота обострений были основанием для назначения ББМПП, что является крайне трудной организационной задачей. В настоящее время назначение ББМПП детям с изолированными идиопатическими увеитами возможно только при наличии установленной инвалидности, что автоматически позволяет назначать ББМПП только детям с грубым, мало обратимым нарушением зрительных функций. Таким образом, несмотря на то что пациенты с ЮИА-увеитом и идиопатическим увеитом переключались примерно спустя одинаковое количество времени, пациенты с идиопатическим увеитом получали ББМПП значительно позже с момента дебюта увеита, что может способствовать развитию зрение-угрожающих осложнений и снижению качества жизни пациентов. Вероятно, разница в терапевтических подходах обусловлена тем, что пациенты с идиопатическими увеитами преимущественно находятся под наблюдением офтальмологов, которые не всегда знакомы с особенностями применения системной цитостатической терапии, а также существует множество плохо преодолимых организационных и юридических ограничений, указанных выше. Результаты и выводы диссертационного исследования согласуются с другими исследованиями в этой области. В исследовании у взрослых пациентов с

хроническими увеитами было показано, что совместное ведение таких пациентов мультидисциплинарной командой офтальмологов и ревматологов улучшает результаты лечения у таких пациентов, в частности, наилучшую корригируемую остроту зрения [130].

Таким образом, несмотря на схожую эффективность терапии в обеих группах, пациенты с идиопатическими увеитами проходят более долгий путь до назначения системной цитостатической терапии метотрексатом и ББМПП, что может сказываться на тяжести течения заболевания и его исходах. В настоящее время известно, что при условии интенсивной иммуносупрессивной терапии отдалённые офтальмологические исходы у обеих групп пациентов оказываются сопоставимыми и в целом остаются благоприятными [45]. В частности, пациенты с АНФ-позитивным хроническим идиопатическим увеитом значимо не отличаются от пациентов с ЮИА-ассоциированным увеитом по клиническому течению, ответу на системную терапию и характеристикам самого увеита, что в целом согласуется с нашими данными [158]. Исходя из этого, Альянс по исследованиям детского артрита и ревматологии (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, CARRA) и актуальные зарубежные клинические рекомендации предлагают схожие подходы к лечению увеита, ассоциированного с ЮИА и хронического переднего увеита [28, 41, 125].

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеит, ассоциированный с ЮИА, представляет собой сложную клинико-диагностическую проблему даже на современном этапе развития медицинской науки по многим причинам. В большинстве случаев увеит при ЮИА характеризуется маломанифестным или скрытым течением, что затрудняет его диагностику, особенно у детей раннего возраста в силу сложности или невозможности проведения ряда диагностических манипуляций. С другой стороны, наличие увеита в структуре ЮИА осложняет ведение такого пациента, что связано с возможной асинхронностью активности увеита и артрита, при которой воспалительная активность в глазу и в суставах может не всегда совпадать во времени. Подобные особенности в течении заболевания требуют от ревматолога определенной гибкости в выборе оптимального режима терапии.

Другая сложность заключается в необходимости тесного и эффективного междисциплинарного сотрудничества между ревматологом и офтальмологом, поскольку ревматолог, с одной стороны, не обладает возможностью самостоятельно объективно оценить офтальмологический статус пациента, а с другой — напрямую зависит от заключения офтальмолога при принятии решения о назначении или эскалации системной терапии, опыт которой у офтальмологов крайне недостаточный. В условиях недостаточной согласованности действий между специалистами существует риск упустить время, критически важное для достижения наилучших зрительных исходов у пациента.

При поражении глаз у пациентов с ЮИА фокус внимания ревматолога должен быть направлен не только на контроль активности суставного, но и на мониторинг активности внутриглазного воспаления. Наличие увеита требует от ревматолога выверенного и сбалансированного подхода, поскольку он не может фокусироваться только на контроле суставного синдрома: попытки подавить лишь один аспект воспалительного процесса могут привести к рецидиву внутриглазного воспаления и, как следствие, ухудшению зрительного прогноза вплоть до полной потери зрения.

Другим клинически важным аспектом является возможность развития хронического малосимптомного увеита до манифестации артрита. В таких случаях пациенты обращаются к врачу либо при выраженном снижении остроты зрения, либо после формирования структурных осложнений, что также оказывает значительное влияние на зрительный прогноз. При изолированном поражении глаз на ранних этапах заболевания такие пациенты могут не быть своевременно направлены к ревматологу, что увеличивает риск поздней диагностики суставного синдрома и, как следствие, ухудшения функционального статуса опорно-двигательной системы. Большинство офтальмологов не считают изолированный увеит иммуновоспалительным заболеванием, ведение которого предполагает применение современных СБМПП и ББМПП, а также участие ревматолога в связи с отсутствием суставного синдрома.

В настоящее время недостаточно ясно, как сочетание ЮИА и увеита влияет на течение заболевания, однако с большой долей вероятности можно предположить, что при такой коморбидности артрит протекает более неблагоприятно — как вследствие поражения органа зрения, так и из-за большей нестабильности суставного процесса. Показано, что наличие увеита может быть предиктором обострения суставного синдрома при ЮИА (ОР 4,5, 95% ДИ: 1,7–12,1, $p = 0,003$) — риск обострения артрита у пациентов с увеитом был в 4,5 раза выше [185]. В ходе диссертационной работы также установлено, что пациенты с ЮИА с поражением глаз характеризуются нестабильным течением заболевания: у пациентов с увеитами статистически значимо чаще отмечалось обострение по артриту, а также они чаще нуждались в назначении метотрексата. Подобные выводы подтверждаются и в ходе долгосрочных исследований, упомянутых выше. У пациентов с увеитом чаще сохранялся активный артрит по сравнению с пациентами без увеита [184].

Важной частью диссертационной работы также была оценка роли иммунологических факторов в развитии увеита и их влияния на течение увеита, ассоциированного с ЮИА. В рамках исследования была проведена стратификация пациентов по полу, HLA-B27 статусу и статусу по АНФ.

Было показано, что для девочек характерно более раннее развитие как увеита, так и артрита, что согласуется с современными литературными данными, как касающихся ЮИА, так и многих других иммуновоспалительных заболеваний в целом. На одном из этапов было подтверждена роль АНФ как предиктора развития увеита при ЮИА, однако необходимо отметить, что позитивный статус по АНФ не оказывал существенного влияния на тяжесть течения, клинические проявления и активность увеита, что указывает на ограниченную прогностическую ценность этого маркера в оценке последующего течения уже манифестировавшего увеита. Результаты проведенного диссертационного исследования позволяют уточнить роль АНФ в динамическом наблюдении пациентов с ЮИА с поражением глаз.

Другим значимым наблюдением диссертационной работы стала сравнительная оценка HLA-B27 позитивных и негативных увеитов, ассоциированных с ЮИА. В классическом представлении HLA-B27 позитивный увеит — это острый передний увеит, чаще встречающийся у мальчиков, страдающих ЭАА или спондилоартритами [47, 189]. Для такого увеита типично яркое, манифестное начало в виде слезотечения, светобоязни и инъекции конъюнктивы. Однако накапливающиеся данные, в том числе данные проведенного диссертационного исследования, указывают на роль HLA-B27 антигена в развитии увеита у пациентов с ЮИА, а также ассоциацию с разными клиническими формами увеита. HLA-B27-позитивные пациенты статистически значимо чаще имели манифестный (61,1% против 24,2%, $p = 0,021$) и односторонний увеит (72,2% против 27,3%, $p = 0,005$), что согласуется с традиционными представлениями. Доля задних увеитов и панувеитов в обеих группах была сопоставима, а медианные значения возраста и времени до увеита статистически не различались. Большинство HLA-B27-позитивных пациентов ожидаемо имели подтип ЭАА (72,2%). У пациентов с дебютом заболевания после 7 лет была выявлена статистически значимая ассоциация между HLA-B27-позитивностью и симптоматическим началом увеита ($p = 0,012$), в то время как у пациентов с дебютом в более раннем возрасте такая связь не прослеживалась ($p = 0,149$). Данные нашего исследования показали, что носительство HLA-B27

антигена взаимосвязано с разным клиническим фенотипом увеита в разных возрастных группах.

Еще одним важным направлением диссертационного исследования было изучения течения заболевания у пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, которым потребовалось оперативное лечение. В настоящее время известно, что патогенез увеита связан с нарушением аутоотолерантности к тканям глаза, в том числе за счет усиления проницаемости гематофтальмических барьеров. Офтальмохирургические вмешательства, особенно с применением классических хирургических техник, могут дополнительно нарушать целостность этих барьеров. Это идея легла в основу выдвинутой гипотезы о том, что проведение хирургических вмешательств может оказывать влияние на течение воспалительного процесса при увеите, ассоциированном с ЮИА. В ходе этого этапа диссертационного исследования также были получены новые данные.

Пациенты, подвергшиеся микрохирургическому вмешательству, характеризовались более ранним дебютом увеита и артрита. Эти пациенты реже достигали ремиссии на фоне терапии метотрексатом, что может указывать на более агрессивное течение увеита у пациентов в этой группе. С другой стороны, были также выявлены различия, касающиеся терапии: пациенты, подвергшиеся оперативному лечению, позже получали терапию метотрексатом или ББМПП, а также характеризовались более низкой вероятностью назначения ББМПП согласно модели времени до события: риск назначения был более чем в два раза ниже. Эти результаты могут свидетельствовать о возможном запаздывании с эскалацией терапии у пациентов.

Позднее назначение метотрексата, недостижение ремиссии на фоне терапии метотрексатом и, как следствие, несвоевременное переключение на ББМПП приводят к менее эффективному контролю интраокулярного воспалительного процесса, что повышает вероятность последующего оперативного лечения, и может приводить к худшим офтальмологическим исходам. Раннее назначение метотрексата и своевременное переключение на ББМПП потенциально могут позволить избежать или отсрочить оперативное лечение.

Другим важным направлением диссертационного исследования стал сравнительный анализ пациентов с идиопатическими увеитами и увеитами, ассоциированными с ЮИА. К настоящему моменту взаимоотношение аутоиммунных увеитов и увеитов, ассоциированных с ЮИА, до конца не определены, однако все больше фундаментальных исследований указывает на общность их патогенетических механизмов. Это позволяет рассматривать данные состояния как элементы единого спектра аутоиммунных заболеваний, в основе которых лежит нарушение иммунологической толерантности к тканям глаза.

Подобный взгляд открывает перспективы для унификации подходов к диагностике, терапии и мониторингу пациентов с аутоиммунными увеитами, вне зависимости от их исходного генеза, а также подчеркивает важность мультидисциплинарного подхода к ведению таких пациентов. Это может способствовать улучшению зрительного прогноза в долгосрочной перспективе, и с учетом потребности в системной цитостатической терапии, определить место ревматолога в оказании комплексной помощи пациентам такого профиля.

В ходе диссертационного исследования были проанализированы основные демографические, клиничко-лабораторные данные, а также данные о терапии пациентов с идиопатическими увеитами и увеитами, ассоциированными с ЮИА. Статистически значимых различий по большинству демографических, клиничко-лабораторных параметров выявлено не было, за исключением распределения анатомических типов увеита и среднего значения СРБ, что может подтверждать гипотезу о наличии общего аутоиммунного континуума, в рамках которого увеиты аутоиммунного происхождения могут развиваться на фоне схожих или даже идентичных патогенетических механизмов, в основе которых лежит срыв иммунологической толерантности к тканям глазам.

Однако, несмотря на схожесть упомянутых заболеваний, в реальной клинической практике и до настоящего времени сохраняются различия в терапевтических подходах, обусловленные особенностями ведения пациентов подобного профиля в рамках различных медицинских специальностей. Так, при идиопатических увеитах медицинские специалисты более склонны

ограничиваться локальной или топической противовоспалительной терапией, в то время как для увеитов, ассоциированных с ЮИА, характерен более агрессивный подход с ранним назначением системной цитостатической терапии. Проведенное диссертационное исследование наглядно отражает эти различия: у пациентов с идиопатическими увеитами инициация терапии метотрексатом и БМПП происходила статистически значимо позже, чем у пациентов с увеитами, ассоциированными с ЮИА. Подобная разобщенность в терапевтических подходах может приводить к несвоевременной эскалации терапии у части пациентов, что может отражаться на зрительных исходах в силу более высокого риска развития структурных осложнений на фоне плохо контролируемого внутриглазного воспаления.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что для пациентов с ЮИА с поражением глаз характерны следующие особенности течения заболевания: менее стабильное течение заболевания и большая вероятность развития суставного обострения, что может требовать более агрессивной иммуносупрессивной терапии.
2. Продемонстрирована взаимосвязь между поражением определенных групп суставов и развитием увеита у пациентов с ЮИА. Увеит чаще развивался у пациентов с поражением коленных, голеностопных суставов, суставов кистей и стоп. Показано, что поражение височно-нижнечелюстных, тазобедренных, и плечевых суставов редко встречается у пациентов с увеитом.
3. Не выявлено взаимосвязи наличия АНФ с тяжестью течения увеита, ассоциированного с ЮИА, в дебюте.
4. Показано, что острый передний (манифестный) увеит преимущественно встречается у HLA-B27-позитивных пациентов старше 7 лет, в то время как у детей до 7 лет включительно взаимосвязи между носительством антигена HLA-B27 и типом манифестации увеита не выявлено.
5. Установлено, что пациенты с более ранним возрастом дебюта увеита и артрита, поздним началом терапии метотрексатом и ББМПП, меньшей частотой достижения ремиссии на метотрексате чаще нуждались в последующем микрохирургическом лечении. Ранняя инициация цитостатической терапии и своевременная эскалация терапии с применением ББМПП может снизить вероятность хирургического лечения в дальнейшем.
6. Обнаружено сходство между основными демографическими и клинико-лабораторными параметрами у пациентов с увеитами, ассоциированными с ЮИА, и идиопатическими увеитами. Показано, что пациенты с идиопатическими увеитами характеризуются большей частотой применения топических средств терапии и поздним назначением терапии метотрексатом и ББМПП, что может сказываться на офтальмологическом прогнозе у этой группы пациентов.

7. На основании полученных данных разработан алгоритм и подготовлены методические рекомендации персонифицированной диагностики и ведения пациентов с увеитами, ассоциированными с ЮИА, и идиопатическими увеитами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с ЮИА с поражением глаз требуют активного мониторинга как суставного, так и офтальмологического компонентов заболевания в связи с возможным более агрессивным и нестабильным течением заболевания и формированием структурных суставных и глазных осложнений, снижающих качество жизни.
2. Пациентам с ЮИА с поражением глаз необходимо раннее назначение системной терапии метотрексатом или комбинированной терапии с ББМПП, в связи с более тяжелым и нестабильным течением заболевания, по сравнению с ЮИА без поражения глаз. В случае недостаточного ответа на терапию, необходимо своевременное усиление терапии ББМПП с целью предотвращения формирования осложнений и возможного хирургического вмешательства, что может улучшить зрительные исходы у пациентов с увеитами, ассоциированными с ЮИА.
3. Пациенты с ЮИА с поражением коленных и голеностопных суставов, олигоартритом, а также при наличии АНФ нуждаются в более тщательном и регулярном офтальмологическом мониторинге с целью своевременного выявления поражения глаз в связи с повышенным риском развития увеита, что в совокупности с характерным маломанифестным течением увеита, может приводить к позднему выявлению поражения глаз у пациентов с ЮИА. Раннее выявление увеита может позволить улучшить зрительные исходы у пациентов с поражением глаз. Определение АНФ не рекомендуется использовать для динамического наблюдения. Его контроль целесообразен лишь у пациентов, получающих ИФНО- α , с целью своевременного выявления и мониторинга волчаночно-подобного синдрома.
4. Рекомендовано более широкое определение наличия HLA-B27 антигена как пациентам с увеитами, ассоциированными с ЮИА, так и пациентам с идиопатическими увеитами. Пациентам с ЮИА, позитивным по HLA-B27 антигену, требуется более тщательный офтальмологический мониторинг,

особенно в раннем возрасте, в связи с возможным риском атипичного, малосимптомного дебюта увеита, который может остаться незамеченным клиническими специалистами. Раннее выявление увеита в данной группе пациентов может способствовать своевременному началу терапии и снижению риска развития структурных осложнений, ухудшающих зрительный прогноз и снижающих качество жизни.

5. Пациенты с увеитами, ассоциированными с ЮИА, характеризующиеся агрессивным профилем заболевания с ранним возрастом дебюта артрита и увеита, требуют раннего назначения цитостатической терапии метотрексатом и последующей эскалации терапии с использованием БМПП при недостижении ремиссии в течение минимум трех месяцев терапии метотрексатом, что позволяет снизить потребность в микрохирургическом лечении и улучшить зрительные прогнозы. Оперативное вмешательство на органе зрения на фоне монотерапии метотрексатом требует решения вопроса о присоединении ГИБП.
6. Пациентам с идиопатическими увеитами требуется консультация ревматолога даже при отсутствии установленного ревматического заболевания. Это позволит своевременно инициировать или эскалировать системную иммуносупрессивную терапию, что может способствовать достижению контроля за внутриглазным воспалением, а также может снизить риски формирования структурных осложнений. В результате возможно улучшение зрительного прогноза в данной группе пациентов.
7. Ведение пациентов с идиопатическими увеитами и увеитами, ассоциированными с ЮИА, требует тесного междисциплинарного взаимодействия между офтальмологами и детскими ревматологами для своевременной диагностики, выбора оптимальной терапии и контроля воспалительного процесса, что позволит достичь лучших зрительных исходов. В случае офтальмологического оперативного вмешательства на фоне терапии метотрексатом необходимо усиливать терапию ИФНО- α .

Алгоритм ведения пациентов с увеитами иммуновоспалительной природы представлен на рисунках 11 и 12.

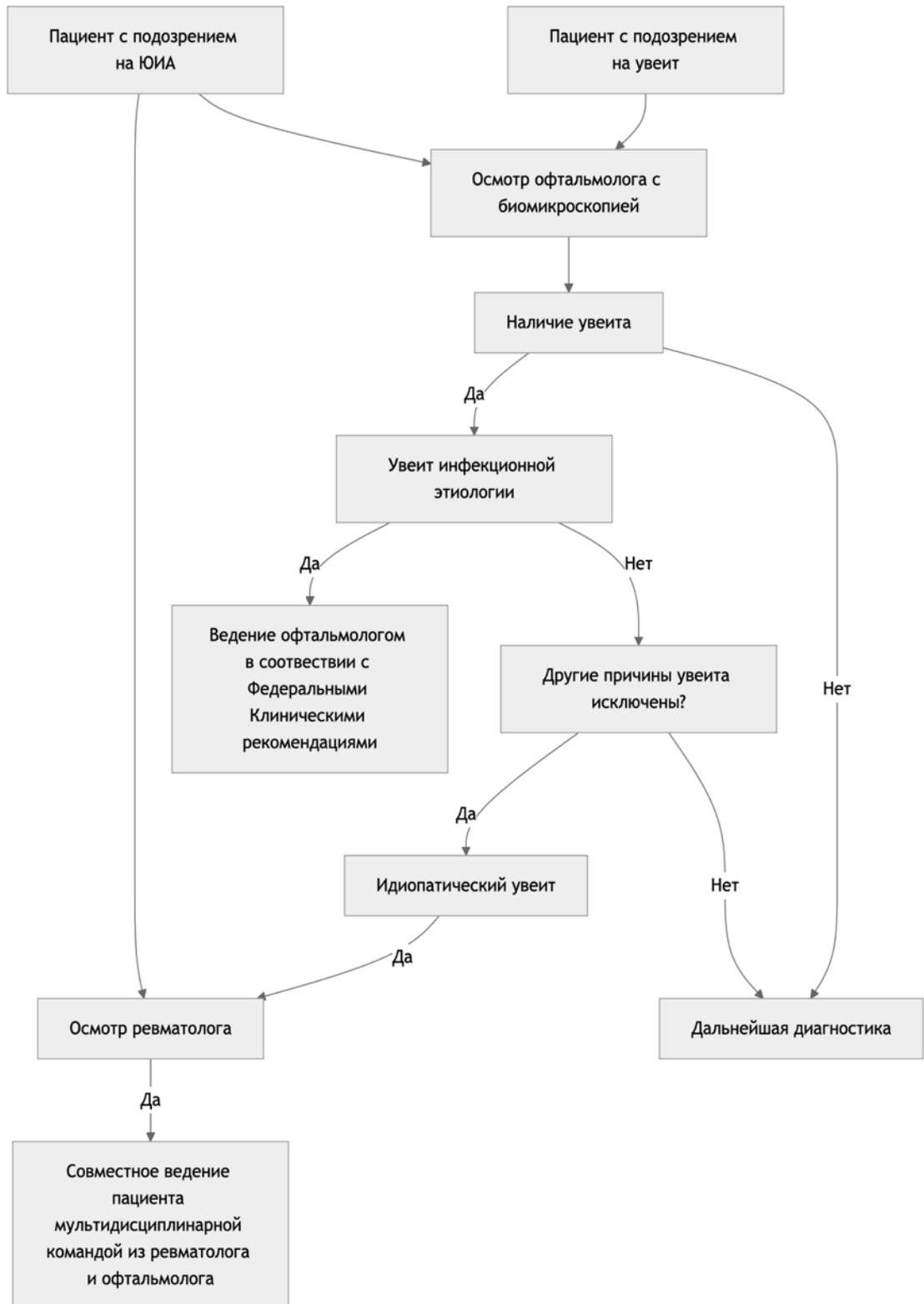


Рисунок 11 — Алгоритм консультации специалистов при подозрении на ЮИА или иммуновоспалительный увеит

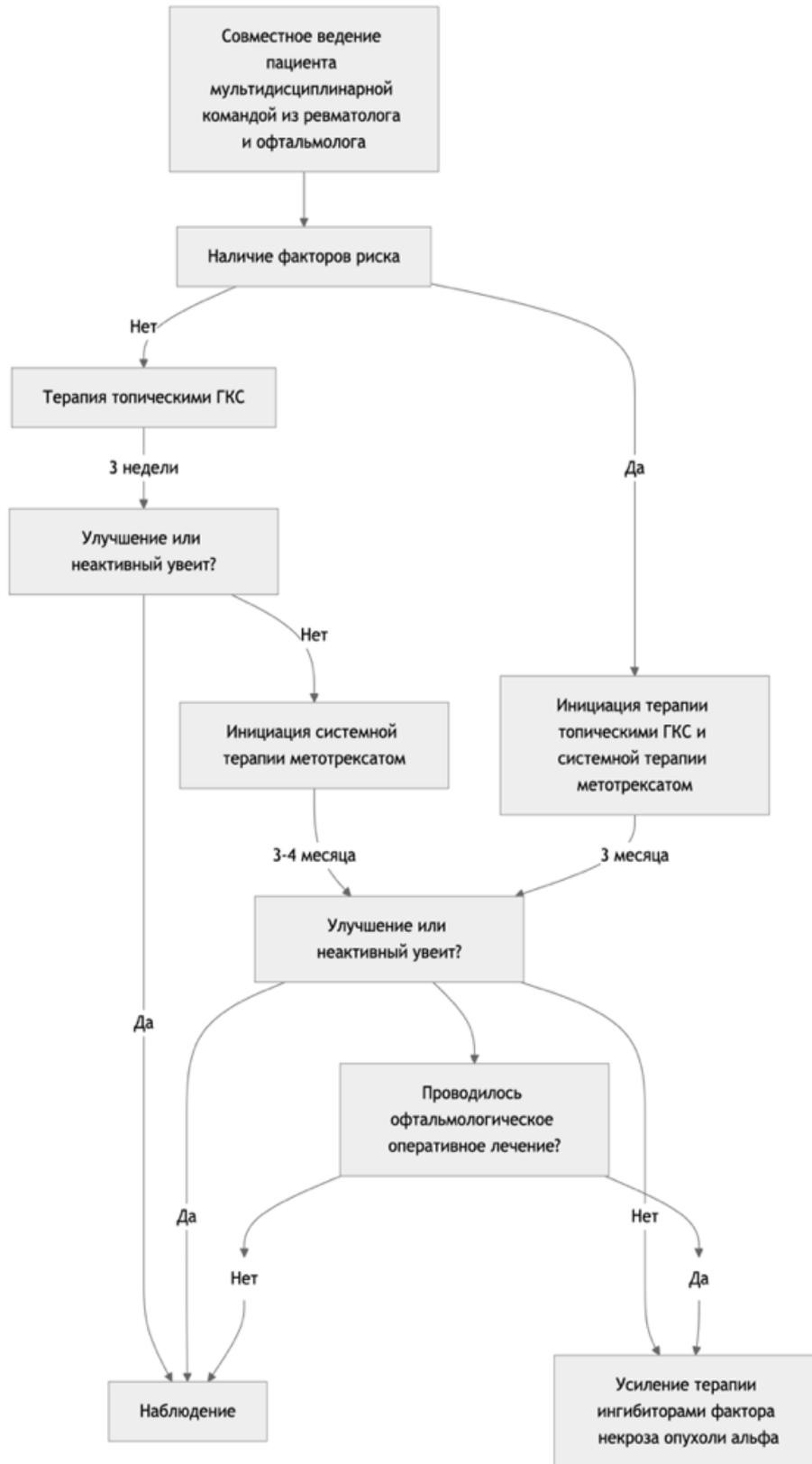


Рисунок 12 — Алгоритм инициации и эскалации системной терапии у пациентов с увеитами иммуновоспалительной природы

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

95% ДИ — 95% доверительный интервал

АНФ — антинуклеарный фактор

ББМПП — биологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты

БМПП — болезнь-модифицирующие противоревматические препараты

ВАШ — визуальная аналоговая шкала

ГИБП — генно-инженерные биологические препараты

ГКС — глюкокортикостероиды

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИЛ — интерлейкин

ИФНО- α — ингибиторы фактора некроза опухоли- α

МРТ — магнитно-резонансная томография

МФФ — микофенолата мофетил

НПВС — нестероидные противовоспалительные средства

ОР — отношение рисков

ОШ — отношение шансов

РФ — ревматоидный фактор

СБМПП — синтетические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СРБ — С-реактивный белок

ФНО- α — фактор некроза опухоли- α

ЦСА — Циклоспорин А

ЭАА — энтезит-ассоциированный артрит

ЮИА — ювенильный идиопатический артрит

ACR — American College of Rheumatology — Американская коллегия ревматологов

APRIL — a proliferation-inducing ligand — индуцирующий пролиферацию лиганд

AUC-ROC — area under curve receiver operating characteristic — площадь под кривой рабочая характеристика приёмника

BAFF — B-cell activation factor — В-клеточный активационный фактор

CARRA — Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance — Альянс по исследованиям детского артрита и ревматологии

CTLA-4-Ig — cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 immunoglobulin fusion proteins — гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4, сцепленный с иммуноглобулином

EULAR — European Alliance of Associations for Rheumatology — Европейский альянс ассоциаций ревматологов

HLA — human leukocyte antigen — человеческий лейкоцитарный антиген

ILAR — International League of Associations of Rheumatology — Международная лига ассоциаций ревматологов

IUSG — International Uveitis Study Group — международная группа по изучению увеитов

MZB1 — marginal zone B and B1 cell specific protein — белок, специфичный для маргинальной зоны и В1-клеток

PD-1 — Programmed cell death 1 — программируемая клеточная гибель 1

Q₁ — quartile 1 — первый квартиль

Q₃ — quartile 3 — третий квартиль

SUN — Standardization of Uveitis Nomenclature — стандартная номенклатура увеитов

YAG — yttrium aluminum garnet — иттрий-алюминиевый гранат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инструкция по применению лекарственного препарата «Адалимумаб» [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. – Режим доступа:
https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f9c110aa-f59b-4d0b-82ab-fb11d09ead85
2. Клинические рекомендации: Увеиты неинфекционные [Электронный ресурс] // Рубрикатор клинических рекомендаций. – Режим доступа:
https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/787_1
3. Офтальмология: Национальное Руководство / под ред. С. Э. Аветисова, Е. А. Егорова, Л. К. Мошетовой, [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 904 с.
4. Рубрикатор клинических рекомендаций [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru>
5. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение увеитов, ассоциированных с ювенильным идиопатическим артритом» / Л. А. Катаргина, В. В. Бржеский, М. Р. Гусева [и др.] // Российская педиатрическая офтальмология. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 102-111. – DOI 10.18821/1993-1859-2016-11-2-102-111.
6. Федеральные клинические рекомендации «Юношеский артрит» [Электронный ресурс] // Рубрикатор клинических рекомендаций. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/477_2
7. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis / S. T. Angeles-Han, S. Ringold, T. Beukelman [et al.] // Arthritis Care & Research. – 2019. – Vol. 71, № 6. – P. 703-716. – DOI 10.1002/acr.23871.

8. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis / S. Ringold, S. T. Angeles-Han, T. Beukelman [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2019. – Vol. 71, № 6. – P. 717-734. – DOI 10.1002/acr.23870.
9. A clinical prediction model for estimating the risk of developing uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis / J. W. Van Straalen, G. Giancane, Y. Amazrhar [et al.] // *Rheumatology*. – 2021. – Vol. 60, № 6. – P. 2896-2905. – DOI 10.1093/rheumatology/keaa733.
10. AB1719 The protective role of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis and uveitis: a retrospective study on over 100 patients / C. Iannone, S. Costi, S. Germinario [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2024. – Vol. 83. – P. 2235-2236. – DOI 10.1136/annrheumdis-2024-eular.3563.
11. Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / N. Kenawy, G. Cleary, D. Mewar [et al.] // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 249, № 2. – P. 297-300. – DOI 10.1007/s00417-010-1523-6.
12. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis / F. Zulian, M. Balzarin, F. Falcini [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2010. – Vol. 62, № 6. – P. 821-825. – DOI 10.1002/acr.20115.
13. Abatacept in the treatment of severe, longstanding, and refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis / C. Tappeiner, E. Miserocchi, B. Bodaghi [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2015. – Vol. 42, № 4. – P. 706-711. – DOI 10.3899/jrheum.140410.
14. Abdwani, R. Challenges of Childhood Uveitis / R. Abdwani // *Sultan Qaboos University Medical Journal*. – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 247-256.

15. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial / Q. D. Nguyen, P. T. Merrill, G. J. Jaffe [et al.] // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388, № 10050. – P. 1183-1192. – DOI 10.1016/S0140-6736(16)31339-3.
16. Adalimumab in combination with methotrexate for refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a RCT / A. V. Ramanan, A. D. Dick, A. P. Jones [et al.] // *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. – 2019. – Vol. 23, № 15. – P. 1-140. – DOI 10.3310/hta23150.
17. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis / P. Tynjälä, K. Kotaniemi, P. Lindahl [et al.] // *Rheumatology*. – 2008. – Vol. 47, № 3. – P. 339-344. – DOI 10.1093/rheumatology/kem356.
18. Adalimumab in Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: 5-Year Follow-up of the Bristol Participants of the SYCAMORE Trial / S. Horton, A. P. Jones, C. M. Guly [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. – 2019. – Vol. 207. – P. 170-174. – DOI 10.1016/j.ajo.2019.06.007.
19. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood / S. Biester, C. Deuter, H. Michels [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 91, № 3. – P. 319-324. – DOI 10.1136/bjo.2006.103721.
20. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis / A. V. Ramanan, A. D. Dick, A. P. Jones [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 376, № 17. – P. 1637-1646. – DOI 10.1056/NEJMoa1614160.
21. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis / P. Quartier, A. Baptiste, V. Despert [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – Vol. 77, № 7. – P. 1003-1011. – DOI 10.1136/annrheumdis-2017-212089.

22. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis / C. A. Wallace, E. H. Giannini, B. Huang [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2011. – Vol. 63, № 7. – P. 929-936. – DOI 10.1002/acr.20497.
23. 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.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 86, № 1. – P. 51-56. – DOI 10.1136/bjo.86.1.51.
24. Anti-CD 20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for inflammatory ocular diseases / E. Miserocchi, I. Pontikaki, G. Modorati [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 35-39. – DOI 10.1016/j.autrev.2011.07.001.
25. Anti-IL6-Receptor Tocilizumab in Refractory and Noninfectious Uveitic Cystoid Macular Edema: Multicenter Study of 25 Patients / N. Vegas-Revenga, V. Calvo-Río, M. Mesquida [et al.] // *American journal of ophthalmology*. – 2019. – Vol. 200. – P. 85-94. – DOI 10.1016/j.ajo.2018.12.019.
26. Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients. / V. Calvo-Río, M. Santos-Gómez, I. Calvo [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2017. – Vol. 69, № 3. – P. 668-675. – DOI 10.1002/art.39940.
27. Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment in the Management of Pediatric Noninfectious Uveitis: Infliximab Versus Adalimumab / G. Ucan Gunduz, O. Yalcinbayir, S. Cekic [et al.] // *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. – 2021. – Vol. 37, № 4. – P. 236-240. – DOI 10.1089/jop.2020.0081.
28. Areas of agreement in the management of childhood non-infectious chronic anterior uveitis in the UK / A. L. Solebo, J. S. Rahi, A. D. Dick [et al.] // *British Journal*

of Ophthalmology. – 2020. – Vol. 104, № 1. – P. 11-16. – DOI 10.1136/bjophthalmol-2018-313789.

29. Bauermann, P. Effect of Janus Kinase Inhibitor Treatment on Anterior Uveitis and Associated Macular Edema in an Adult Patient with Juvenile Idiopathic Arthritis / P. Bauermann, A. Heiligenhaus, C. Heinz // Ocular Immunology and Inflammation. – 2019. – Vol. 27, № 8. – P. 1232-1234. – DOI 10.1080/09273948.2019.1605453.

30. Biologic disease modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in paediatric rheumatology - what we know and what we do not know from randomized controlled trials / T. Welzel, C. Winskill, N. Zhang [et al.] // Pediatric Rheumatology Online Journal. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 46. – DOI 10.1186/s12969-021-00514-4.

31. Biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / G. Dini, G. B. Dell'Isola, A. Beccasio [et al.] // Frontiers in Ophthalmology. – 2022. – Vol. 2. – P. 954901. – DOI 10.3389/fopht.2022.954901.

32. Bloch-Michel, E. International Uveitis Study Group Recommendations for the Evaluation of Intraocular Inflammatory Disease / E. Bloch-Michel, R. B. Nussenblatt // American Journal of Ophthalmology. – 1987. – Vol. 103, № 2. – P. 234-235. – DOI 10.1016/S0002-9394(14)74235-7.

33. BSPAR Standards of Care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis / K. Davies, G. Cleary, H. Foster [et al.] // Rheumatology. – 2010. – Vol. 49, № 7. – P. 1406-1408. – DOI 10.1093/rheumatology/kep460.

34. Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis / R. Berard, Y. H. Ng, A. Human [et al.] // The Journal of Rheumatology. – 2022. – Vol. 50. – P. 390-399. – DOI 10.3899/jrheum.220261.

35. Cao, H. Rituximab in the Treatment of Non-Infectious Uveitis: A Review. / H. Cao, X. Ma // *Journal of inflammation research*. – 2024. – Vol. 17. – P. 6765-6780. – DOI 10.2147/JIR.S477708.
36. Caspi, R. R. A look at autoimmunity and inflammation in the eye / R. R. Caspi // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2010. – Vol. 120, № 9. – P. 3073-3083. – DOI 10.1172/JCI42440.
37. CD4⁺CD25^{bright} regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis / I. M. de Kleer, L. R. Wedderburn, L. S. Taams [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2004. – Vol. 172, № 10. – P. 6435-6443. – DOI 10.4049/jimmunol.172.10.6435.
38. CD95 ligand (FasL)-induced apoptosis is necessary for corneal allograft survival / P. M. Stuart, T. S. Griffith, N. Usui [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1997. – Vol. 99, № 3. – P. 396-402. – DOI 10.1172/JCI119173.
39. Changing evidence over time: updated meta-analysis regarding anti-TNF efficacy in childhood chronic uveitis / I. Maccora, E. Fusco, E. Marrani [et al.] // *Rheumatology*. – 2021. – Vol. 60, № 2. – P. 568-587. – DOI 10.1093/rheumatology/keaa595.
40. Characteristics of a cohort of children with Juvenile Idiopathic Arthritis and JIA-associated Uveitis / S. T. Angeles-Han, C. McCracken, S. Yeh [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 19. – DOI 10.1186/s12969-015-0018-8.
41. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated and Idiopathic Chronic Anterior Uveitis / S. T. Angeles-Han, M. S. Lo, L. A. Henderson [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2019. – Vol. 71, № 4. – P. 482-491. – DOI 10.1002/acr.23610.
42. Choe, S. Quiescence and Subsequent Anterior Chamber Inflammation in Adalimumab-treated Pediatric Noninfectious Uveitis / S. Choe, J. W. Heo, B. L. Oh // *Korean journal of ophthalmology: KJO*. – 2020. – Vol. 34, № 4. – P. 274-280. – DOI 10.3341/kjo.2020.0005.

43. Clarke, S. L. N. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / S. L. N. Clarke, E. S. Sen, A. V. Ramanan // *Pediatric Rheumatology*. – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 14-27. – DOI 10.1186/s12969-016-0088-2.
44. Clinical benefits and potential risks of adalimumab in non-JIA chronic paediatric uveitis. / C. V. Kouwenberg, Viera Koopman-Kalinina Ayuso, V. K. Ayuso, J. H. de Boer // *Acta Ophthalmologica*. – 2021. – Vol. 100, № 4. – P. e994-e1001. – DOI 10.1111/aos.15012.
45. Clinical course and outcome in pediatric idiopathic chronic anterior uveitis / C. V. Kouwenberg, R. A. W. Wennink, M. Shahabi [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. – 2022. – Vol. 241. – P. 198-205. – DOI 10.1016/j.ajo.2022.04.015.
46. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ) / J. Yasumura, M. Yashiro, N. Okamoto [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 15. – DOI 10.1186/s12969-019-0318-5.
47. Clinical Impact of HLA-B27 on Juvenile Idiopathic Arthritis: Eighteen Years of Follow-up in the Population-Based Nordic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort / M. Ekelund, A. Szentpetery, E. D. Arnstad [et al.] // *ACR open rheumatology*. – 2025. – Vol. 7, № 3. – P. e70005. – DOI 10.1002/acr2.70005.
48. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus / R. Bou, A. Adán, F. Borrás [et al.] // *Rheumatology International*. – 2015. – Vol. 35, № 5. – P. 777-785. – DOI 10.1007/s00296-015-3231-3.
49. Comparative Study of Adalimumab, Infliximab and Certolizumab Pegol in the Treatment of Cystoid Macular Edema Due to Behçet's Disease. / N. Barroso-García, J. L. Martín-Varillas, I. Ferraz-Amaro [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2024. – Vol. 13, № 23. – P. 7388. – DOI 10.3390/jcm13237388.

50. Comparison of uveitis in the course of juvenile idiopathic arthritis with isolated uveitis in children – own experiences / A. Zygmunt, J. Lipińska, M. Biernacka-Zielińska [et al.] // *Reumatologia*. – 2018. – Vol. 56, № 3. – P. 149-154. – DOI 10.5114/reum.2018.76902.
51. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative / T. Constantin, I. Foeldvari, J. Anton [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – Vol. 77, № 8. – P. 1107-1117. – DOI 10.1136/annrheumdis-2018-213131.
52. Cordero-Coma, M. Anti-tumor necrosis factor- α therapy in uveitis / M. Cordero-Coma, L. Sobrin // *Survey of Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 60, № 6. – P. 575-589. – DOI 10.1016/j.survophthal.2015.06.004.
53. Critical but divergent roles for CD62L and CD44 in directing blood monocyte trafficking in vivo during inflammation / H. Xu, A. Manivannan, I. Crane [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 112, № 4. – P. 1166-1174. – DOI 10.1182/blood-2007-06-098327.
54. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach / G. Simonini, P. Paudyal, G. T. Jones [et al.] // *Rheumatology*. – 2013. – Vol. 52, № 5. – P. 825-831. – DOI 10.1093/rheumatology/kes186.
55. Demographic and clinical features of pediatric uveitis and scleritis at a tertiary referral center in China / N. Sun, C. Wang, W. Linghu [et al.] // *BMC Ophthalmology*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 174. – DOI 10.1186/s12886-022-02404-z.
56. Development and external validation of a model predicting new-onset chronic uveitis at different disease durations in juvenile idiopathic arthritis / J. W. van Straalen, L. Kearsley-Fleet, J. Klotsche [et al.] // *Arthritis & rheumatology*. – 2022. – Vol. 75, № 2. – P. 318-327. – DOI 10.1002/art.42329.

57. Du, L. Immune response genes in uveitis / L. Du, A. Kijlstra, P. Yang // *Ocular Immunology and Inflammation*. – 2009. – Vol. 17, № 4. – P. 249-256. – DOI 10.1080/09273940902999356.
58. Effectiveness and safety of baricitinib for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis or chronic anterior antinuclear antibody positive uveitis in children [Электронный ресурс] / A. V. Ramanan, C. Guly, G. Simonini [et al.] // *Pediatric Rheumatology 31st European Paediatric Rheumatology Congress*. – 2024. – Vol. 22. – P. 82. – Режим доступа: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-024-01004-z> (date accessed: 17.04.2025).
59. Effectiveness and Safety of Weekly Adalimumab for Non-Infectious Chronic Anterior Uveitis in Children / J.-L. Huard, S.-D. Mihailescu, M. Muraine [et al.] // *Ocular Immunology and Inflammation*. – 2023. – Vol. 31, № 10. – P. 2039-2049. – DOI 10.1080/09273948.2023.2279682.
60. Effectiveness of long-term infliximab use and impact of treatment adherence on disease control in refractory, non-infectious pediatric uveitis. / V. M. Utz, S. Bulas, S. Lopper [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 79. – DOI 10.1186/s12969-019-0383-9.
61. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review. / S. Ming, K. Xie, H. He [et al.] // *Drug Design Development and Therapy*. – 2018. – Vol. 12, № 12. – P. 2005-2016. – DOI 10.2147/dddt.s160431.
62. Efficacy and Safety of Anti-TNF α Therapy for Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Li, X. Mao, X. Tang, H. Mao // *Rheumatology and Therapy*. – 2021. – Vol. 8, № 2. – P. 711-727. – DOI 10.1007/s40744-021-00296-x.

63. Efficacy of golimumab in patients with refractory non-infectious panuveitis. / U. Tungsattayathitthan, N. Tesavibul, P. Choopong [et al.] // *Scientific reports*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 2179. – DOI 10.1038/s41598-024-52526-1.
64. Efficacy of golimumab on recurrent uveitis in HLA-B27-positive ankylosing spondylitis. / S. Yazgan, U. Celik, M. Işık [et al.] // *International ophthalmology*. – 2017. – Vol. 37, № 1. – P. 139-145. – DOI 10.1007/s10792-016-0239-y.
65. Efficacy of High-Dose Methotrexate in Pediatric Non-Infectious Uveitis. / W. G. Wieringa, W. Armbrust, G. E. Legger, L. I. Los // *Ocular Immunology and Inflammation*. – 2018. – Vol. 27, № 8. – P. 1305-1313. – DOI 10.1080/09273948.2018.1529800.
66. Encouraging visual outcomes in children with idiopathic and JIA associated uveitis: a population-based study / M. Siiskonen, I. Hirn, R. Pesälä [et al.]. – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 56. – DOI 10.1186/s12969-023-00841-8.
67. Enthesitis-related Arthritis: Prevalence and Complications of Associated Uveitis in Children and Adolescents From a Population-based Nationwide Study in Germany / K. Walscheid, K. Glandorf, K. Rothaus [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2021. – Vol. 48, № 2. – P. 262-269. – DOI 10.3899/jrheum.191085.
68. Epidemiological and advanced therapeutic approaches to treatment of uveitis in pediatric rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. / M. Jari, R. Shiari, O. Salehpour, K. Rahmani // *Orphanet journal of rare diseases*. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 41. – DOI 10.1186/s13023-020-1324-x.
69. Epidemiology of pediatric uveitis and associated systemic diseases / Y. Shin, J.-M. Kang, J. Lee [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 48. – DOI 10.1186/s12969-021-00516-2.
70. Evaluation of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis- Associated Uveitis from Rheumatology Perspective / E. Bağlan, S. Özdel, K. Özdemir [et al.] // *Turkish Journal*

of Pediatric Disease. – 2022. – Vol. 16, № 5. – P. 374-377. – DOI 10.12956/tchd.1009885.

71. Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. / C. Tappeiner, M. Mesquida, A. Adán [et al.] // The Journal of rheumatology. – 2016. – Vol. 43, № 12. – P. 2183-2188. – DOI 10.3899/jrheum.160231.

72. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis / A. Heiligenhaus, H. Michels, C. Schumacher [et al.] // Rheumatology International. – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 1121-1133. – DOI 10.1007/s00296-011-2126-1.

73. Factors Associated With Glaucoma Surgery in Pediatric Non-Infectious Uveitis / C. L. L. I. Van Meerwijk, W. G. Wieringa, J. H. De Boer [et al.] // Ocular Immunology and Inflammation. – 2023. – Vol. 31, № 10. – P. 2018-2023. – DOI 10.1080/09273948.2023.2166849.

74. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program. / A. Chia, V. Lee, E. M. Graham, C. Edelsten // American Journal of Ophthalmology. – 2003. – Vol. 135, № 6. – P. 757-762. – DOI 10.1016/s0002-9394(03)00225-3.

75. Foeldvari, I. Uveitis Events During Adalimumab, Etanercept, and Methotrexate Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: Data From the Biologics in Pediatric Rheumatology Registry: Occurrence of Uveitis in JIA Patients Receiving TNFi or MTX / I. Foeldvari, I. Becker, G. Horneff // Arthritis Care & Research. – 2015. – Vol. 67, № 11. – P. 1529-1535. – DOI 10.1002/acr.22613.

76. Forrester, J. V. Good news–bad news: the Yin and Yang of immune privilege in the eye / J. V. Forrester, H. Xu // Frontiers in Immunology. – 2012. – Vol. 3. – P. 1-18. – DOI 10.3389/fimmu.2012.00338.

77. Francisco, L. M. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity / L. M. Francisco, P. T. Sage, A. H. Sharpe // *Immunological Reviews*. – 2010. – Vol. 236, № 1. – P. 219-242. – DOI 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.
78. Frequency of juvenile idiopathic arthritis and associated uveitis in pediatric rheumatology clinics in Turkey: A retrospective study, JUPITER / S. Sahin, C. Acari, H. E. Sonmez [et al.] // *Pediatric Rheumatology Online Journal*. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 134. – DOI 10.1186/s12969-021-00613-2.
79. Furtado, J. M. Pediatric uveitis / J. M. Furtado, J. R. Smith // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. – 2024. – Vol. 13, № 11. – P. 4815-4818. – DOI 10.4103/jfmpe.jfmpe_923_24.
80. Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / M. William, S. Faez, G. N. Papaliadis, A.-M. Lobo // *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*. – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. 231-233. – DOI 10.1007/s12348-012-0081-y.
81. Golimumab in refractory uveitis associated to juvenile idiopathic arthritis: multicentre study of 7 cases and literature review / N. Palmou-Fontana, V. Calvo-Río, J. L. Martín-Varillas [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2018. – Vol. 36, № 4. – P. 652-657.
82. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients. / V. Calvo-Río, R. Blanco, M. Santos-Gómez [et al.] // *Seminars in arthritis and rheumatism*. – 2016. – Vol. 46, № 1. – P. 95-101. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2016.03.002.
83. Heiligenhaus, A. Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis - Case Reports on Guideline-based Diagnostic Work-up and Treatment / A. Heiligenhaus, C. Deuter // *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde*. – 2022. – Vol. 239, № 5. – P. 676-685. – DOI 10.1055/a-1686-5158.

84. Here Comes the SUN (Part 2): Standardization of Uveitis Nomenclature for Disease Classification Criteria / R. N. Van Gelder, H. N. Sen, A. Tufail, A. Y. Lee // *American Journal of Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 228. – P. A2-A6. – DOI 10.1016/j.ajo.2021.05.006.
85. Highlights of Prescribing Information: HUMIRA (Adalimumab) [Электронный ресурс]. — Режим доступа:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125057s423lbl.pdf
86. Human leukocyte antigen-DRB1*1104 in the chronic iridocyclitis of pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis / H. Melin-Aldana, E. H. Giannini, J. Taylor [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 1992. – Vol. 121, № 1. – P. 56-60. – DOI 10.1016/s0022-3476(05)82541-7.
87. Hypotony in Patients with Uveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial / H. N. Sen, L. T. Drye, D. A. Goldstein [et al.] // *Ocular Immunology and Inflammation*. – 2012. – Vol. 20, № 2. – P. 104-112. – DOI 10.3109/09273948.2011.647228.
88. Identification of Ocular Autoantigens Associated With Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. / M. Busch, K. L. Wefelmeyer, K. Walscheid [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1793-1793. – DOI 10.3389/fimmu.2019.01793.
89. Immunohistochemical studies on melanin associated antigen (MAA) induced experimental autoimmune anterior uveitis (EAAU) / M. C. Kim, N. H. Kabeer, M. T. Tandhasetti [et al.] // *Current Eye Research*. – 1995. – Vol. 14, № 8. – P. 703-710. – DOI 10.3109/02713689508998498.
90. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature / P. E. Carvounis, D. C. Herman, S. Cha, J. P. Burke // *Albrecht von Graefes Archiv für Klinische und Experimentelle Ophthalmologie*. – 2006. – Vol. 244, № 3. – P. 281-290. – DOI 10.1007/s00417-005-0087-3.

91. Incidence and predictors of Uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study / E. Nordal, V. Rypdal, T. Christoffersen [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 66. – DOI 10.1186/s12969-017-0195-8.
92. Infliximab in chronic non-infectious paediatric uveitis refractory to previous biologic therapy / E. O. Kreps, S. Epps, A. Consejo [et al.] // *Eye*. – 2024. – Vol. 38, № 5. – P. 871-876. – DOI 10.1038/s41433-023-02795-3.
93. Integration of Genetic and Clinical Risk Factors for Risk Classification of Uveitis in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis / M. Tordoff, S. L. Smith, S. Lawson-Tovey [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2024. – Vol. 76, № 12. – P. 1789-1796. – DOI 10.1002/art.42955.
94. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 / R. E. Petty, T. R. Southwood, P. Manners [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2004. – Vol. 31, № 2. – P. 390-392.
95. Intravitreal and Orbital Floor Triamcinolone Acetonide Injections in Noninfectious Uveitis: A Comparative Study / M. Roesel, M. Gutfleisch, C. Heinz [et al.] // *Ophthalmic Research*. – 2009. – Vol. 42, № 2. – P. 81-86. – DOI 10.1159/000220600.
96. Involvement of CCR5 in the passage of Th1-type cells across the blood-retina barrier in experimental autoimmune uveitis / I. J. Crane, H. Xu, C. Wallace [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2006. – Vol. 79, № 3. – P. 435-443. – DOI 10.1189/jlb.0305130.
97. Jabs, D. A. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop / D. A. Jabs, R. B. Nussenblatt, J. T. Rosenbaum // *American Journal of Ophthalmology*. – 2005. – Vol. 140, № 3. – P. 509-516. – DOI 10.1016/j.ajo.2005.03.057.

98. JAK inhibitors in refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. / E. Miserocchi, C. Giuffrè, M. Cornalba [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2020. – Vol. 39, № 3. – P. 847-851. – DOI 10.1007/s10067-019-04875-w.
99. Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis / E. Carlsson, M. W. Beresford, A. V. Ramanan [et al.] // *Children*. – 2021. – Vol. 8, № 8. – P. 646. – DOI 10.3390/children8080646.
100. Kalinina Ayuso, V. Infiltration of Plasma Cells in the Iris of Children With ANA-Positive Anterior Uveitis / V. Kalinina Ayuso, M. R. Van Dijk, J. H. De Boer // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2015. – Vol. 56, № 11. – P. 6770-6778. – DOI 10.1167/iovs.15-17351.
101. Kaplan, H. J. Immune response to immunization via the anterior chamber of the eye. I. F. lymphocyte-induced immune deviation / H. J. Kaplan, J. W. Streilein // *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. – 1977. – Vol. 118, № 3. – P. 809-814.
102. Lanz, S. Golimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis unresponsive to Adalimumab / S. Lanz, G. Seidel, A. Skrabl-Baumgartner // *Pediatric Rheumatology*. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 132. – DOI 10.1186/s12969-021-00630-1.
103. Leinonen, S. A Nordic screening guideline for juvenile idiopathic arthritis-related uveitis / S. Leinonen // *Acta Ophthalmologica*. – 2023. – Vol. 101, № 4. – P. 465-468. – DOI 10.1111/aos.15299.
104. Levy, R. A. Cutting-edge issues in autoimmune uveitis / R. A. Levy, F. A. de Andrade, I. Foeldvari // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2011. – Vol. 41, № 2. – P. 214-223. – DOI 10.1007/s12016-011-8267-x.
105. Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis / C. Tappeiner, M. Roesel, C. Heinz [et al.] // *Eye*. – 2009. – Vol. 23, № 5. – P. 1192-1198. – DOI 10.1038/eye.2008.174.

106. Liu, W. Comparison of infliximab with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis: a systematic review and meta-analysis / W. Liu, D. Bai, L. Kou // *BMC Ophthalmology*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 240. – DOI 10.1186/s12886-023-02987-1.
107. Loh, A. R. Incidence Rates and Risk Factors for Ocular Complications and Vision Loss in HLA-B27-Associated Uveitis / A. R. Loh, N. R. Acharya // *American Journal of Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 150, № 4. – P. 534-542.e2. – DOI 10.1016/j.ajo.2010.04.031.
108. Long term efficacy and safety of adalimumab in juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated uveitis / D. Lazarevic, M. R. Janković, M. Jakovljević, J. Vojinović // *Acta Medica Medianae*. – 2021. – Vol. 60, № 3. – P. 30-36. – DOI 10.5633/amm.2021.0304.
109. Longitudinal analysis of HLA associated risks for iridocyclitis in juvenile rheumatoid arthritis / E. H. Giannini, C. N. Malagon, Van Kerckhove C [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 1991. – Vol. 18, № 9. – P. 1394-1397.
110. 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 // *Ocular Immunology and Inflammation*. – 2009. – Vol. 17, № 2. – P. 104-108. – DOI 10.1080/09273940802650398.
111. Longterm Safety and Efficacy of Adalimumab and Infliximab for Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis / V. Cecchin, M. E. Zannin, D. Ferrari [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2018. – Vol. 45, № 8. – P. 1167-1172. – DOI 10.3899/jrheum.171006.
112. Long-term treatment with golimumab for severe uveitis / E. Miserocchi, G. Modorati, I. Pontikaki [et al.] // *Ocular immunology and inflammation*. – 2014. – Vol. 22, № 2. – P. 90-95. – DOI 10.3109/09273948.2013.844265.

113. Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / E. Miserocchi, G. Modorati, L. Berchicci [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 100, № 6. – P. 782-786. – DOI 10.1136/bjophthalmol-2015-306790.
114. Male Gender and Poor Visual Outcome in Uveitis Associated With Juvenile Idiopathic Arthritis / V. K. Ayuso, H. A. T. ten Cate, P. van der Does [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 149, № 6. – P. 987-993. – DOI 10.1016/j.ajo.2010.01.014.
115. Medawar, P. B. Immunological Tolerance / P. B. Medawar // *Nature*. – 1961. – Vol. 189. – P. 14-17. – DOI 10.1038/189014a0.
116. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis / J. Tuková, J. Chládek, D. Nemcová [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2009. – Vol. 27, № 6. – P. 1047-1053.
117. Methotrexate: bioavailability and pharmacokinetics / M. A. Campbell, D. G. Perrier, R. T. Dorr [et al.] // *Cancer Treatment Reports*. – 1985. – Vol. 69, № 7-8. – P. 833-838.
118. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. / G. Ferrara, G. Mastrangelo, P. Barone [et al.] // *Pediatric rheumatology online journal*. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 46. – DOI 10.1186/s12969-018-0255-8.
119. Methotrexate Monotherapy in Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis: Myth or Reality? / F. Tirelli, M. E. Zannin, F. Vittadello [et al.] // *Ocular Immunology and Inflammation*. – 2022. – Vol. 30, № 7-8. – P. 1763-1767. – DOI 10.1080/09273948.2021.1951303.
120. Methotrexate therapy associated with a reduced rate of new-onset uveitis in patients with biological-naïve juvenile idiopathic arthritis / J. W. van Straalen, G. Akay,

C. V. Kouwenberg [et al.] // RMD Open. – 2023. – Vol. 9, № 2. – P. e003010. – DOI 10.1136/rmdopen-2023-003010.

121. Methotrexate Therapy May Prevent the Onset of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis / C. Papadopoulou, M. Kostik, M. Böhm [et al.] // The Journal of Pediatrics. – 2013. – Vol. 163, № 3. – P. 879-884. – DOI 10.1016/j.jpeds.2013.03.047.

122. Methotrexate treatment may prevent uveitis onset in patients with juvenile idiopathic arthritis: experiences and subgroup analysis in a cohort with frequent methotrexate use / M. M. Kostik, E. V. Gaidar, A. Y. Hynnes [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2016. – Vol. 34, № 4. – P. 714-718.

123. Monitoring and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis: Brazilian Evidence-based Practice Guidelines / L. M. Neves, L. M. Haefeli, L. M. Hopker [et al.] // Ocular Immunology and Inflammation. – 2022. – Vol. 30, № 6. – P. 1384-1398. – DOI 10.1080/09273948.2021.1876886.

124. 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. – P. 461078. – DOI 10.1155/2014/461078.

125. New and Updated Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis and Idiopathic Chronic Anterior Uveitis. / I. Foeldvari, I. Maccora, H. Petrushkin [et al.] // Arthritis care & research. – 2023. – Vol. 75, № 5. – P. 975-982. – DOI 10.1002/acr.24963.

126. Ocular hypertension and secondary glaucoma in children with uveitis / K. M. Sijssens, A. Rothova, T. T. J. M. Berendschot, J. H. de Boer // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113, № 5. – P. 853-859.e2. – DOI 10.1016/j.ophtha.2006.01.043.

127. Ocular Hypotony in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis / M. R. R. Böhm, C. Tappeiner, M. A. Breitbach [et al.] // American Journal of Ophthalmology. – 2017. – Vol. 173. – P. 45-55. – DOI 10.1016/j.ajo.2016.09.018.

128. Päivönsalo-Hietanen, T. Uveitis in children: Population-based study in Finland / T. Päivönsalo-Hietanen, J. Tuominen, K. Saari // *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. – 2000. – Vol. 78, № 1. – P. 84-88. – DOI 10.1034/j.1600-0420.2000.078001084.x.
129. Pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: the known and unknown / V. Kalinina Ayuso, N. Makhotkina, M. Van Tent-Hoeve [et al.] // *Survey of Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 59, № 5. – P. 517-531. – DOI 10.1016/j.survophthal.2014.03.002.
130. Patient Clinical Outcomes in Standalone Versus a Combined Ophthalmology-rheumatology Uveitis Clinic / B. X. Ross, S. Habhab, S. Syeda [et al.] // *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 36. – DOI 10.1186/s12348-022-00314-1.
131. Pediatric uveitis: A comprehensive review / A. Maleki, S. D. Anesi, S. Look-Why [et al.] // *Survey of Ophthalmology*. – 2022. – Vol. 67, № 2. – P. 510-529. – DOI 10.1016/j.survophthal.2021.06.006.
132. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study / A. Consolaro, G. Giancane, A. Alongi [et al.] // *The Lancet Child & Adolescent Health*. – 2019. – Vol. 3, № 4. – P. 255-263. – DOI 10.1016/S2352-4642(19)30027-6.
133. Pichlmeier, U. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate / U. Pichlmeier, K.-U. Heuer // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2014. – Vol. 32, № 4. – P. 563-571.
134. Prakken, B. Juvenile idiopathic arthritis / B. Prakken, S. Albiani, A. Martini // *Lancet (London, England)*. – 2011. – Vol. 377, № 9783. – P. 2138-2149. – DOI 10.1016/S0140-6736(11)60244-4.
135. Predictive factors and biomarkers for the 2-year outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: data from the Inception Cohort of Newly diagnosed patients with

Juvenile Idiopathic Arthritis (ICON-JIA) study. / Arnd Heiligenhaus, A. Heiligenhaus, Jens Klotsche [et al.] // *Rheumatology*. – 2019. – Vol. 58, № 6. – P. 975-986. – DOI 10.1093/rheumatology/key406.

136. Preoperative cataract surgery use of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in a patient with juvenile idiopathic arthritis and chronic anterior uveitis / M. Cordero-Coma, I. Garzo, S. Calleja [et al.] // *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. – 2013. – Vol. 17, № 6. – P. 632-634. – DOI 10.1016/j.jaapos.2013.07.014.

137. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines / A. Heiligenhaus, M. Niewerth, G. Ganser [et al.] // *Rheumatology*. – 2007. – Vol. 46, № 6. – P. 1015-1019. – DOI 10.1093/rheumatology/kem053.

138. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease / A. Grassi, F. Corona, A. Casellato [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2007. – Vol. 34, № 5. – P. 1139-1145.

139. Prevalence, incidence and epidemiology of childhood uveitis / M. Siiskonen, I. Hirn, R. Pesälä [et al.] // *Acta Ophthalmologica*. – 2021. – Vol. 99, № 2. – P. e160-e163. – DOI 10.1111/aos.14535.

140. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: A long-term followup study / R. K. Saurenmann, A. V. Levin, B. M. Feldman [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2007. – Vol. 56, № 2. – P. 647-657. – DOI 10.1002/art.22381.

141. Prognostic value of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis and anterior uveitis. Results from a systematic literature review / R. Campanilho-Marques, M. Bogas, F. Ramos [et al.] // *Acta Reumatologica Portuguesa*. – 2014. – Vol. 39, № 2. – P. 116-122.

142. Proposal for a definition for response to treatment, inactive disease and damage for JIA associated uveitis based on the validation of a uveitis related JIA outcome measures from the Multinational Interdisciplinary Working Group for Uveitis in Childhood (MIWGUC) / I. Foeldvari, J. Klotsche, G. Simonini [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 66. – DOI 10.1186/s12969-019-0345-2.
143. Randomized, Double-Masked Study of Cyclosporine Compared to Prednisolone in the Treatment of Endogenous Uveitis / R. B. Nussenblatt, A. G. Palestine, C. Chao Chan [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. – 1991. – Vol. 112, № 2. – P. 138-146. – DOI 10.1016/S0002-9394(14)76692-9.
144. Ravelli, A. Juvenile idiopathic arthritis / A. Ravelli, A. Martini // *The Lancet*. – 2007. – Vol. 369, № 9563. – P. 767-778.
145. Reduction in shear stress, activation of the endothelium, and leukocyte priming are all required for leukocyte passage across the blood--retina barrier / H. Xu, A. Manivannan, K. A. Goatman [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2004. – Vol. 75, № 2. – P. 224-232. – DOI 10.1189/jlb.1002479.
146. Relapse Rate of Uveitis Post-Methotrexate Treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis / V. K. Ayuso, E. L. van de Winkel, A. Rothova, J. H. de Boer // *American Journal of Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 151, № 2. – P. 217-222. – DOI 10.1016/j.ajo.2010.08.021.
147. Review for disease of the year: epidemiology of juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis: the probable risk factors. / A. Heiligenhaus, C. Heinz, C. Edelsten [et al.] // *Ocular Immunology and Inflammation*. – 2013. – Vol. 21, № 3. – P. 180-191. – DOI 10.3109/09273948.2013.791701.
148. Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study. / A. Gregory, J. H. Kempen, E. Daniel [et al.] // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 120, № 1. – P. 186-192. – DOI 10.1016/j.ophtha.2012.07.052.

149. Risk Factors for the Development of Cataract in Children with Uveitis / T. Blum-Hareuveni, S. Seguin-Greenstein, M. Kramer [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. – 2017. – Vol. 177. – P. 139-143. – DOI 10.1016/j.ajo.2017.02.023.
150. 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.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2013. – Vol. 40, № 12. – P. 2088-2096. – DOI 10.3899/jrheum.130302.
151. Risk of Cataract Development among Children with Juvenile Idiopathic Arthritis-Related Uveitis Treated with Topical Corticosteroids / J. E. Thorne, F. A. Woreta, J. P. Dunn, D. A. Jabs // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 117, № 7. – P. 1436-1441. – DOI 10.1016/j.opht.2009.12.003.
152. Roon, E. N. van. Methotrexate bioavailability / E. N. van Roon, M. a F. J. van de Laar // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2010. – Vol. 28, № 5 Suppl 61. – P. S27-32.
153. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III / E. B. Suhler, A. Adán, A. P. Brézin [et al.] // *Ophthalmology*. – 2018. – Vol. 125, № 7. – P. 1075-1087. – DOI 10.1016/j.opht.2017.12.039.
154. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry / M. E. Zannin, C. Birolo, V. M. Gerloni [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2013. – Vol. 40, № 1. – P. 74-79. – DOI 10.3899/jrheum.120583.
155. Safety of weekly adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis and pediatric chronic uveitis / C. K. Correll, D. R. Bullock, R. M. Cafferty, R. K. Vehe // *Clinical Rheumatology*. – 2018. – Vol. 37, № 2. – P. 549-553. – DOI 10.1007/s10067-017-3890-4.

156. Sen, E. S. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / E. S. Sen, A. V. Ramanan // *Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 211. – P. 108322. – DOI 10.1016/j.clim.2019.108322.
157. Sen, E. S. New age of biological therapies in paediatric rheumatology / E. S. Sen, A. V. Ramanan // *Archives of Disease in Childhood*. – 2014. – Vol. 99, № 7. – P. 679-685. – DOI 10.1136/archdischild-2013-304396.
158. Similarities in clinical course and outcome between juvenile idiopathic arthritis (JIA)-associated and ANA-positive idiopathic anterior uveitis: data from a population-based nationwide study in Germany / A. Heiligenhaus, J. Klotsche, M. Niewerth [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 81. – DOI 10.1186/s13075-020-02166-3.
159. Six-month outcomes of infliximab and tocilizumab therapy in non-infectious retinal vasculitis / I. Karaca, G. Uludag, W. Matsumiya [et al.] // *Eye*. – 2023. – Vol. 37, № 11. – P. 2197-2203. – DOI 10.1038/s41433-022-02315-9.
160. Stopping of adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (ADJUST): a multicentre, double-masked, randomised controlled trial / N. R. Acharya, A. V. Ramanan, A. B. Coyne [et al.] // *The Lancet*. – 2025. – Vol. 405, № 10475. – P. 303-313. – DOI 10.1016/S0140-6736(24)02468-1.
161. Subcutaneous Tocilizumab for Cystoid Macular Edema Secondary to Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)-associated Uveitis: A Case Report. / A. Adán, A. Moll-Udina, J. Ramirez, V. Llorenç // *Ocular immunology and inflammation*. – 2021. – Vol. 29, № 1. – P. 6-8. – DOI 10.1080/09273948.2019.1644350.
162. Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF- α therapy in childhood chronic uveitis / G. Simonini, A. Taddio, M. Cattalini [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2013. – Vol. 11, № 1. – P. 16. – DOI 10.1186/1546-0096-11-16.

163. Sustained-release dexamethasone intravitreal implant in juvenile idiopathic arthritis-related uveitis / F. Pichi, P. Nucci, K. Baynes [et al.] // *International Ophthalmology*. – 2017. – Vol. 37. – P. 221-228. – DOI 10.1007/s10792-016-0265-9.
164. Taiwan ocular inflammation society consensus recommendations for the management of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. / W.-D. Chen, C.-H. Wu, P.-Y. Wu [et al.] // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2024. – Vol. 123, № 12. – P. 1218-1227. – DOI 10.1016/j.jfma.2024.02.010.
165. The efficacy and safety of TNF inhibitor (golimumab) as salvage treatment in patients with refractory noninfectious uveitis. / Y. Jin, S. Lu, Y. Lin, X. Mou // *Inflammopharmacology*. – 2022. – Vol. 30, № 4. – P. 1363-1368. – DOI 10.1007/s10787-022-01019-6.
166. The Efficacy of Golimumab Against Non-Infectious Uveitis: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. / K. Okada, Y. Zhou, N. Hashida [et al.] // *Ocular immunology and inflammation*. – 2023. – Vol. 31, № 5. – P. 1013-1023. – DOI 10.1080/09273948.2022.2081584.
167. The Risk of Intraocular Pressure Elevation in Pediatric Noninfectious Uveitis / S. Kothari, C. S. Foster, M. Pistilli [et al.] // *Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 122, № 10. – P. 1987-2001. – DOI 10.1016/j.ophtha.2015.06.041.
168. The spontaneous remission of juvenile idiopathic arthritis is characterized by CD30+ T cells directed to human heat-shock protein 60 capable of producing the regulatory cytokine interleukin-10 / I. M. de Kleer, S. M. Kamphuis, G. T. Rijkers [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. – 2003. – Vol. 48, № 7. – P. 2001-2010. – DOI 10.1002/art.11174.
169. Tocilizumab Employment in the Treatment of Resistant Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis / A. Maleki, A. Manhappa, S. Asgari [et al.] // *Ocular Immunology and Inflammation*. – 2021. – Vol. 29, № 1. – P. 14-20. – DOI 10.1080/09273948.2020.1817501.

170. Tocilizumab for refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: A report of two cases. / V. Dipasquale, M. Atteritano, J. Fresta [et al.] // *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. – 2019. – Vol. 44, № 3. – P. 482-485. – DOI 10.1111/jcpt.12821.
171. Tocilizumab in patients with anti-TNF refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (APTITUDE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial / A. V. Ramanan, A. D. Dick, C. Guly [et al.] // *The Lancet Rheumatology*. – 2020. – Vol. 2, № 3. – P. e135-e141. – DOI 10.1016/S2665-9913(20)30008-4.
172. Tocilizumab treatment for refractory uveitis-related cystoid macular edema / A. Adán, M. Mesquida, V. Llorenç [et al.] // *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. – 2013. – Vol. 251, № 11. – P. 2627-2632. – DOI 10.1007/s00417-013-2436-y.
173. Tran, V. T. Appraisal and Management of Ocular Hypotony and Glaucoma Associated With Uveitis / V. T. Tran, A. Mermoud, C. P. Herbolt // *International Ophthalmology Clinics*. – 2000. – Vol. 40, № 2. – P. 175-203. – DOI 10.1097/00004397-200004000-00014.
174. Transcriptomic and proteomic analysis of iris tissue and aqueous humor in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / L. Wildschütz, D. Ackermann, A. Witten [et al.] // *Journal of Autoimmunity*. – 2019. – Vol. 100. – P. 75-83. – DOI 10.1016/j.jaut.2019.03.004.
175. Treating juvenile idiopathic arthritis (JIA)-related uveitis beyond TNF- α inhibition: a narrative review. / C. Gaggiano, D. Rigante, G. M. Tosi [et al.] // *Clinical rheumatology*. – 2020. – Vol. 39, № 2. – P. 327-337. – DOI 10.1007/s10067-019-04763-3.
176. Treatment of Refractory Uveitis with Adalimumab: A Prospective Multicenter Study of 131 Patients / M. Díaz-Llopis, D. Salom, C. Garcia-de-Vicuña [et al.] //

Ophthalmology. – 2012. – Vol. 119, № 8. – P. 1575-1581. – DOI 10.1016/j.ophtha.2012.02.018.

177. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) / A. Heiligenhaus, E. Miserocchi, C. Heinz [et al.] // Rheumatology. – 2011. – Vol. 50, № 8. – P. 1390-1394. – DOI 10.1093/rheumatology/ker107.

178. Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis / A. Heiligenhaus, K. Minden, C. Tappeiner [et al.] // Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2019. – Vol. 49, № 1. – P. 43-55. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2018.11.004.

179. Update on the management of uveitis in children: an overview for the clinician / L. Kim, A. Li, S. Angeles-Han [et al.] // Expert Review of Ophthalmology. – 2019. – Vol. 14, № 4-5. – P. 211-218. – DOI 10.1080/17469899.2019.1663731.

180. Usefulness of adalimumab in the treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. / C. Garcia-de-Vicuña, M. Díaz-Llopis, D. Salom [et al.] // Mediators of Inflammation. – 2013. – Vol. 2013. – P. 560632. – DOI 10.1155/2013/560632.

181. Uveitis as predictor of disease flare after the first anti-TNF withdrawal in oligoarticular and polyarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentric Italian experience / I. Maccora, V. Accardo, M. Cattalini [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2023. – Vol. 42, № 9. – P. 1867-1875. – DOI 10.55563/clinexprheumatol/3mxsll.

182. Uveitis associated with juvenile arthritis: a continued cohort study 40 years after uveitis onset / A. Skarin, E. Berthold, O. Rauer, E. Bengtsson-Stigmar // Pediatric Rheumatology. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 47. – DOI 10.1186/s12969-022-00704-8.

183. Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis / C. L. L. I. van Meerwijk, J. J. W. Kuiper, J. W. van Straalen [et al.] // *Ocular Immunology and Inflammation*. – 2023. – Vol. 31, № 10. – P. 1906-1914. – DOI 10.1080/09273948.2023.2278060.
184. Uveitis in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a clinical evaluation of 123 patients / K. Kotaniemi, M. Arkela-Kautiainen, J. Haapasaari, M. Leirisalo-Repo // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2005. – Vol. 64, № 6. – P. 871-874. – DOI 10.1136/ard.2004.026955.
185. Uveitis Is a Risk Factor for Juvenile Idiopathic Arthritis' Significant Flare in Patients Treated With Biologics / M. M. Kostik, E. V. Gaidar, L. S. Sorokina [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2022. – Vol. 10. – P. 849940. – DOI 10.3389/fped.2022.849940.
186. Uveitis Related to Juvenile Idiopathic Arthritis: Familial Cases and Possible Genetic Implication in the Pathogenesis / K. Julián, C. Terrada, P. Quartier [et al.] // *Ocular Immunology and Inflammation*. – 2010. – Vol. 18, № 3. – P. 172-177. – DOI 10.3109/09273941003678837.
187. Vastert, S. J. Pathophysiology of JIA-associated uveitis / S. J. Vastert, P. Bhat, D. A. Goldstein // *Ocular Immunology and Inflammation*. – 2014. – Vol. 22, № 5. – P. 414-423. – DOI 10.3109/09273948.2014.926937.
188. Vazquez-Cobian, L. B. Adalimumab therapy for childhood uveitis / L. B. Vazquez-Cobian, T. Flynn, T. J. A. Lehman // *The Journal of Pediatrics*. – 2006. – Vol. 149, № 4. – P. 572-575. – DOI 10.1016/j.jpeds.2006.04.058.
189. Wakefield, D. Recent Developments in HLA B27 Anterior Uveitis / D. Wakefield, D. Clarke, P. McCluskey // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vols. 11-2020. – P. 608134. – DOI 10.3389/fimmu.2020.608134.
190. Wakefield, D. Intravenous Pulse Methylprednisolone Therapy in Severe Inflammatory Eye Disease / D. Wakefield, P. McCluskey, R. Penny // *Archives of*

Ophthalmology. – 1986. – Vol. 104, № 6. – P. 847-851. – DOI
10.1001/archopht.1986.01050180081035.