



Назарчук И.И.¹, Строгий В.В.¹ ✉, Потапова Е.С.¹, Зарецкая Е.М.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 4-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом, в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Назарчук И.И.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Строгий В.В.; сбор материала, обработка – Потапова Е.С.; сбор материала – Зарецкая Е.М.

Подана: 17.02.2025

Принята: 24.02.2025

Контакты: vstrogiy@rambler.ru

Резюме

Введение. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) представляет собой артрит неустановленной этиологии длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет при исключении другой патологии суставов. Данное заболевание является одним из наиболее частых и самых инвалидизирующих заболеваний соединительной ткани, встречающихся у детей. ЮИА-ассоциированные увеиты являются наиболее частым внесуставным проявлением ЮИА и остаются серьезной проблемой офтальмологии. Трудности ранней диагностики увеита у детей с ЮИА и необходимость раннего адекватного лечения, направленного на приостановление аутоиммунного воспаления, указывают на актуальность исследуемой проблемы в Республике Беларусь.

Цель. Провести сравнительный анализ заболеваемости увеитом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в Республике Беларусь для определения прогностических признаков развития заболевания и оценки эффективности проводимого лечения с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Материалы и методы. Исследование проведено в 3 этапа: 1-й этап – проведено изучение частоты и возрастно-половой структуры распространенности ЮИА, осложненного поражением глаз, у детей в стране; 2-й этап – на основании данных анамнеза, результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования определены прогностически значимые критерии развития увеита среди исследованного контингента путем расчета показателя информативности (I) для каждого признака при сравнении частоты его встречаемости в группе детей с ЮИА и увеитом (n=41) и в группе сравнения детей с ЮИА без увеита (n=40); 3-й этап – проведен сравнительный анализ оценки эффективности лечения поражения органа зрения с применением как монотерапии ГИБП, так и в сочетании с метотрексатом.

Результаты. Распространенность ЮИА составляет $46,65 \pm 1,59$ случая на 100 000 детского населения Республики Беларусь и занимает первое место в структуре системных заболеваний соединительной ткани, составляя 74,6%. Количество детей с



ЮИА, страдающих поражением глаз, – 12,17%. Под нашим наблюдением находился 41 ребенок с увеитом. Развитию увеита у большинства пациентов (33 – 80,5%) предшествовал суставной синдром. В клинической картине преобладала суставная форма заболевания по сравнению с системной (90,7% и 9,3% соответственно; $P > 0,001$), ведущей была олигосуставная форма заболевания (67,4%; $\chi^2 = 10,47$, $P = 0,001$). В лечении все пациенты изначально традиционно получали терапию метотрексатом, но в связи с развитием побочных эффектов у 5 детей (11,6%) препарат был отменен и в качестве базисной терапии использовались ГИБП (адалимуаб у 36 (87,8%) детей в исследуемой и у 29 (72,5%) детей группы сравнения или тоцилизумаб у 5 детей в исследуемой и у 11 детей группы сравнения). Использование глюкокортикостероидов (ГКС) отмечено у 86% пациентов. У многих (76,7%) детей с увеитом по сравнению с группой с ЮИА без него на фоне длительного приема ГКС отмечено развитие гормонозависимости ($\chi^2 = 24,6$, $P < 0,001$), а также развитие гормонорезистентности у 3 детей с увеитом.

Выводы. На основании данных анамнеза, результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования определены наиболее прогностически значимые критерии развития увеита среди детей с ЮИА: возраст дебюта заболевания, его форма и активность, некоторые данные инструментальных (синовит, изменения костной структуры и наличие признаков остеопороза) и лабораторных (уровни СОЭ, С-реактивного белка и титра антинуклеарных антител) методов исследования. Развитие увеита, как правило, происходит на фоне дебюта суставного синдрома с синовитом коленных/голеностопных суставов в течение первых 3 лет жизни на фоне минимальной активности воспалительного процесса, что указывает на необходимость наиболее раннего скринингового выявления поражения глаз у детей с ЮИА в этом возрасте. Для индукции ремиссии увеита у детей с ЮИА необходимо в более ранние сроки от момента постановки диагноза применение ГИБП в сочетании с использованием метотрексата. Использование в качестве базисной терапии только метотрексата оправдано у детей, не имеющих увеита и с высокой степенью активности заболевания.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, увеит, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты

Nazarchuk I.¹, Strogij V.¹ ✉, Zaretskaya E.¹, Potapova E.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 4th City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: conception and design of the study, editing, material collection, processing, text writing – Nazarchuk I.; conception and design of the study, editing – Strogij V.; material collection, processing – Zaretskaya E.; material collection, processing – Potapova E.

Submitted: 17.02.2025

Accepted: 24.02.2025

Contacts: vstrogij@rambler.ru

Abstract

Introduction. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is an arthritis of unspecified etiology, lasting more than 6 weeks and developing in children under 16 years of age when other joint pathology is excluded. The disease is one of the most frequent and most disabling connective tissue diseases occurring in children. JIA-associated uveitis is the most frequent extra-articular manifestation of JIA and remains a serious problem in ophthalmology. Difficulties in early diagnosis of uveitis in children with JIA and the need for early adequate treatment aimed at stopping autoimmune inflammation indicate the relevance of the problem under study in the Republic of Belarus.

Purpose. To conduct a comparative analysis of the incidence of uveitis in patients with JIA in Republic of Belarus in order to determine the prognostic signs of disease development and to assess the effectiveness of treatment with genetically engineered biological preparations.

Materials and methods. The study was conducted in 3 stages: Stage 1 – the frequency and age-sex structure of the prevalence of JIA complicated by eye lesions in children in the country were studied; stage 2 – on the basis of anamnesis data, results of clinical, laboratory and instrumental methods of research the prognostically significant criteria of uveitis development among the studied contingent were determined by calculating the informativeness index (I) for each feature when comparing the frequency of its occurrence in the group of children with JIA and uveitis (n=41) and in the comparison group of children with JIA without uveitis (n=40); Stage 3 – a comparative analysis of the efficacy of treatment of visual organ damage using both genetically engineered biological preparations, monotherapy and in combination with methotrexate was performed.

Results. The prevalence of JIA is 46.65 ± 1.59 cases per 100,000 children in the Republic of Belarus and ranks first in the structure of systemic connective tissue diseases, accounting for 74.6%. The number of children with JIA suffering from eye damage is 12.17%. We observed 41 children with uveitis. The development of uveitis in most patients (33–80.5%) was preceded by articular syndrome. In the clinical picture, the articular form of the disease prevailed compared to the systemic one (90.7% and 9.3%, respectively; $P > 0.001$), the leading one was the oligoarticular form of the disease (67.4%; $\chi^2 = 10.47$, $P = 0.001$). In the treatment, all patients initially received traditional methotrexate therapy, but due to the development of side effects in 5 children (11.6%), the drug was discontinued and



genetically engineered biological preparations were used as basic therapy (Adalimumab in 36 (87.8%) children in the study group and in 29 (72.5%) children of the comparison group or Tocilizumab in 5 (children in the study group and in 11 children of the comparison group). The use of glucocorticosteroids was noted in 86% of patients. In many (76.7%) children with uveitis, compared with the group with JIA without it, against the background of long-term use of glucocorticosteroids, the development of hormone dependence was noted ($\chi^2=24.6$, $P<0.001$), as well as the development of hormone resistance in 3 children with uveitis.

Conclusion. Based on the anamnesis data, results of clinical, laboratory and instrumental research methods, the most prognostically significant criteria for the development of uveitis among children with JIA were determined: age of disease onset, its form and activity, some data from instrumental (synovitis, changes in bone structure and the presence of signs of osteoporosis) and laboratory (ESR, C-reactive protein and antinuclear antibody titer) research methods. Uveitis usually develops against the background of the onset of joint syndrome with synovitis of the knee/ankle joints with the preservation of their functional capacity during the first 3 years of life against the background of minimal activity of the inflammatory process, which indicates the need for the earliest screening detection of eye damage in children with JIA at this age. To induce uveitis remission in children with JIA, it is necessary to use genetically engineered biological preparations in combination with methotrexate at an earlier stage from the moment of diagnosis. The use of Methotrexate alone as a basic therapy is justified in children who do not have uveitis and with a high degree of disease activity.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, uveitis, methotrexate, genetically engineered biological preparations

■ ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) представляет собой артрит неустановленной этиологии длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет при исключении другой патологии суставов. Данное заболевание является одним из наиболее частых и самых инвалидизирующих заболеваний соединительной ткани, встречающихся у детей. По данным литературы, заболеваемость ЮИА составляет от 2 до 16 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет, распространенность его в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6% в детской популяции.

К инвалидизирующим последствиям ЮИА относят: развитие амилоидоза на фоне хронического воспаления, остеопороз, ускоренное развитие атеросклероза и его последствий, а также поражение органа зрения. ЮИА-ассоциированные увеиты являются наиболее частым внесуставным проявлением ЮИА и остаются серьезной проблемой офтальмологии в связи с, как правило, малозаметным или асимптомным началом заболевания, отсутствием жалоб (что может приводить к поздней диагностике), тяжестью течения, ранним возникновением широкого круга осложнений, нередко приводящих к необратимому снижению зрения, вплоть до полной его потери [1]. При поражении глаз дети могут предъявлять жалобы на снижение и (или) затуманивание зрения, появление плавающих пятен перед глазами, покраснение глаз,

светобоязнь, слезотечение, болевой синдром. Но чаще всего при увеите жалоб либо нет, либо родители обращают внимание на то, что зрачок у ребенка деформировался, ребенок натывается на предметы, что связано со снижением остроты зрения.

Заболеваемость ЮИА-ассоциированным увеитом составляет в среднем 1,5–2 на 100 000 детского населения в год, распространенность – 8–11 на 100 000 [2–4]. Хронический увеит развивается примерно у 15% пациентов с полиартритом и у 20% – с олигоартритом. Установлено, что увеит ассоциируется с дебютом заболевания в раннем возрасте и наличием антинуклеарного фактора.

По локализации увеит может быть:

- 1) передним (ирит, передний циклит, иридоциклит) – воспаление радужной оболочки и (или) цилиарного тела;
- 2) периферическим (задний циклит) с вовлечением цилиарного тела, периферических отделов собственно сосудистой оболочки;
- 3) задним (хориоидит, хориоретинит) – воспаление собственно сосудистой оболочки и сетчатки глаза;
- 4) панuveит.

В зависимости от течения увеит может быть острым, подострым и хроническим (вялотекущий или рецидивирующий). В зависимости от числа пораженных глаз – односторонним и двусторонним.

Клиническими симптомами переднего увеита являются:

- 1) «запотелость» (отек эндотелия роговицы и отложение на нем преципитатов);
- 2) клеточная реакция (воспалительные клетки) и экссудат во влаге передней камеры;
- 3) возникновение в передней камере гипопиона или гифемы;
- 4) отек и гиперемия радужки;
- 5) клеточная реакция и экссудация в стекловидном теле;
- 6) макулярный отек и/или папиллит.

Таким образом, трудности диагностического этапа увеита у детей с ЮИА, необходимость его ранней диагностики и адекватное лечение, направленное на приостановление аутоиммунного воспаления, указывают на актуальность исследуемой проблемы в Республике Беларусь.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ заболеваемости увеитом у пациентов с ЮИА в Республике Беларусь для определения прогностических признаков развития заболевания и оценки эффективности проводимого лечения с использованием ГИБП.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в три этапа:

- I этап – изучение частоты и возрастно-половой структуры распространенности ЮИА, осложненного поражением глаз, у детей в Республике Беларусь;
- II этап – определение на основании данных анамнеза, результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования прогностически значимых критериев развития увеита среди исследованного контингента;
- III этап – проведение сравнительного анализа оценки эффективности лечения поражения органа зрения с применением как монотерапии ГИБП, так и в сочетании с метотрексатом.



Исследования I этапа. На основании годовых отчетов детских кардиоревматологов областей Беларуси и города Минска определена частота встречаемости поражения органа зрения при ЮИА в период с 2020 по 2024 год. Все пациенты, имеющие поражение глаз при данной патологии, находились на обследовании и получали лечение у детских офтальмологов в УЗ «4-я городская детская клиническая больница» г. Минска.

Кроме данных из анамнеза, таких как возраст, пол, динамика развития, клинический вариант заболевания, наличие сопутствующей патологии, учитывались: активность и длительность ремиссии заболевания, функциональный класс, данные ультразвукового, рентгенологического и МРТ-исследований пораженных суставов и результаты лабораторных исследований (СОЭ, ЦРБ, титр антинуклеарных антител (antinuclear antibody – ANA)). При осмотре офтальмологом выполнялись: биомикроскопия переднего отдела глаза и стекловидного тела, офтальмоскопия (с мидриазом). Совместно с кардиоревматологом проводился дифференциальный диагноз с широким кругом увеитов, ассоциированных с системными и синдромными заболеваниями и состояниями.

При постановке диагноза ЮИА мы использовали общепринятую классификацию, разработанную Международной лигой ревматологических ассоциаций (The International League of Associations for Rheumatology – ILAR) с выделением подтипов на основании описанных критериев [5].

Для определения степени активности заболевания использовали индекс JADAS – Juvenile Arthritis Disease Activity Score, который существует в трех версиях, в зависимости от числа суставов – 71, 27 или 10. JADAS включает следующие четыре показателя: общую оценку активности заболевания врачом, измеряемую по визуальной аналоговой шкале 0–10 (ВАШ), где 0 – отсутствие активности, а 10 – максимальная активность; общую оценку самочувствия родителями, измеряемую по шкале 0–10 ВАШ, где 0 – очень хорошо, 10 – очень плохо; скорость оседания эритроцитов (СОЭ), нормализованную по шкале от 0 до 10; и количество суставов с активным заболеванием. Оценка интенсивности болевого синдрома проводилась пациентом (родителями) в миллиметрах по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале [6–9].

При проведении рентгенологического исследования суставов выделяли следующие стадии анатомических изменений (по Штейнброкеру, в модификации):

- I – околосуставной остеопороз;
- II – остеопороз и сужение суставной щели, единичные эрозии;
- III – признаки предыдущей стадии, множественные эрозии и подвывихи в суставах;
- IV – признаки предыдущей стадии и костный анкилоз.

При оценке функциональной активности суставов выделяли 4 функциональных класса:

- I – функциональная способность суставов полностью сохранена;
- II – ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию;
- III – ограничение функциональной способности суставов сопровождается ограничением способности к самообслуживанию;
- IV – ребенок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи, костылях и других приспособлениях.

Инструментальные лучевые методы исследования (ультразвук и компьютерное исследование) выявляли косвенные признаки заболевания в виде синовита, наличия жидкости в полости сустава; разрастание синовиальной оболочки (паннуса), отек костного мозга, патологические изменения хряща на ранних стадиях развития заболевания при одновременном исследовании симметричных суставов [10, 11].

Из лабораторных исследований обязательно всем пациентам проводились общий и биохимический анализы крови, иммунологическое исследование крови с определением уровней ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитрулинированному пептиду (anti-CCP), уровня ANA, выполнялось определение человеческого лейкоцитарного антигена В 27 (HLA В-27) с помощью метода проточной цитометрии.

Исследования II этапа. Определение прогностически значимых критериев развития увеита проведено путем расчета показателя информативности (I) для каждого признака при сравнении частоты его встречаемости в группе детей с ЮИА и увеитом (n=41) и в группе сравнения детей с ЮИА без увеита (n=40). Для этого определялся десятичный логарифм отношения частностей частот встречаемости признака в обеих группах, согласно ранее описанному методу А. Вальда, А.А. Генкина и формуле С. Кульбака. Прогностически значимыми критериями развития увеита явились те, которые имели значения показателя информативности $I \approx 1,0$ и более.

Исследование III этапа. Проводилась оценка эффективности лечения увеита с использованием ГИБП. Обследование и лечение, а также назначение препаратов данной группы проведено согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (детское население)», утвержденному постановлением МЗ Республики Беларусь № 167 от 3 декабря 2024 г.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество детей, страдающих системными заболеваниями соединительной ткани и ЮИА, в республике представлено в табл. 1.

Как видно из представленной таблицы, распространенность ЮИА в Республике Беларусь составляет $46,65 \pm 1,59$ случая на 100 000 детского населения и занимает первое место в структуре распространенности СЗСТ в исследуемый период – 74,6%. Количество детей с ЮИА, страдающих поражением глаз, в рассматриваемый период в Республике Беларусь – 103 ребенка, что составило 12,17%.

Под нашим наблюдением в указанный период находился 41 ребенок. Средний возраст пациентов составил 4 (2; 11) года (в группе сравнения – 6 (2; 17) лет; $p=0,62$). Половых различий в поражении глаз выявлено не было (21 мальчик и 20 девочек). Значительно чаще (у 39,4%) поражение глаз отмечено после развития артрита в промежутке от 1 года до 3 лет ($\chi^2=10,89$, $P=0,001$). В клинической картине преобладала суставная форма заболевания по сравнению с системной (90,7% и 9,3% соответственно; $P>0,001$), ведущей была олигосуставная форма заболевания (67,4%; $\chi^2=10,47$, $P=0,001$). С учетом активности заболевания наиболее часто наблюдались минимальные проявления заболевания, соответствующие 0 либо I степени активности, что составило 62,8% ($\chi^2=5,63$, $P=0,02$), по сравнению с пациентами со II и III степенью активности. При этом по данным рентгенологического исследования пораженных суставов чаще – в 76,7% случаев ($\chi^2=24,6$, $P<0,001$) – регистрировалась 0



Таблица 1

Структура заболеваемости ЮИА и другими системными заболеваниями соединительной ткани у детей Республики Беларусь в 2021–2023 годах (находившиеся на диспансерном наблюдении)
Table 1

The structure of the incidence of JIA and other systemic connective tissue diseases in children of the Republic of Belarus in 2021–2023 years (under dispensary observation)

Структура заболеваний (код МКБ-10)	Годы			Распространенность на 100 000
	2021	2022	2023	
ЮИА (M08)	848	834	857	46,65
Системная красная волчанка (M32)	97	104	96	5,48
Склеродермия (M34)	33	28	38	1,83
Дерматомиозит (M33)	17	16	21	0,99
Ревматическая лихорадка (I00)	16	10	8	0,3
Недифференцированное системное заболевание соединительной ткани (M35)	35	36	43	2,10
Системные заболевания соединительной ткани	1079	1154	1155	62,49

или I рентгенологическая стадия поражения. В структуре пораженных суставов преобладали коленные (46,5%) и голеностопные (32,6%) суставы, проявления спондилита и сакроилеита зарегистрированы у 6 детей. В остальных случаях отмечалось поражение лучезапястных суставов, суставов кисти, в 1 случае поражение плечевого сустава. Следует отметить наличие рентгенологических признаков остеопороза у 23,3% детей, который сопровождался болевым синдромом, что, возможно, было обусловлено как основным заболеванием, так и побочным действием применения глюкокортикоидов. С учетом функциональной активности пораженных суставов у большинства (95,3%; $p < 0,001$) было полное сохранение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию, что соответствовало I и II функциональному классу. Из инструментальных признаков ЮИА наиболее часто отмечались явления воспаления синовиальной оболочки – у 74,4% ($\chi^2 = 16,9$, $p < 0,001$), наличие выпота в полости сустава (32,6%), сужение суставной щели (58,1%). При клиническом обследовании сгибательные контрактуры пораженных суставов были выявлены у 15 пациентов (34,9%).

Все пациентам был диагностирован передний увеит. У половины (51,2%) отмечено поражение ревматоидным процессом обоих глаз, поражение только правого глаза было у 30,2%, а только левого – у 18,6% пациентов. Развитию увеита у большинства пациентов (33 – 80,5%) предшествовал суставной синдром, и лишь у 4 детей (9,8%) в дебюте отмечены явления увеита и затем – артрит, и еще у 4 детей развитие суставного синдрома и увеита происходило одновременно. Катаракта была обнаружена у 12 пациентов (27,9%).

В лечении все пациенты изначально традиционно получали терапию метотрексатом, но в связи с развитием побочных эффектов у 5 детей (11,6%) препарат был отменен и в качестве базисной терапии использовались ГИБП (адалимумаб у 36 (87,8%) детей в исследуемой группе и у 29 (72,5%) детей группы сравнения или тоцилизумаб у 5 детей в исследуемой группе и у 11 детей группы сравнения). Использование глюкокортикостероидов (ГКС) отмечено у 86% пациентов. Как правило, это было пероральное (у 48,8%) либо местное (37,2%) применение. Формирование гормонозависимости отмечено чаще в 1,7 раза в группе детей без увеита ($\chi^2 = 4,45$; $p = 0,04$), что

было обусловлено применением высоких доз глюкокортикоидов продолжительное время на фоне системного варианта заболевания.

В последующем на основании данных научной литературы нами было рассмотрено влияние 22 факторов, способствующих вероятному развитию увеита у ребенка с ЮИА. Результаты математического анализа представлены в табл. 2.

Как видно из представленной таблицы, не все традиционно рассматриваемые признаки оказывали существенное влияние на развитие увеита у детей с ЮИА. Нами не установлено значимого влияния женского пола на развитие поражения глаз ($I=0,16$), несущественными оказались и жалобы, характеризующие суставной синдром: боль, утренняя скованность, ограничение движений ($I=0,15-0,33$). Малоинформативны были и лабораторные маркеры ($I=0,01-0,02$): серопозитивность по

Таблица 2
Структура, частота встречаемости и показатель информативности признаков развития увеита у детей с ЮИА в исследуемой и группе сравнения
Table 2

Structure, frequency of occurrence and information content index of signs of uveitis development in children with JIA in the study and comparison groups

№	Признак	Исследуемые группы		Различия сравниваемых групп		Информативность (I)
		ЮИА (n=41) с поражением глаз	ЮИА (n=40) без поражения глаз (группа сравнения)	χ^2	p	
1	Пол: мужской женский	21	22	0,12	0,732	0,16
		20	18	0,12	0,732	0,08
2	Возраст дебюта заболевания, лет: 0–3 4–9 10–17	24	9	10,89	0,001	1,85
		12	21	4,53	0,033	0,76
		5	10	2,20	0,138	0,71
3	Форма ЮИА: системная суставная	3	6	1,21	0,271	0,83
		38	34	1,21	0,271	0,13
4	Боли в суставах в дебюте заболевания	8	15	3,22	0,072	0,70
5	Утренняя скованность в дебюте заболевания	2	7	3,27	0,070	0,25
6	Ограничение движений пораженного сустава	2	5	1,49	0,222	0,33
7	Наличие УЗ-признаков синовита пораженного сустава	31	12	16,9	0,0001	0,92
8	Наличие признаков остеопороза в области пораженного сустава	36	20	13,56	0,0002	0,48
9	Активность заболевания: 0 степень 1-я степень 2-я степень 3-я степень	11	17	2,20	0,138	1,01
		17	20	0,59	0,44	0,16
		8	2	3,94	0,047	0,07
		5	1	2,77	0,095	0,44



Окончание таблицы 2

10	Рентген-стадия:					
	0 стадия	16	11	1,21	0,271	0,78
	1-я стадия	18	20	0,30	0,582	0,01
	2-я стадия	5	9	1,50	0,220	0,29
	3-я стадия	2	0	2,00	0,157	0,39
11	СРБ:					3,74
	0–6	28	7	21,29	0,0001	1,52
	6–10	4	7	1,03	0,309	0,09
	10–20	7	7	0,00	0,959	0
	20–30	1	4	2,00	0,157	0,03
	>30	1	15	15,70	0,0001	2,10
12	СОЭ, мм/ч:					5,52
	0–10	18	2	16,48	0,0001	3,32
	10–20	11	10	0,04	0,851	0,04
	20–30	7	12	1,88	0,169	0,15
	30–40	4	7	1,03	0,309	0,10
	>40	1	9	7,53	0,061	1,91
13	Наличие антинуклеарных антител (ANA)	15	4	24,8	0,001	0,77
14	Наличие антигена гистосовместимости HLA-B27	3	2	0,19	0,669	0,02
15	Серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ+)	5	6	0,14	0,712	0,01
16	Наличие антител к циклическому цитрулинированному пептиду (Anti-CCP)	4	3	0,13	0,717	0,01
17	Наличие псориатического артрита	2	3	0,24	0,624	0,02
18	Наличие сакроилеита	3	2	0,19	0,664	0,02
19	Наличие спондилита	2	1	0,32	0,571	0,03
20	Эффективность гормональной терапии	36	29	2,99	0,083	0,06
21	Эффективность применения метотрексата	38	39	1,00	0,317	0,01
22	Формирование гормонозависимости	15	24	4,45	0,04	0,23

антигену гистосовместимости HLA-B27, по наличию РФ, наличию антител к anti-CCP. Сопутствующая суставная патология в виде спондилита, сакроилеита, псориатического артрита также не оказывала существенного влияния на риск развития увеита у детей с ЮИА ($I=0,02-0,03$). Существенного влияния проводимой гормональной терапии, применения метотрексата на купирование активности воспалительного процесса в сравниваемых группах не было отмечено ($I=0,01-0,06$).

С учетом значений суммы полученных диагностических коэффициентов для каждого признака в отдельности, а также значений информативности каждого из них была составлена таблица из наиболее важных и информативных признаков для моделирования процесса развития увеита в будущем у детей с ЮИА (табл. 3).

Как видно из данной таблицы, наиболее прогностически информативными оказались лабораторные показатели. Анализируя представленные данные, можно сделать прогностический вывод: чем меньше значения лабораторной активности ЮИА,

Таблица 3

Информативность признаков, предназначенных для моделирования процесса развития увеита у детей с ЮИА (признаки расположены в порядке убывающей информативности)

Table 3

Information content of the signs intended for modeling the process of uveitis development in children with JIA (signs are arranged in order of decreasing information content)

Номер признака	Название признака	Информативность признака
1	Значения СОЭ	5,52
2	Значения содержания С-реактивного белка	3,74
3	Возраст дебюта заболевания	1,85
4	Активность заболевания	1,01
5	Наличие ультразвуковых признаков поражения сустава	0,92
6	Форма ЮИА	0,83
7	Наличие антинуклеарных антител (ANA)	0,77
8	Рентгенологические изменения в костях	0,78
9	Наличие признаков остеопороза	0,48

тем выше вероятность развития увеита. Это подтверждается структурой значений данных параметров в сравниваемых группах. Нормальные значения СОЭ выявлены у 18 детей в группе с увеитом и только у 2 детей без увеита ($\chi^2=16,48$; $p<0,001$); ускоренная СОЭ отмечена соответственно у 12 и 28 детей ($\chi^2=13,4$; $p=0,002$). Из других лабораторных маркеров у пациентов с ЮИА и увеитом наиболее информативным оказалось наличие ANA: 15 (36,6%) против 4 (10,0%) детей в сравниваемых группах ($\chi^2=7,97$; $p=0,048$).

Имеется высокая прогностическая ценность такого фактора, как возраст начала развития заболевания. Данная закономерность заметна по количеству случаев зарегистрированного ЮИА в группе детей в возрасте до 3 лет: 24 и 9 детей соответственно ($\chi^2=10,9$; $p=0,001$). Исходя из этого наибольший риск развития увеита возрастает именно в данной возрастной группе при наличии суставной формы заболевания и преимущественно олигоартрита (поражения до 3 суставов) ($\chi^2=15,4$; $p<0,001$).

Из инструментальных исследований прогностическую ценность представляют ультразвуковое и рентгенологическое исследования, что подтверждено нашими результатами. Наиболее часто у детей с ЮИА и увеитом (у 74,4%) определялись признаки синовита ($\chi^2=16,9$; $p<0,0001$), сопровождаемые наличием выпота в полость сустава у 32,6% детей, сужением суставной щели у 25,1% детей и эрозией суставных поверхностей у 11,6% детей. Признаки остеопороза по данным рентгенологического исследования были отмечены среди 86,0% детей с увеитом ($\chi^2=13,56$; $p=0,0002$), что соответствовало I и II стадии анатомических изменений суставов (по Штейнброкеру, в модификации).

Согласно клиническому протоколу, все пациенты из обеих групп принимали базисный цитостатический препарат метотрексат, но в связи с развитием непереносимости его 2 детям из исследуемой и 1 ребенку из группы сравнения он был отменен. Все дети в двух группах получали биологическую терапию в сочетании с приемом метотрексата. Клинико-лабораторной ремиссии удалось достичь на протяжении 6-месячного периода наблюдения у большинства пациентов: у 75,7% детей из исследуемой группы и у 53,1% из группы сравнения (28 из 37 и 17 из 32; $\chi^2=3,85$; $p=0,049$). Полученные данные демонстрируют высокую эффективность использования



Таблица 4

Динамика изменения количества пациентов в зависимости от активности заболевания ЮИА в исследуемых группах с учетом показателя JADAS на протяжении 6 месяцев после проведения базисной терапии метотрексатом и комбинированной терапии метотрексат + ГИБП

Table 4

Dynamics of changes in the number of patients depending on the activity of the JIA disease in the study groups, taking into account the JADAS indicator over 6 months after basic therapy with Methotrexate and combination therapy with Methotrexate + genetically engineered biological preparations

Степень активности	До лечения		На фоне применения метотрексата до назначения биологической терапии		На фоне применения метотрексата и биологического препарата	
	С увеитом	Без увеита	С увеитом	Без увеита	С увеитом	Без увеита
0	–	–	–	–	10	7
I	7	–	12	5	11	25
II	13	10	13	16	9	6
III	21	30	16	19	11	2

биологической терапии в лечении увеита при данном заболевании. Их применение оказалось более эффективным при ЮИА, сопровождаемом развитием увеита, чем без него.

Эффективность лечения ЮИА в обеих группах с учетом клинико-лабораторной активности заболевания представлена в табл. 4.

Исходя из полученных данных, отмечено достоверное уменьшение количества пораженных суставов согласно индексу JADAS у детей с увеитом при сочетанном применении метотрексата и ГИБП на протяжении 6-месячного периода ($\chi^2=7,18$; $p=0,007$). До лечения II и III степень активности заболевания были выявлены у 34 детей, а после лечения комбинированной терапией их количество снизилось до 20 детей ($\chi^2=10,6$; $p=0,001$), в то время как монотерапия метотрексатом привела к снижению умеренной и высокой активности лишь у 29 детей ($\chi^2=1,18$; $p=0,28$). Наши результаты указывают на необходимость назначения комбинированной терапии для индукции ремиссии у детей с ЮИА и увеитом. В группе сравнения у детей с ЮИА без увеита также на фоне применения комбинированной терапии отмечено значительное снижение активности заболевания у 32 детей (80,0%) ($\chi^2=39,7$; $p<0,001$). Использование монотерапии метотрексатом достоверно способствовало уменьшению активности заболевания лишь при высокой степени активности (III степень) у 11 детей ($\chi^2=5,65$; $p=0,02$). Результаты показывают, что у детей без увеита, имеющих ЮИА, более эффективное снижение активности заболевания происходит при применении комбинированной терапии. Таким образом, использование в лечении ЮИА сочетания метотрексата и ГИБП более эффективно в обеих сравниваемых группах, чем применение только метотрексата. Использование в качестве базисной терапии только метотрексата оправдано у детей, не имеющих увеита и с высокой степенью активности заболевания.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные о распространенности ЮИА в Республике Беларусь согласуются с результатами мировых исследований. Так, Алексеева Е.А. [2] указывает на уровень распространенности в 62,3 случая на 100 000 детей в Российской Федерации (2021). Исследователи из США указывают на более низкую распространенность –

от 15 до 35 случаев на 100 000, что обусловлено различием в критериях диагностики и этнической разнородностью в исследуемой выборке, так как частота ЮИА среди афроамериканцев и лиц азиатской популяции значительно ниже [18]. Другие американские исследователи указывают на распространенность от 86 до 94 случаев на 10 000 [19]. Полученная нами частота развития увеита на фоне ЮИА также согласуется с данными зарубежных коллег и составляет от 10 до 25% [12–14]. По мнению ряда исследователей, отмечается два пика заболеваемости ЮИА: возраст от одного до трех лет с преобладанием девочек [20] и второй, менее выраженный пик, отмечается в возрасте от 8 до 10 лет, включает больше мальчиков с олигоартикулярным ЮИА. Сообщается также, что средний возраст начала как системного, так и полиартикулярного варианта заболевания составляет примерно 6 лет [21]. Нами, однако, не выявлено также половых различий в заболеваемости, что возможно обусловлено объемом и характером исследованной выборочной совокупности детей с ЮИА и увеитом.

Системный ювенильный идиопатический артрит встречается, по данным EULAR (2004), с частотой от 10% до 20% в структуре всех случаев ЮИА и имеет аутовоспалительный характер заболевания с четкими проявлениями и реакцией на лечение.

Среди лабораторных маркеров для диагностики ЮИА и оценки активности воспаления в литературе рассматриваются различные показатели. Наиболее значимым из них является СОЭ. Так, Laura Pelegrín et al. (2013) среди 86 пациентов с олигоартикулярным ЮИА оценили взаимосвязь титра ANA, пола, возраста, полиморфизма генов цитокинов, уровней СОЭ и С-реактивного белка (СРБ) на момент начала ЮИА с развитием увеита. Авторы выявили развитие увеита у 31,4% детей с ЮИА. При этом возрастной риск развития увеита наблюдался у детей в возрасте до 3 лет, а значения СОЭ при дебюте артрита выше 22 мм/ч были связаны с риском развития увеита [22]. Американские исследователи Arenda J.W. Haasnoot et al. (2015) рекомендуют проводить определение СОЭ всем детям с ЮИА в качестве прогностического фактора развития увеита. По мнению авторов, молодой возраст начала, наличие ANA и повышенная СОЭ оказались прогностическими значимыми согласно однофакторному дисперсионному анализу ($P=0,029$; $P=0,007$ и $P=0,004$ соответственно). Согласно многофакторному анализу, молодой возраст начала заболевания и повышенная СОЭ оказались прогностическими после комплексного учета всех факторов ($P=0,004$ и $P=0,001$ соответственно) [23]. По данным литературы, для позитивного ЮИА по наличию антинуклеарных антител характерно более раннее и агрессивное развитие заболевания с поражением большого количества суставов, развитие иридоциклита с вовлечением в воспалительный процесс тазобедренных суставов, что требовало более эффективного лечения [15–17]. В целом частота встречаемости ANA в невысоком титре при ревматоидном артрите у взрослого населения составляет от 30 до 40% [24], при этом встречаемость их нарастает по мере увеличения длительности заболевания.

В последние годы ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата (МСУЗ) считается особенно перспективным в оценке ЮИА как надежный метод точного документирования и мониторинга процесса воспаления синовиальной оболочки.

Весьма ценным в нашем исследовании представляются результаты инструментальных исследований. В доступной литературе нами не найдено сведений о прогностической значимости таких данных. Тем не менее Stefano Lanni [25] указывает



на перспективность применения УЗ-исследования опорно-суставного аппарата в оценке ЮИА как надежного метода точного документирования и мониторинга процесса воспаления синовиальной оболочки особенно в детском возрасте благодаря ряду преимуществ перед другими методами визуализации. При этом для правильной интерпретации результатов у детей необходимо учитывать некоторые трудности, связанные с особенностями растущего скелета. Данное исследование считается наиболее полезным из-за его способности выявлять субклинический синовит и определять ремиссию ЮИА.

Другой инструментальной прогностической находкой является наличие остеопороза. Данное состояние во многом сопряжено как с активностью воспалительного процесса, так и с длительностью заболевания. Известно, что остеопороз может быть при ЮИА и как первичное состояние, и как вторичное – вследствие применения ГКС в лечении данных пациентов. Поэтому стандартизированный диагностический подход к инструментальному исследованию опорно-двигательного аппарата с целью выявления признаков остеопороза является обязательным у всех детей с ЮИА, у которых не достигается быстрая ремиссия [26], возникают проблемы с выбором препарата базисной терапии.

В качестве патогенетической терапии ЮИА основным базисным препаратом является метотрексат, который используется и для лечения увеита данной природы параллельно с местным лечением. К сожалению, не удается достичь ремиссии на фоне применения метотрексата, по данным литературы, у трети детей [27]. Применение ГКС бывает эффективно, однако часто наблюдается побочное действие данной группы препаратов. Выходом из этой ситуации является применение ГИБП. Наиболее используемым препаратом из этой группы для лечения увеита является адалимумаб, ингибитор фактора некроза опухоли α . О его эффективности совместно с метотрексатом, по литературным данным, у 80% детей данного профиля сообщают многие исследователи (в виде выраженного положительного влияния как на суставной синдром, так и на орган зрения) [1, 28]. Несколько реже применяется ингибитор рецепторов интерлейкина-6, одобренный к применению у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом с двухлетнего возраста, – тоцилизумаб.

Таким образом, проблема ранней диагностики, поиска факторов прогрессирования, выбора адекватной терапии лечения увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом остается актуальной и требует совместного подхода детских кардиоревматологов и окулистов в своем решении и проведения дальнейших исследований в данной области.

■ ВЫВОДЫ

1. Распространенность ЮИА составляет $46,65 \pm 1,59$ случая на 100 000 детского населения Республики Беларусь и занимает первое место в структуре системных заболеваний соединительной ткани, составляя 74,6%. Количество детей с ЮИА, страдающих поражением глаз, – 12,17%.
2. Развитие увеита, как правило, происходит на фоне дебюта суставного синдрома с синовитом коленных/голеностопных суставов с сохранением их функциональной способности в течение первых 3 лет жизни на фоне минимальной активности воспалительного процесса, что указывает на необходимость наиболее раннего скринингового выявления поражения глаз у детей с ЮИА в этом возрасте.

3. На основании данных анамнеза, результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования определены наиболее прогностически значимые критерии развития увеита среди детей с ЮИА: возраст дебюта заболевания, его форма и активность, некоторые данные инструментальных (синовит, изменения костной структуры и наличие признаков остеопороза) и лабораторных (уровни СОЭ, С-реактивного белка и титра антинуклеарных антител) методов исследования.
4. Для индукции ремиссии увеита у детей с ЮИА необходимо в более ранние сроки от момента постановки диагноза применение генно-инженерных биологических препаратов в сочетании с использованием метотрексата. Использование в качестве базисной терапии только метотрексата оправдано у детей с высокой степенью активности заболевания и не имеющих увеита.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Galstyan L.A., Zholobova E.S., Chebysheva S.N., Meleshkina A.V., Seraya V.A., Loskutova O.Yu. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2019;64(2):30–37. (in Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-30-37>
2. Alekseeva E., Litvickij P. *Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*. M.: "Vedi"; 2007, 360 p.
3. Tugal-Tutkun I., Quartier P., Bodaghi B. Disease of the year: juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis – classification and diagnostic approach. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2014;22(1):56–63.
4. Kotaniemi K., Kautiainen H., Karma A., Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ophthalmology*. 2001;108(11):2071–5.
5. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis second revision, Edmonton. *J. Rheumatol.* 2001;31(2):390–392.
6. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;63:929–36.
7. Ki Hwan Kim, and Dong Soo Kim. Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis. *Korean J Pediatr.* 2010;53(11):931–935.
8. Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B., et al. *Textbook of pediatric rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2016:205–216.
9. Okamoto N., Yokota S., Takei S., et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *J Mod Rheumatol*. 2019;29(1):41–59.
10. Giancane G., Consolaro A., Lanni S., et al. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther.* 2016;3(2):187–207.
11. Baranov A., Alexeeva E. *Revmaticheskie bolezni u detei. Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatra*. Moscow: Pediatr; 2016. 144 p. (in Russian)
12. Heiligenhaus A., Niewerth M., Mingels A., et al. Epidemiology of uveitis in juvenile idiopathic arthritis from a national paediatric rheumatologic and ophthalmologic database. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2005;222(12):993–1001. doi: 10.1055/s-2005-858753
13. Maccora I., Simonini G., Guly C.M., Ramanan A.V. Management of JIA associated uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2024;38(3):101979. doi: 10.1016/j.berh.2024.101979. Epub 2024 Jul 23.
14. Heiligenhaus A., Minden K., Föll D., Pleyer U. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Feb 6;112(6):92–100, i. doi: 10.3238/arztebl.2015.0092. PMID: 25721436; PMCID: PMC4349966.
15. Ma X., Xin L., Sun J., Liu Z. Antinuclear antibody-positive cohort constitutes homogeneous entity in juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2016;26(1):75–9. doi: 10.3109/14397595.2015.1056993. Epub 2015 Jul 20. PMID: 26025435.
16. Felici E., Novarini C., Magni-Manzoni S., Pistorio A., Magnani A., Bozzola E., Buoncompagni A., Martini A., Ravelli A. Course of joint disease in patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2005 Sep;32(9):1805–10. PMID: 16142881.
17. Ravelli A., Varnier G.C., Oliveira S., et al. Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011 Jan;63(1):267–75. doi: 10.1002/art.30076. PMID: 20936630.
18. Graham T.B., Glass D.N. Juvenile rheumatoid arthritis: ethnic differences in diagnostic types. *J Rheumatol.* 1997;24:1677.
19. Peterson L.S., Mason T., Nelson A.M., et al. Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960–1993. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum.* 1996;39:1385.
20. Sullivan D.B., Cassidy J.T., Petty R.E. Pathogenic implications of age of onset in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1975;18:251.
21. Schaller J.G. Juvenile rheumatoid arthritis: Series 1. *Arthritis Rheum.* 1977;20:165.
22. Pelegrin L., Casaroli-Marano R., Anton J., et al. Predictive value of selected biomarkers, polymorphisms, and clinical features for oligoarticular juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014 Jun;22(3):208–12. doi: 10.3109/09273948.2013.841495. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24131380.
23. Arenda J.W., Haasnoot, Mareta van Tent-Hoeve, Nico M. Wulffraat, et al. Erythrocyte sedimentation rate as baseline predictor for the development of uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(2):372–7. e1. doi: 10.1016/j.ajo.2014.11.007. Epub 2014 Nov 7.
24. Novikova I., Hoduleva S. *Autoimmune diseases: diagnosis and principles of therapy: a textbook*. Minsk: Adukatsiya i vyhavanne. 2004. 272 p.
25. Stefano Lanni. The recent evolution of ultrasound in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(6):1413–1421. doi: 10.55563/clinexpheumatol/o4f5rk. Epub 2021 Mar 22.
26. Roth J., Bechtold S., Borte G. et al. Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis- a practical approach to diagnosis and therapy. *Eur J Pediatr* 166, 775–784 (2007). <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0484-1>
27. Hawkins M.J., Dick A.D., Lee R.J., et al. Managing juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Surv Ophthalmol.* 2016 Mar-Apr;61(2):197–210. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.10.005. Epub 2015 Oct 24. PMID: 26599495.
28. Ramanan A.V., Dick A.D., McKay A., et al. A Randomised Controlled Trial of the Clinical Effectiveness, Safety and Cost-Effectiveness of Adalimumab in Combination with Methotrexate for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (suppl 10) <https://acrabstracts.org/abstract/a-randomised-controlled-trial-of-the-clinical-effectiveness-safety-and-cost-effectiveness-of-adalimumab-in-combination-with-methotrexate-for-the-treatment-of-jvenile-idiopathic-arthritis-associated/>. Accessed February 19, 2025.