На правах рукописи

Яковлев Александр Александрович

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

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025 г.

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Костик Михаил Михайлович**
Официальные оппоненты:
Жолобова Елена Спартаковна — доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, кафедра детских болезней, профессор;
Малиевский Виктор Артурович — доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

Защита диссертации состоится «09» февраля 2026 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт–Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России http://gpmu.org

Автореферат разослан «___» _____2025 г.
Ученый секретарь
диссертационного совета
21.2.062.02
доктор медицинских наук, доцент Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это самое распространенное ревматическое заболевание у детей [Ravelli 2007], наиболее частым внесуставным проявлением которого является увеит [Clarke 2016], встречающийся от 11,6% до 30% пациентов [Moradi 2014; Angeles-Han 2013]. Увеит — это воспаление увеального тракта, состоящего из радужки, ресничного тела и собственно сосудистой оболочки [Maleki 2022; Kim 2019]. Увеиты у детей составляют около 5–10% от всех увеитов в популяции [Edelsten 2002], однако исследования последних лет отмечают тенденцию к увеличению числа впервые выявленных случаев (Финляндия, 2008-2017 гг.) [Siiskonen 2021]. Увеит, ассоциированный с ЮИА, составляет от 8% до 61% всех случаев увеита у детей [Sun 2022; Siiskonen 2021]. Поражение глаз при ЮИА в 3–7% случаев может развиваться до клинических проявлений артрита [Heiligenhaus 2013], что затрудняет диагностику заболевания.

Увеит, ассоциированный с ЮИА, часто характеризуется бессимптомным течением [Sen 2020], что может приводить к поздней диагностике и высоким рискам инвалидизации. В связи с этим пациенты с ЮИА нуждаются в регулярном офтальмологическом скрининге с целью своевременной диагностики поражения глаз [Constantin 2018]. Выявление предикторов развития увеита у пациентов с ЮИА позволяет формировать группы риска, адаптировать частоту и объём скрининговых обследований для более раннего выявления заболевания.

Своевременное назначение и эскалация базисной противоревматической терапии может существенно влиять на качество жизни пациентов. Биологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (ББМПП), в частности адалимумаб, позволяют достичь снижения активности как увеита, так и артрита [Жолобова 2014; Малиевский 2015]. На современном этапе лечение ЮИА и увеита, ассоциированного с ним, требует индивидуального подхода к терапии с учётом клинико-иммунологических характеристик пациента, наличия факторов риска неблагоприятного течения, сопутствующих заболеваний, уровня активности воспалительного процесса и ответа на предшествующую терапию [Денисова 2020]. Современные стратегии всё чаще включают использование иммуномодулирующей таргетной терапии в более ранние сроки [Constantin 2018].

Степень разработанности темы

В настоящее время накоплено большое количество данных о распространенности увеита, ассоциированного с ЮИА [Heiligenhaus 2013; Angeles-Han 2013; Moradi 2014; Carvounis 2006], в том числе с учетом региональных и этнических особенностей [Consolaro 2019], известны предикторы развития увеита у пациентов с ЮИА [Angeles-Han 2019; Martini 2019], но ряд ключевых аспектов остается недостаточно хорошо изучен: мало информации накоплено о долгосрочном катамнезе пациентов с увеитами,

ассоциированными с ЮИА, о безопасности и эффективности длительного применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), неясен порядок отмены терапии в случае достижения ремиссии. Недостаточно хорошо разработана проблема стратификации пациентов по тяжести течения увеита, ассоциированного с ЮИА, что осложняет выбор оптимальной терапевтической стратегии.

Настоящее исследование направлено на восполнение имеющихся пробелов в этой области знаний и решение прикладных клинических задач, связанных с оптимизацией диагностики и терапии пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА.

Цель исследования

Целью исследования является обоснование алгоритмов персонифицированной 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: антинуклеарного фактора (АНФ) и человеческого лейкоцитарного антигена B27 (human leukocyte antigen B27, HLA-B27), 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.

Научная новизна

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, ассоциированного 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

Исследование представляет собой одноцентровое, ретроспективное когортное исследование, основанное на анализе медицинской документации пациентов, наблюдавшихся в педиатрическом отделении №3 Клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Для достижения поставленных цели и задач применялись следующие методы исследования:

- Анализ клинико-анамнестических данных;
- Анализ лабораторных показателей и данных инструментальных исследований;
- Статистические методы обработки данных с использованием специализированного программного обеспечения.

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.

Степень достоверности и апробация 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, 2 место на конкурсе молодых ученых), IX национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, 2025), IX Съезде ревматологов с международным участием (Российская Федерация, г. Москва, 2025).

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.

Личный вклад автора

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование представляет собой одноцентровое, ретроспективное когортное исследование, основанное на анализе медицинской документации пациентов, наблюдавшихся в педиатрическом отделении №3 ФГБОУ ВО Клиники СПбГПМУ и характеризуется многоэтапной структурой (рисунок 1).



Рисунок 1 — Блок-схема этапов диссертационного исследования
Сокращения: ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

На каждом этапе исследования 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.

Было сформировано две базы данных, содержащие сведения о клинико-демографических, лабораторных характеристиках и данные о терапии пациентов. Принципы отбора пациентов на каждом этапе диссертационного исследования представлены на рисунке 2.



Рисунок 2 — Блок-схема отбора пациентов

Сокращения: ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

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.

Методы статистической обработки

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 сенситивности 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% доверительного интервала (95% ДИ). Проводился анализ выживаемости методом построения кривых Каплана-Мейера и их сравнения при помощи log-rank теста. Также использовалось построение моделей линейной и логистической регрессии, модели пропорциональных рисков Кокса. Уровнем статистической значимости считалось значение $p< 0,05$.

Результаты исследования

Особенности течения ЮИА у пациентов с увеитом

Была проанализирована когорта из 520 детей с ЮИА, у 116 (22,3%) был диагностирован увеит. Пациенты с увеитом характеризовались более ранним дебютом ЮИА, при этом статистически значимых различий по полу между группами выявлено не было. Наибольшая частота встречаемости увеита отмечалась при олигоартикулярном (52/151, 34,4%) и псориатическом

подтипах ЮИА (9/30, 30%), в то время как при энтезит-ассоциированном (22/121, 18,2%) и негативном по ревматоидному фактору (РФ) варианте полиартрита увеит (33/177, 18,6%) встречался значительно реже. У пациентов с увеитом чаще отмечалась серопозитивность по АНФ и отсутствие РФ, наблюдалась тенденция к более высокой частоте встречаемости антигена HLA-B27, однако различия не достигли заданного уровня статистической значимости (p = 0,064).

Пациенты с увеитом характеризовались меньшим количеством активных суставов в дебюте заболевания и более низкой частотой поражения шейного отдела позвоночника, височно-нижнечелюстного, плечевого, локтевого, лучезапястного, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов кистей, тазобедренного и таранно-пяточного суставов.

Пациенты с увеитом чаще получали терапию метотрексатом (p = 0,000001) и, как правило, получали меньшие кумулятивные дозы глюкокортикостероидов (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 артрита, была выше (p = 0,00008). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА и без увеита

Параметр, n (%)	Увеит есть, n = 116 (%)	Увеита нет, n = 404 (%)	p
Демографические характеристики			
Пол, женский	76 (65,5)	249 (61,6)	0,446
Возраст дебюта, годы; M, мин.–макс.	4,4; 2,7–7,7	6,5; 3,4–10,8	0,0003
Лабораторная диагностика			
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
СОЭ, мм/ч; M, мин.–макс.	27,5; 18,0–43,0	35,0; 22,0–50,0	0,200
СРБ, мг/л; M, мин.–макс.	11,1; 1,0– 16,0	14,0; 2,7–44,0	0,374
Суставной синдром			
Активные суставы, Me (Q_1; Q_3)	4,0 (2,0; 8,0)	6,0 (3,0; 14,0)	0,00002
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)	

Продолжение таблицы 1

Параметр, n (%)	Увеит есть, n = 116 (%)	Увеита нет, n = 404 (%)	p
Суставной синдром			
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
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
Терапия			
Кумулятивная доза ГКС, мг; Me (Q_1; Q_3)	1000 (500; 3000)	3000 (1000; 6000)	0,051
Метотрексат	111/114 (97,4)	293 /378 (77,5)	0,000001
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
Исходы ЮИА			
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: М — среднее, мин. — минимальное, макс. — максимальное, АНФ — антинуклеарный фактор, HLA-B27 — human leukocyte antigen B27 — человеческий лейкоцитарный антиген B27, РФ — ревматоидный фактор, Me

—медиана, Q_1 —первый квартиль, Q_3 — 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.

Увеит чаще отмечался при поражении коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей и стоп. Частота развития увеита у пациентов с ЮИА в зависимости от локализации артрита представлена на рисунке 3.

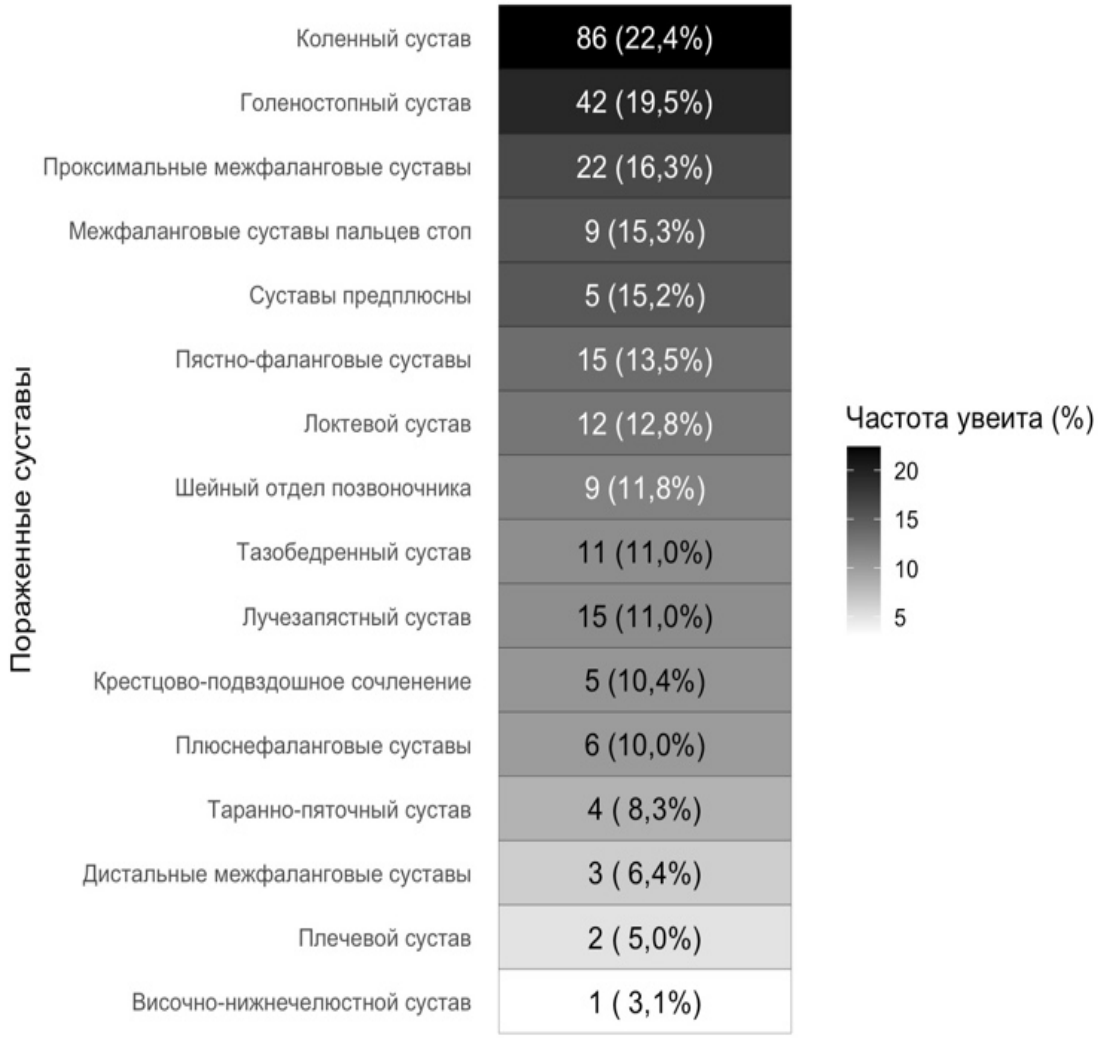
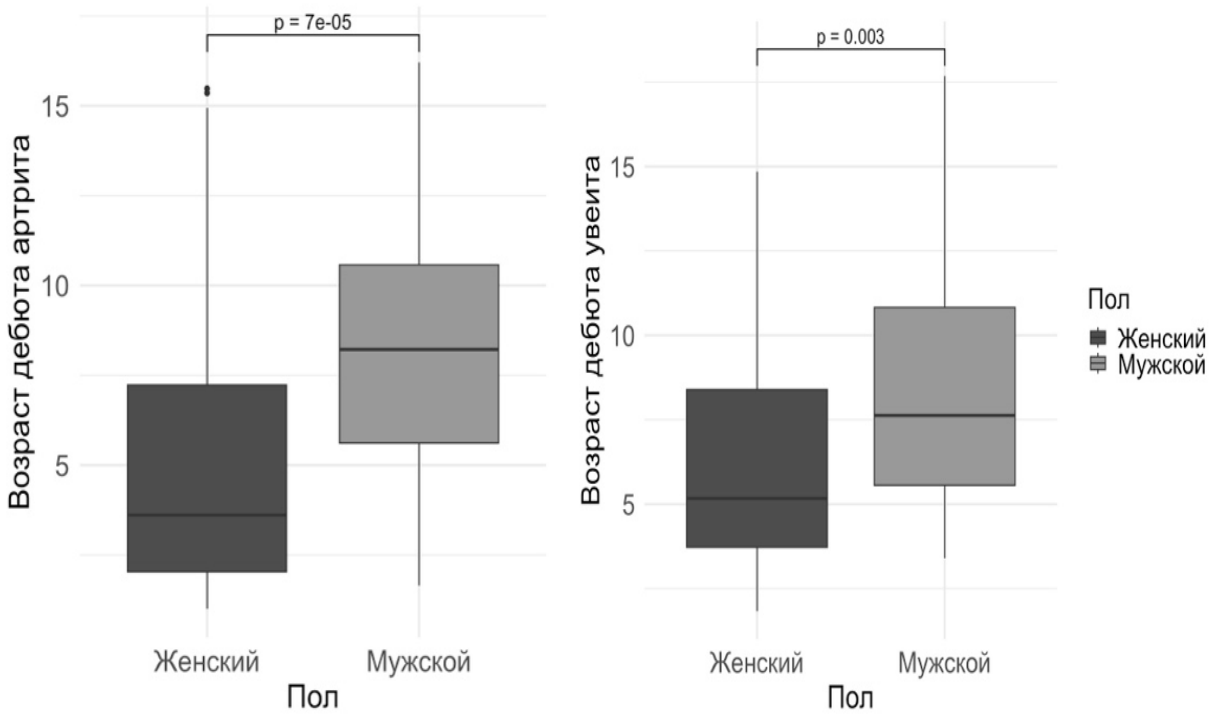


Рисунок 3 — Распределение частоты развития увеита в зависимости от локализации артрита (тепловая карта)

При проведении бинарного логистического регрессионного анализа выявлено, что основными предикторами развития увеита являлись олигоартрит, количество активных суставов менее 8, серопозитивность по АНФ, рецидивирующее течение артрита. Поражение височно-нижнечелюстных, тазобедренных и плечевых суставов демонстрировало протективный эффект и ассоциировалось со снижением риска развития увеита.

Роль иммунологических факторов в особенностях течения увеита, ассоциированного с ЮИА

Была проанализирована когорта из 110 пациентов с ЮИА с поражением глаз (171 пораженный глаз). У 70 (63,6%) пациентов отмечался маломанифестный вариант дебюта увеита, у 40 (36,4%) — симптоматический с синдромом «красного глаза». Поражение суставов и увеит развивались статистически значимо раньше у девочек (p = 0,00007 и p = 0,003, соответственно) (рисунок 4).



А Б

Рисунок 4 — Возраст дебюта артрита (А) и возраст дебюта увеита (Б) в зависимости от пола

У девочек чаще встречается олигоартрит, у мальчиков — энтезит-ассоциированный артрит (ЭАА) (p = 0,00008).

Носительство антигена HLA-B27 ассоциировано с односторонним поражением (p = 0,003), манифестным дебютом (p = 0,015), преобладанием ЭАА в структуре ЮИА (p = 0,00002). Пациенты были разделены на две подгруппы по возрасту 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). Сравнение групп, различающихся по наличию АНФ, не выявило статистически значимых различий.

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

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. Из исследуемой когорты 17 пациентов перенесли микрохирургическое лечение (36 оперативных вмешательств) (рисунок 5).

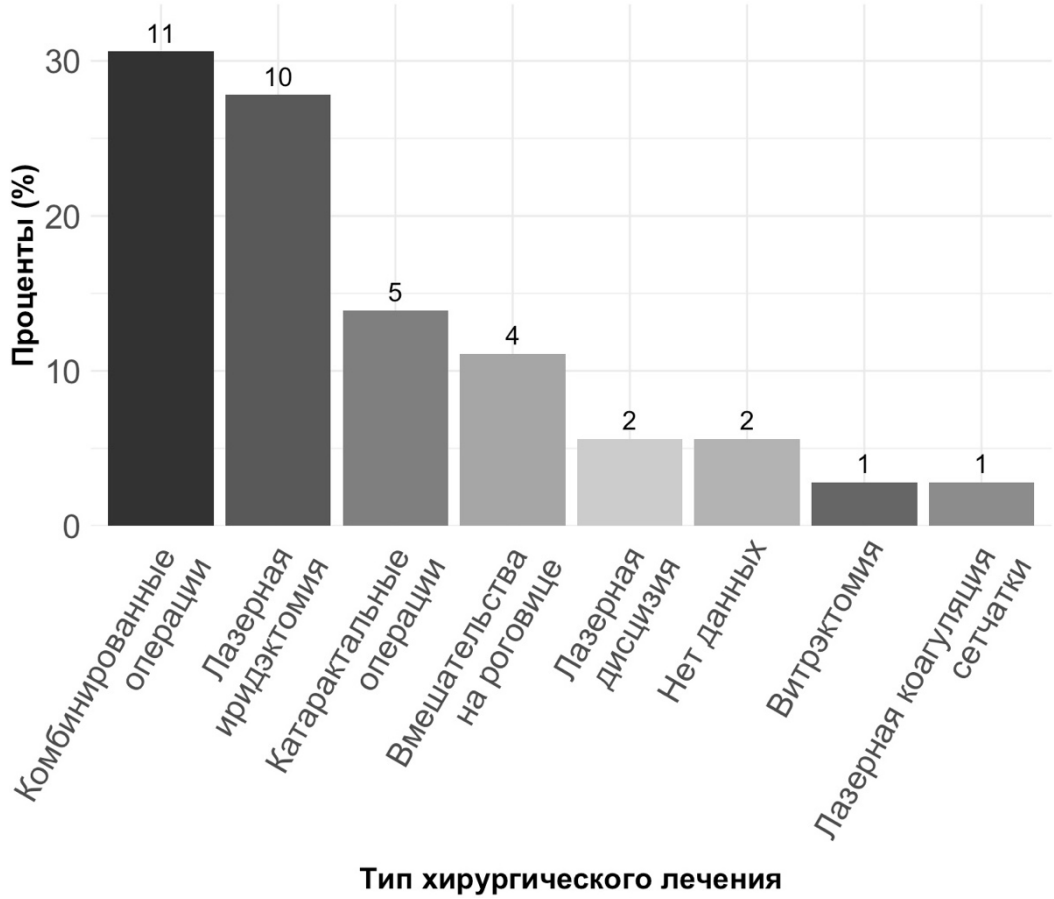
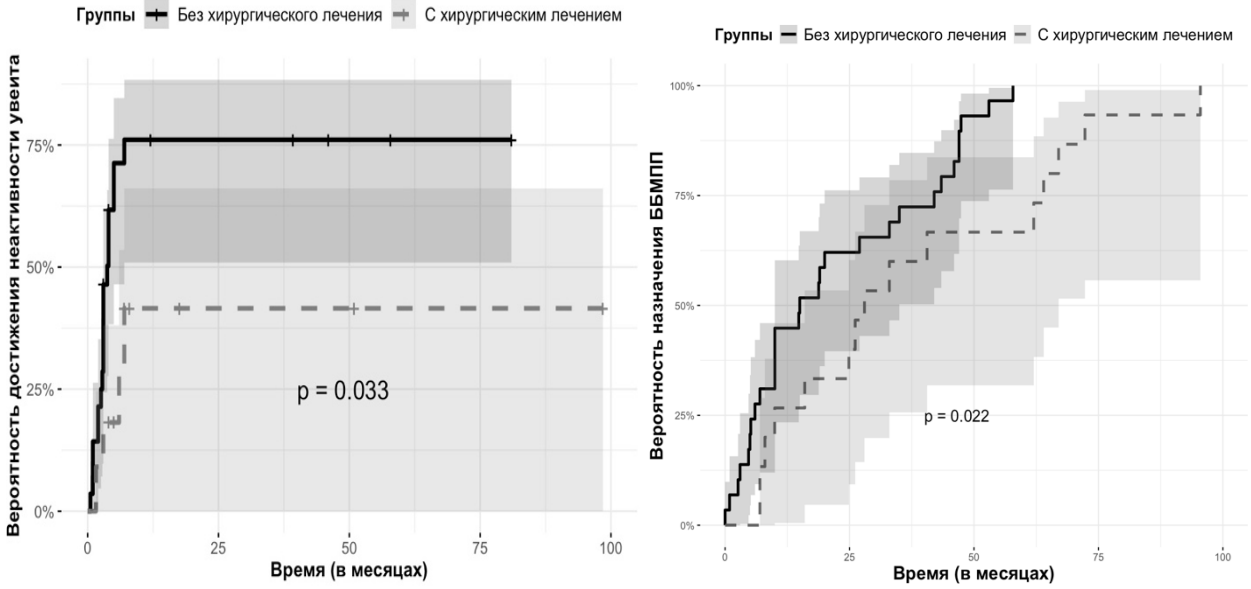


Рисунок 5 — Распределение проведенного хирургического лечения по типам

Пациенты, перенесшие хирургическое лечение, характеризовались более тяжелым фенотипом заболевания с более ранним дебютом артрита (p = 0,017) и увеита (p = 0,004), но статистически значимых различий по времени до развития увеита от дебюта артрита выявлено не было. Частота достижения неактивного увеита на монотерапии метотрексатом у этих пациентов была ниже (p = 0,015), время до достижения неактивного внутриглазного воспаления статистически значимо дольше (p = 0,036). Этой группе пациентов чаще требовалась терапия с использованием ББМПП (отношение шансов (ОШ) = 5,6; 95% ДИ: 1,1–55,2; p = 0,021). Пациенты, не подвергшиеся оперативному лечению, достигали ремиссии на монотерапии метотрексатом в ~5 раз чаще (ОШ 5,3, 95% ДИ: 1,2–24,9, p = 0,015).

ROC-анализ позволил определить пороговые значения: времени до инициации терапии метотрексатом – 0,69 лет (~8 месяцев; AUC = 0,68, 95% ДИ: 0,51–0,84; сенситивность 75%, специфичность 61%), при превышении которого шансы хирургического вмешательства возрастали в 5 раз (p = 0,021), и времени до достижения неактивности увеита при монотерапии метотрексатом – 0,375 лет (~4,5 месяца) (сенситивность 71%, специфичность 72%, AUC = 0,72 (95% ДИ: 0,53–0,90)), при котором пациенты, не достигшие ремиссии к этому сроку, имели примерно в ~6,3 раза больше шансов подвергнуться хирургическому вмешательству (p = 0,027).

Анализ выживаемости методом Каплана-Мейера с использованием теста log-rank показал: вероятность достижения ремиссии на фоне монотерапии метотрексатом (p = 0,033) и вероятность своевременной инициации ББМПП была значительно ниже у пациентов, впоследствии перенесших хирургическое лечение (p = 0,022) (рисунок 6).



А Б

Рисунок 6 — Вероятность достижения неактивности увеита на фоне терапии метотрексатом в зависимости от факта хирургического вмешательства (А). Вероятность назначения ББМПП в зависимости от факта хирургического вмешательства (Б)

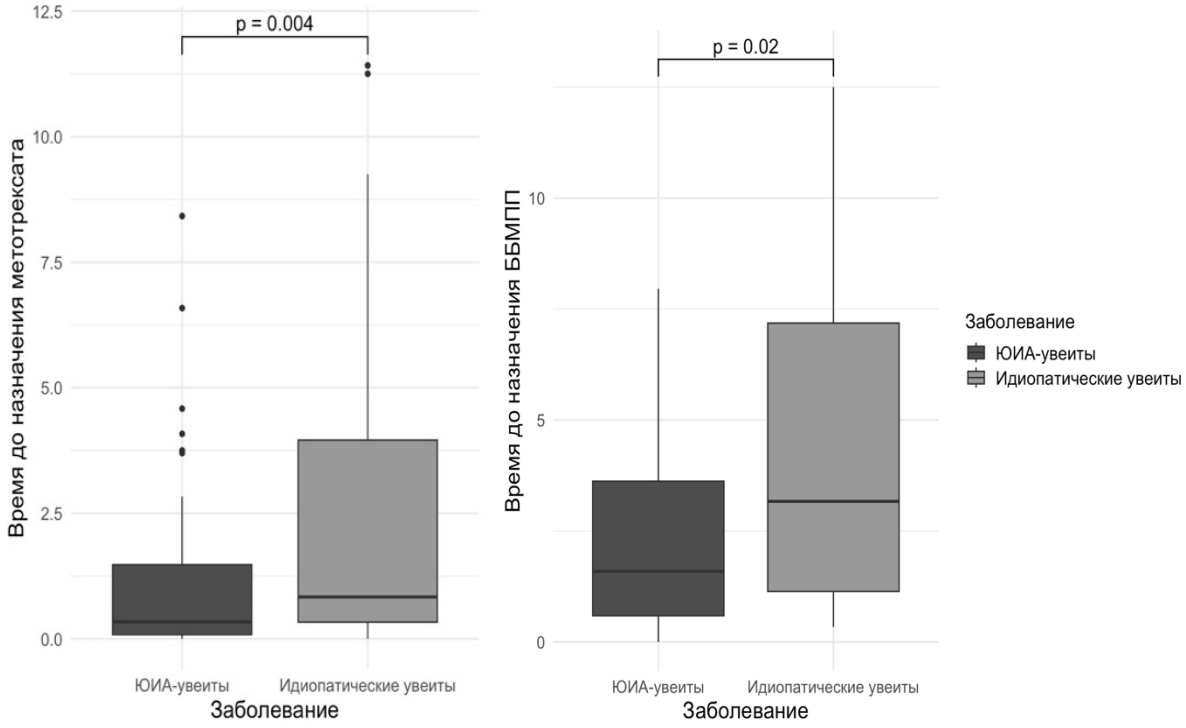
Сокращения: ББМПП — биологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты.

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

Была проанализирована когорта из 150 пациентов, у 110 из которых установлен диагноз увеита, ассоциированного с ЮИА, и у 40 — идиопатического увеита.

По большинству характеристик группы не различаются. В группе с ЮИА было несколько больше девочек (67 (60,9%) против 17 (42,5%), p = 0,062), отмечался более высокий уровень СРБ в дебюте (24,3 мг/л против 8,8 мг/л, p = 0,035), что объясняется наличием активного артрита и его вклада в системное воспаление.

Кроме демографических и клинико-лабораторных характеристик сравнивались данные по терапии пациентов, для которых время наблюдение составило более 1 года. Выявлено статистически значимое различие во времени назначения метотрексата между группами (p = 0,004), во времени до назначения терапии ББМПП (p = 0,02) (рисунок 7).



А Б

Рисунок 7 — Время до назначения метотрексата (А) и время до назначения ББМПП (Б) в зависимости от установленного диагноза

Сокращения: ББМПП — биологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

У пациентов с идиопатическими увеитами статистически значимо чаще отмечались рецидивы внутриглазного воспаления на фоне монотерапии метотрексатом (p = 0,004), но нарастание активности увеального процесса в среднем отмечалось через равные промежутки времени у пациентов в обеих группах как на фоне терапии метотрексатом (p = 0,402), так и ББМПП (p = 0,233).

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 ингибиторы фактора некроза опухоли-α (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 ББМПП 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 8 и 9.

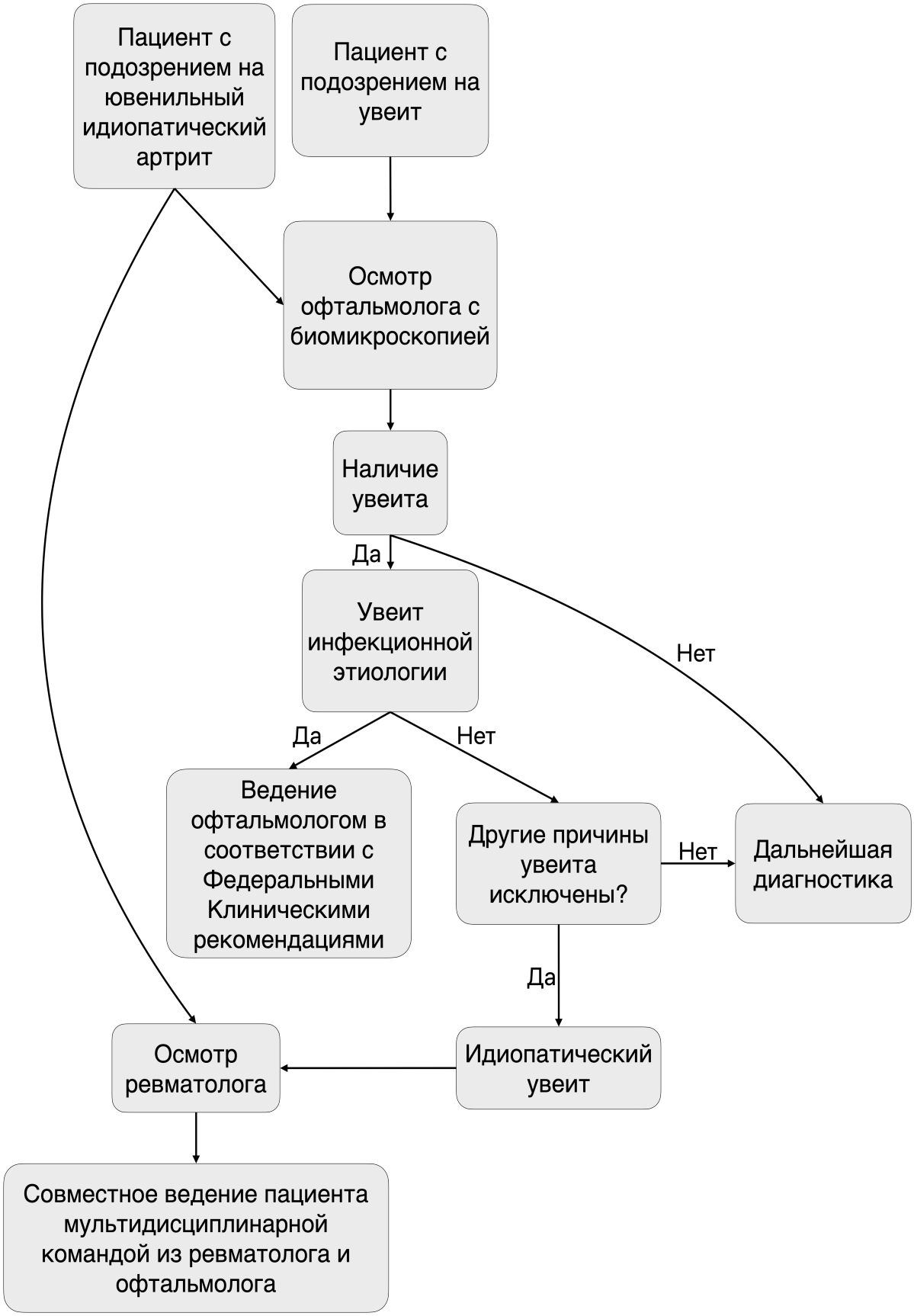


Рисунок 8 — Алгоритм консультации специалистов при подозрении на ЮИА или иммуновоспалительный увеит

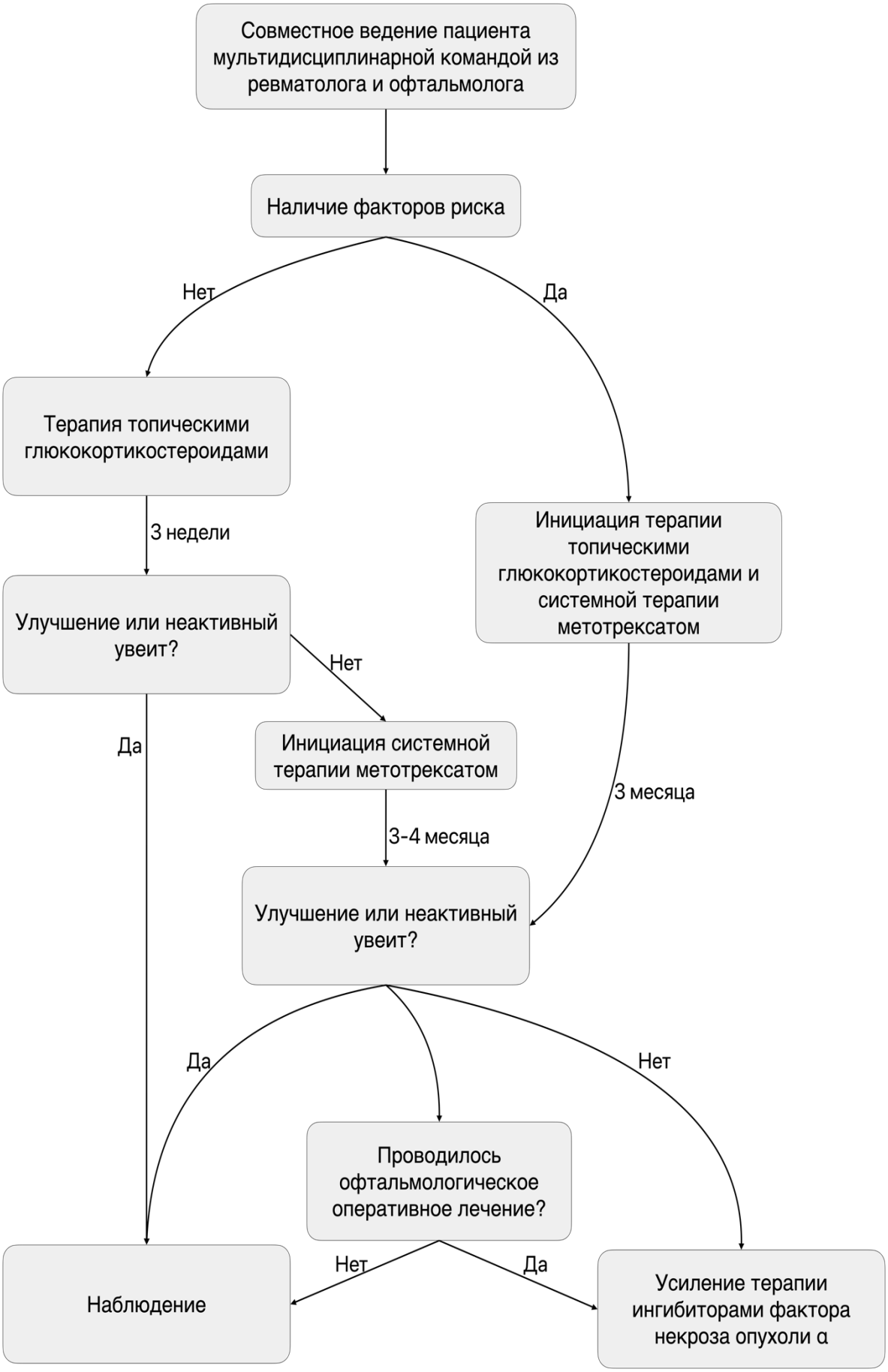


Рисунок 9 — Алгоритм инициации и эскалации системной терапии у пациентов с увеитами иммуновоспалительной природы

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки обозначенной темы лежат в изучении вопросов долгосрочного катамнеза пациентов с увеитами, ассоциированными с ЮИА, проблем безопасности и эффективности длительного применения ББМПП, порядка отмены терапии в случае достижения ремиссии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка эффективности и безопасности применения этанерцепта у пациентов с несистемными вариантами ювенильного артрита: 10-летний опыт применения в условиях федерального центра / К.Е. Белозеров, А.В. Лобачева, Е.В. Гайдар [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 6. – С. 143-153. – DOI 10.24110/0031-403X-2021-100-6-143-153. **(ВАК, Scopus, Q4)**
2. 10-летний опыт применения этанерцепта в условиях федерального центра у пациентов с ювенильным артритом / В. А. Клавденкова, А. В. Лобачева, К. Е. Белозеров, А. А. Яковлев // Forcipe. – 2022. – Т. 5, № S3. – С. 655-656.
3. Оценка эффективности и безопасности голимумаба в терапии ювенильногоо идиопатического артрита: предварительные результаты когортного исследования / К. Е. Белозеров, Н. А. Гордеева, М. А. Канева [и др.] // Лечение и профилактика. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 24-30. **(ВАК)**
4. Наличие увеита как показатель тяжести течения ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного когортного исследования / А. А. Яковлев, Е. В. Гайдар, К. Е. Белозеров [и др.] // Педиатр. – 2023. – Т. 14, № 2. – С. 37-47. – DOI 10.17816/PED14237-47. **(ВАК)**
5. P380 Characteristics of articular status in patients with juvenile idiopathic arthritis depending on the presence of uveitis / A. A. Iakovlev, E. V. Gajdar, K. E. Belozerov [et al.] // Pediatric Rheumatology. - 2023. - №21 (Suppl 2). – P.255. – DOI 10.1186/s12969-023-00879-8. (**Scopus, Q1**)
6. P479 Are any differences in features and outcomes between Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and chronic idiopathic uveitis? / A. Iakovlev, E. Gaidar, T. Nikitina [et al.] // Pediatric Rheumatology. –2024. – Vol. 22, Suppl 2. – P.144-145. – DOI 10.1186/s12969-024-01005-y. (**Scopus, Q1**)
7. Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом / А. А. Яковлев, Л. С. Сорокина, Т. Н. Никитина [и др.] // Лечение и профилактика. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 12-21. **(ВАК)**
8. Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом у детей Республики Саха (Якутия): эпидемиологические данные и серия клинических наблюдений / С. Г. Боескорова, М. В. Афонская, П. А. Аргунова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2024. – № 4(88). – С. 54-60. – DOI 10.25789/YMJ.2024.88.13. (**ВАК, WoS**)
9. Клинико-эпидемиологическая характеристика ювенильного идиопатического артрита у детей в Республике Саха (Якутия) / С. Г. Боескорова, М. В. Афонская, В. М. Аргунова [и др.] // Педиатрия. Журнал им.

Г.Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103, № 5. – С. 28-37. – DOI 10.24110/0031-403X-2024-103-5-28-37. **(ВАК, Scopus, Q4)**

10. Яковлев, А. А. Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом. Современное состояние проблемы: вопросы эпидемиологии, патогенеза и клиники / А. А. Яковлев, Т. Н. Никитина, М. М. Костик // Вопросы современной педиатрии. – 2024. – Т. 23, № 6. – С. 424-437. – DOI 10.15690/vsp.v23i6.2832. **(ВАК, Scopus, Q3)**

11. Яковлев, А. А. Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом. Современные подходы к терапии: обзор литературы / А. А. Яковлев, Т. Н. Никитина, М. М. Костик // Вопросы современной педиатрии. – 2025. – Т. 24, № 3. – С. 162-177. – DOI 10.15690/vsp.v24i3.2910. **(ВАК, Scopus, Q3)**

12. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis and chronic idiopathic uveitis in children: A retrospective cohort study / A.A. Yakovlev, E.V. Gaidar, L.S. Sorokina [et al.] // World Journal Clinical Pediatrics. – 2025. – Vol. 14, № 2. – Art. 100336. – PMID 40491729. – DOI 10.5409/wjcp.v14.i2.100336. **(Scopus, Q1)**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

95% ДИ — 95% доверительный интервал
АНФ — антинуклеарный фактор
ББМПП — биологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты
ГИБП — генно-инженерные биологические препараты
ГКС — глюкокортикостероиды
ИФНО-α — ингибиторы фактора некроза опухоли-α
ОШ — отношение шансов
РФ — ревматоидный фактор
ЭАА — энтезит-ассоциированный артрит
ЮИА — ювенильный идиопатический артрит
AUC-ROC — area under curve receiver operating characteristic — площадь под кривой рабочая характеристика приёмника
HLA-B27 — human leukocyte antigen B27 — человеческий лейкоцитарный антиген B27