

Дроздова Е.А., Ядыкина Е.В.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ УВЕИТА У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092,
г. Челябинск, РФ

Статья посвящена анализу факторов риска развития увеита у детей на фоне ювенильного идиопатического артрита – заболевания, относящегося к аутоиммунным воспалительным заболеваниям, характеризующимся хроническим вялотекущим течением, развитием тяжелых осложнений, приводящих к развитию слепоты и слабовидения у детей. Представлен обзор литературы, в котором отражены уже изученные факторы риска развития заболевания. Особая роль отводится клиническим вариантам ювенильного идиопатического артрита, генетическим факторам развития заболевания, антинуклеарному фактору и его связи с полом, а также изучению роли цитокинов в развитии увеита на фоне ювенильного идиопатического артрита.

Ключевые слова: увеит; ювенильный идиопатический артрит; факторы риска

Для цитирования: Российская педиатрическая офтальмология. 2015; 3: 12-15.

Для корреспонденции: Ядыкина Елена Владимировна, e-mail: yadlena@mail.ru

Drozдова Е.А., Yadykina E.V.

THE RISK FACTORS OF UVEITIS IN THE CHILDREN PRESENTING WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

South Ural State Medical University, Russian Ministry of Health, 454092 Chelyabinsk, Russia

This paper is devoted to the analysis of the risk factors of the development of uveitis in the children presenting with juvenile idiopathic arthritis, i.e. one of the autoimmune inflammatory diseases characterized by the chronic slow clinical course and the development of severe complications leading either to visual impairment or blindness. The authors present a review of the literature with special reference to the uveitis risk factors of interest. The emphasis is laid on the clinical variants of juvenile idiopathic arthritis, genetic factors contributing to the development of this pathology, the antinuclear factor and its relationship with the gender, as well as the role of cytokines in pathogenesis of uveitis concurrently with juvenile idiopathic arthritis

Key words: uveitis; juvenile idiopathic arthritis; risk factors

Citation: Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2015; 3: 12-15.

Correspondence to: Yadykina Elena Vladimirovna, e-mail: yadlena@mail.ru

Received 24.03.15

Проблема профилактики слепоты и слабовидения в результате эндогенных увеитов является одной из наиболее значимых в офтальмологии [1]. Значимость этой проблемы связана с тяжестью течения данного заболевания и высоким инвалидизирующим эффектом. В детском возрасте особенностями течения заболевания являются отсутствие жалоб, малосимптомное течение, предрасположенность к развитию генерализованных форм. Увеит при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) у детей характеризуются развитием осложнений, плохим функциональным результатом, а инвалидность по зрению развивается у 20–50% пациентов детского возраста [2–4].

Частота увеита при ЮИА варьирует от 9 до 20% [3, 5, 6]. Исследователи во всем мире уделяют большое внимание изучению факторов риска развития увеита на фоне ЮИА с целью ранней диагностики развития воспаления сосудистой оболочки глаза. Наиболее часто увеит развивается при олигоарткулярном варианте ЮИА. Связь увеита и раннего начала олигоарткулярного варианта ЮИА была описана

еще в 1957 году [7]. По данным различных авторов, частота развития увеита на фоне олигоартрита варьирует от 12 до 30% [2, 3, 8–12]. Заболеванию глаз чаще подвержены лица женского пола. По имеющимся в литературе данным, среди детей и подростков с увеитом на фоне ЮИА девочки составляют от 66 до 73% [2, 3, 11, 13, 14]. Особого внимания требуют девочки с ранним дебютом ювенильного идиопатического артрита (ранний и дошкольный возраст) [3, 10, 15]. Отдельно выделяют, так называемый, «увеит маленьких девочек», подчеркивая тяжесть течения ЮИА в сочетании с воспалением сосудистой оболочки глаза [3]. Таким образом, сочетание олигоарткулярного варианта ЮИА, раннего начала заболевания и женского пола можно рассматривать в качестве возможных факторов риска развития увеита на фоне ЮИА [2, 3, 10, 15–18].

Интервал между началом суставного синдрома и увеита может быть различным. Чаще всего в воспалительный процесс вовлекаются суставы, а заболевание глаз развивается в первые 3–5 лет от начала артрита [3, 5, 8].

Особую роль в настоящее время отводят генетическим факторам риска развития заболевания. Julian K. и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования серии клинических случаев семейного увеита, ассоциированного с ЮИА и рассмотрели возможные генетические факторы заболевания [12].

Одно из наиболее крупных наблюдений близнецов с увеитом на фоне ЮИА провели в Финляндии Säilä H. и соавт. у пациентов из 37 семей с 2-мя или 3-мя детьми с ЮИА [19]. Увеит был диагностирован у 21 из этих пациентов (26%); обнаружено, что начало заболевания в этих случаях (не только увеит, но и поражение сустава) возникает в более раннем возрасте, чем в спорадических случаях.

Кроме факторов риска, обусловленных наследственностью, большое внимание уделяют иммуногенетике. Иммунный ответ организма генетически детерминирован и контролируется системой HLA (Human Leucocyte Antigens) главного комплекса гистосовместимости, локализованного в 6-й хромосоме. Различные клинические субтипы ЮИА сами различаются в своих HLA ассоциациях: олигоартрикулярный ЮИА ассоциирован с классом HLAII, HLA-DRB*0101 и *0801, HLA-DR5, DRw8, DRw2; полиартрикулярный связан с HLA-DRB*0801 и *1401, HLA-B8, B35, B39, DR4, DRw7 [2, 20].

Установлено, что антиген HLA-B27 встречается в 25% случаев среди всех больных ЮИА и в 50% при артрите, ассоциированном с энтезитом у мальчиков. [2]. Несмотря на широкое изучение иммуногенетической основы ЮИА, иммуногенетическая основа увеита, ассоциированного с ним, изучена менее широко, но классическими биомаркерами развития воспалительного процесса сосудистой оболочки глаза считаются HLA DRB 1*1301 аллели, ассоциированные с положительным антинуклеарным фактором [12]. Zannin M.E. и соавт. рассматривают в качестве фактора риска развития увеита на фоне ЮИА DRB1*11 гаплотипы системы HLA [9].

Среди факторов риска особое место занимают влияние антинуклеарных антител, также их связь с полом и возрастом пациента. Около 20 лет назад, когда тест на АНА стал рутинным исследованием, описали связь между увеитом и антинуклеарным фактором [11, 21]. Девочки, страдающие увеитом, на фоне ЮИА, имеют более высокий уровень АНА по сравнению с мальчиками во всех возрастных группах [10, 12, 13, 16, 22]. Среди девочек с положительными АНА риск развития увеита существенно выше среди тех, у которых ЮИА был диагностирован в возрасте до 2 лет по сравнению с группой детей, у которых увеит диагностирован в возрасте 2–3 лет, или другой возрастной группой. Среди пациентов, у которых ЮИА диагностирован в возрасте после 7 лет, частота развития увеита с положительными АНА у девочек была такой же, как и у девочек и мальчиков с негативными АНА. В то же время другие исследования показали, что до 80% детей с олигоартритом и без увеита имели положительные АНА [6, 23, 24]. В работе Nishara R.M. и соавт. положительные АНА были обнаружены лишь у 33% пациентов, преимущественно при олигоартрите. Высокие титры АНА замечены в первые месяцы заболевания [21]. В работе Стари-

ковой А.В. отмечалось большое количество серонегативных по АНА больных в группе пациентов с ЮИА, а наличие или отсутствие АНА не коррелировало с течением увеита (его обострением или тяжестью) и, следовательно, не могло использоваться для прогнозирования и выбора лечебной тактики [4].

Среди факторов риска развития увеита на фоне ЮИА в настоящее время большое внимание уделяется изучению роли цитокинов. Цитокины – близкородствующие медиаторы, обуславливающие локальные взаимодействия клеток в очагах развития процессов в тканях [25]. Разные цитокины могут вызывать внешне одинаковые реакции клеток, но каждый цитокин индуцирует в разных клетках разные биологические эффекты. У здоровых людей обычно удается обнаружить множество различных цитокинов, включая интерфероны, но в концентрациях, не превышающих несколько пикограмм в 1 мл. Для действия цитокинов характерна каскадность, выражающаяся в том, что под влиянием одного цитокина клетка может начать вырабатывать другие цитокины (или тот же самый), что приводит к усилению биологических эффектов. Эффекты цитокинов могут изменяться в зависимости от их концентрации и сочетания. В норме в тканях глаза определенным уровнем цитокинов секретируется эндотелием роговицы, клетками радужки и цилиарного тела (TGFb, TNF-альфа, IL 6R и др.), пигментным эпителием сетчатки (PEDF, VEGF и др.) и обнуживается во влаге передней и задней камер глаза, являясь необходимым звеном феноменов иммунного отклонения [2, 3, 17, 26]. Важность оценки системной выработки цитокинов определяется способностью некоторых из них проникать через гематоофтальмический барьер. В работах Слеповой О.С., Дроздовой Е.А. уделяется внимание провоспалительным цитокинам: TNF-альфа, ИЛ-6, ИЛ-1, которые имеют ключевую роль в развитии иммунного ответа при системных заболеваниях [2, 17, 26, 27]. Наиболее изученным является TNF-альфа, повышенный уровень которого в сыворотке крови, слезной и внутриглазной жидкостях выявлен при увеитах различной этиологии [3, 4, 26–28]. При ЮИА доказана связь развития суставного синдрома с гиперпродукцией таких цитокинов как, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, TNF-альфа, разработаны препараты для базисной терапии ЮИА, которые блокируют выработку тех или иных цитокинов [29]. Нарушения в системе цитокинов, ассоциирующиеся с риском развития увеита при ЮИА, в настоящее время не установлены, а в опубликованных исследованиях Donn R.P. и соавт. не обнаружили связи развития увеита на фоне ЮИА с полиморфизмом генов ИЛ-1a, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10, IFN α 1 и IFN γ . Этой же группой авторов не установлено связи развития увеита, ассоциированного с ЮИА с полиморфизмом гена ИЛ-1a [30, 31].

Центральная регуляция функций иммунной системы осуществляется через эндокринную систему [32–34]. При возникновении воспалительных реакций повышенные концентрации цитокинов опосредованно могут усиливать повреждение тканей глаза. В научной литературе о гормональных отклонениях и их значении имеются немногочисленные сведения [33, 35]. В опубликованных работах показаны разнонаправленные изменения уровня кортизола и

TNF-альфа в сыворотке крови, а при увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями уровня этого гормона и ИЛ-6, отмечается снижение содержания уровня кортизола в крови.

Несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени ученым не удалось выявить взаимосвязь между количественным отношением факторов риска и развитием заболевания, неизвестно, насколько влияет взаимосвязь между имеющимися факторами риска на сам риск возникновения увеита у детей с ЮИА. Все это представляет интерес для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катаргина Л.А., Гусева Н.Р., Жукова О.В. Устранение слепоты вследствие эндогенных увеитов. В кн.: *Материалы II Российского межрегионального симпозиума "Ликвидация устранимой слепоты. Всемирная инициатива ВОЗ. Ликвидация детской слепоты"*. Самара; 2004: 79–3.
2. Дроздова Е.А., Тарасова Л.Н., Теплова С.Н. *Увеит при ревматических заболеваниях*. М.: Т/Т; 2010.
3. Катаргина Л.А., Хватова А.В. *Эндогенные увеиты у детей и подростков*. М.: Медицина; 2000.
4. Старикова А.В. *Клинические и иммунологические критерии прогнозирования течения, исходов, и выбора лечебной тактики при увеитах, ассоциированных с поражением суставов у детей: Дисс. ... канд. мед. наук*. М.; 2003.
5. Skarin A., Elbrorh R., Edlund E., Bengtsson-Stigmar E. Long-term follow-up of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: A cohort study. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2009; 17 (2): 104–8.
6. Qian Y., Acharya N.R. Juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2010; 21 (6): 468–72.
7. Sim K.T., Venning H.E., Barrett S., Gregson R.M., Amoaku W.M. Extended oligoarthritis and other risk factors for developing JIA – associated uveitis under ILAR classification and its implication for current screening guideline. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2006; 14: 353–7.
8. Салугина О.С., Катаргина Л.А., Старикова А.В. *Ревматические заболевания и поражения глаз у детей. Научно-практическая ревматология*. 2004; 1: 78–81.
9. Zannin M.E., Buscain I., Vittadello F., Martini G., Alessio M., Orsoni J.G. et al. Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90: 91–5.
10. Grassi A., Corona F., Casellato A., Carnelli V., Bardare M. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease. *J. Rheumatol.* 2007; 34: 1139–45.
11. Saurenmann R.K., Levin A.V., Feldman B.M., Rose J.B., Laxer R.M., Schneider R. et al. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthr. and Rheum.* 2010; 62 (6): 1824–8.
12. Julian K., Terrada C., Quartier P., Lehoang P., Bodaghi B. Uveitis related to juvenile idiopathic arthritis: familial cases and possible genetic implication in the pathogenesis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2010; 18 (3): 172–7.
13. Cassidy S., Kivlin S., Lindsley C., Nocton S. Ophthalmologic examination in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 2006; 117: 1843–5.
14. Kalinina Ayuso V., Ten Cate H.A., van der Does P., Rothova A., de Boer J.H. Male gender as a risk factor for complications in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 149: 994–9.
15. Heiligenhaus A., Neirwerth M., Ganser G., Heinz C., Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population. Based nation – nide study in Germany: suggested modification of the current guidelines. *Rheumatology.* 2007; 46: 1015–9.
16. Sanjeevi C.B., Miller E.N., Dabaghao P., Rumba I., Shtauvere A., Denisova A. et al. Polymorphism at NRAMP1 and D2S1471 loci associated with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 2000; 43: 1397–404.
17. Дроздова Е.А., Теплова С.Н. Роль нарушения процессов регуляции иммунного ответа в патогенезе увеита, ассоциированного с ревматическими заболеваниями. *Вестник офтальмологии*. 2008; 124 (3): 23–6.
18. Edelsten C., Lee V., Bentley C.R., Kanski J.J., Graham E. M. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86: 51–6.
19. Säilä H., Kotaniemi K., Savolainen A., Kautiainen H., Leirisalo-Repo M., Aho K. Uveitis in sibling pairs with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.* 2001; 40: 221–4.
20. Murray K., Moroldo M.B., Donnelly P., Prahalad S., Passo M.H., Giannini E.H. et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis – associated HLA alleles. *Arthr. and Rheum.* 1999; 42 (9): 1843–53.
21. Nishara R.M., Skare T., Silva M.B., Silva R.M., Silva D.J. Anti-nucleosome antibodies in juvenile chronic arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2009; 28: 1461–3.
22. Cassidy J.T., Petty R.E. Chronic Arthritis in Childhood. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Publ.; 2005: 206–60.
23. Ravelli A., Felici E., Magni-Manzoni S., Pistorio A., Novarini C., Bozzola E. et al. Patients with antinuclear antibody – positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthr. and Rheum.* 2005; 52: 826–32.
24. Woreta F., Thorne S.E., Jobs D.A., Kedhar S.R., Dunn J.P. Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am. J. Ophthalmol.* 2007; 143: 647–55.
25. Хаитов Р.М. *Иммунология: структура и функции иммунной системы: Учебное пособие*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
26. Слепова О.С., Быковская Г.Н., Катаргина Л.А., Кушнин В.Н., Ловпаче Д.Ю. Нарушение продукции и баланса цитокинов при воспалительных заболеваниях глаз. *Цитокины и воспаление*. 2002; 2: 59–61.
27. Дроздова Е.А., Теплова С.Н. Роль цитокинов в иммунопатогенезе увеита, ассоциированного с ревматическими заболеваниями. *Цитокины и воспаление*. 2007; 6 (1): 15–9.
28. Santos Lacombe M., Marcos Martín C., Gallardo Galera J.M., Gómez Vidal M.A., Collantes Estévez E., Ramírez Chamond R. et al. Aqueous and serum tumor necrosis factor – alpha in clinical uveitis. *Ophthalm. Res.* 2001; 33: 251–5.
29. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Базарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б. и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 1–15.
30. Donn R.P., Farhan A.J., Barrett J.H., Thomson W., Worthington J., Ollier W.E. Absence of association between interleukin 1 alpha and oligoarticular juvenile chronic arthritis in UK patients. *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38 (2): 171–5.
31. Donn R.P., Barrett J.H., Farhan A., Stopford A., Pepper L., Shelley E. et al. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis. British Paediatric Rheumatology Study Group. *Arthr. and Rheum.* 2001; 44 (4): 802–10.
32. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. *Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса*. М.: Медицина; 2003.
33. Зайнутдинова Г.Х. *Иммуногормональные нарушения при острых передних увеитах. Значение для прогноза и терапии: Дисс. ... д-ра мед. наук*. Уфа; 2012.
34. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление*. 2004; 3 (2): 16–22.
35. Bilginer Y., Topaloglu R. Low cortisol levels in active juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2010; 29: 309–14.

Поступила 24.03.15

REFERENCES

1. Katargina L.A., Guseva N.R., Zhukova O.V. The elimination of blindness due to endogenous uveitis. In: *Materials II of the Russian Interregional Symposium "Elimination of a Removable Blindness. World Initiative of WHO. Elimination of a Children's Blindness"*. Samara; 2004: 79–83. (in Russian)
2. Drozdova E.A., Tarasova L.N., Teplova S.N. *Uveitis in Rheu-*

- matic Diseases. [Uveit pri Revmaticheskikh zabolevaniyakh]. Moscow: T/T; 2010. (in Russian)
3. Katargina L.A., Khvatova A.V. *Endogenous uveitis in children and adolescents. [Endogennye uveity u detey i podrostkov]*. Moscow: Meditsina; 2000. (in Russian)
4. Starikova A.V. *Clinical and Immunological Criteria for Predicting the Course, Outcome, and Treatment in Uveitis Associated with Lesions of the Joints in Children: Diss.* Moscow; 2003. (in Russian)
5. Skarin A., Elbrorh R., Edlund E., Bengtsson-Stigmar E. Long-term follow-up of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: A cohort study. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2009; 17 (2): 104–8.
6. Qian Y., Acharya N.R. Juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2010; 21 (6): 468–72.
7. Sim K.T., Venning H.E., Barrett S., Gregson R.M., Amoaku W.M. Extended oligoarthritis and other risk factors for developing JIA – associated uveitis under ILAR classification and its implication for current screening guideline. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2006; 14: 353–7.
8. Salugina O.S., Katargina L.A., Starikova A.V. Rheumatic disease and eye damage in children. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004; 1: 78–81. (in Russian)
9. Zannin M.E., Buscain I., Vittadello F., Martini G., Alessio M., Orsoni J.G. et al. Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90: 91–5.
10. Grassi A., Corona F., Casellato A., Carnelli V., Bardare M. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease. *J. Rheumatol.* 2007; 34: 1139–45.
11. Saurenmann R.K., Levin A.V., Feldman B.M., Rose J.B., Laxer R.M., Schneider R. et al. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthr. and Rheum.* 2010; 62 (6): 1824–8.
12. Julian K., Terrada C., Quartier P., Lehoang P., Bodaghi B. Uveitis related to juvenile idiopathic arthritis: familial cases and possible genetic implication in the pathogenesis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2010; 18 (3): 172–7.
13. Cassidy S., Kivlin S., Lindsley C., Nocton S. Ophthalmologic examination in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006; 117: 1843–5.
14. Kalinina Ayuso V., Ten Cate H.A., van der Does P., Rothova A., de Boer J.H. Male gender as a risk factor for complications in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 149: 994–9.
15. Heiligenhaus A., Neirwerth M., Ganser G., Heinz C., Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population. Based nation – nide study in Germany: suggested modification of the current guidelines. *Rheumatology*. 2007; 46: 1015–9.
16. Sanjeevi C.B., Miller E.N., Dabadghao P., Rumba I., Shtauvere A., Denisova A. et al. Polymorphism at NRAMP1 and D2S1471 loci associated with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 2000; 43: 1397–404.
17. Drozdova E.A., Teplova S.N. The role of the violation of the regulation of the immune response in the pathogenesis of uveitis associated with rheumatic diseases. *Vestnik oftal'mologii*. 2008; 124 (3): 23–6. (in Russian)
18. Edelsten C., Lee V., Bentley C.R., Kanski J.J., Graham E. M. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86: 51–6.
19. Säilä H., Kotaniemi K., Savolainen A., Kautiainen H., Leirisalo-Repo M., Aho K. Uveitis in sibling pairs with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2001; 40: 221–4.
20. Murray K., Moroldo M.B., Donnelly P., Prahalad S., Passo M.H., Giannini E.H. et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis – associated HLA alleles. *Arthr. and Rheum.* 1999; 42 (9): 1843–53.
21. Nishara R.M., Skare T., Silva M.B., Silva R.M., Silva D.J. Antinucleosome antibodies in juvenile chronic arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2009; 28: 1461–3.
22. Cassidy J.T., Petty R.E. Chronic Arthritis in Childhood. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Publ.; 2005: 206–60.
23. Ravelli A., Felici E., Magni-Manzoni S., Pistorio A., Novarini C., Bozzola E. et al. Patients with antinuclear antibody – positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthr. and Rheum.* 2005; 52: 826–32.
24. Woreta F., Thorne S.E., Jobs D.A., Kedhar S.R., Dunn J.P. Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am. J. Ophthalmol.* 2007; 143: 647–55.
25. Khaikov R.M. *Immunology: Structure and Function of the Immune System: A Manual. [Immunologiya: Struktura i Funktsii Immunnoy Sistemy: Uchebnoe Posobie]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian)
26. Slepova O.S., Bykovskaya G.N., Katargina L.A., Kushnir V.N., Lovpache D.Yu. Violation of the products and the balance of cytokines in inflammatory diseases of the eye. *Tsitokiny i vospalenie*. 2002; 2: 59–61. (in Russian)
27. Drozdova E.A., Teplova S.N. The role of cytokines in the immunopathogenesis of uveitis associated with rheumatic diseases. *Tsitokiny i vospalenie*. 2007; 6 (1): 15–9. (in Russian)
28. Santos Lacomba M., Marcos Martín C., Gallardo Galera J.M., Gómez Vidal M.A., Collantes Estévez E., Ramírez Chamond R. et al. Aqueous and serum tumor necrosis factor – α in clinical uveitis. *Ophthalm. Res.* 2001; 33: 251–5.
29. Baranov A.A., Alekseeva E.I., Bazarova T.M., Valieva S.I., Denisova R.V., Isaeva K.B. et al. Protocol for management of patients with juvenile arthritis. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2013; 12 (1): 1–15. (in Russian)
30. Donn R.P., Farhan A.J., Barrett J.H., Thomson W., Worthington J., Ollier W.E. Absence of association between interleukin 1 α and oligoarticular juvenile chronic arthritis in UK patients. *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38 (2): 171–5.
31. Donn R.P., Barrett J.H., Farhan A., Stopford A., Pepper L., Shelley E. et al. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis. British Paediatric Rheumatology Study Group. *Arthr. and Rheum.* 2001; 44 (4): 802–10.
32. Akmaev I.G., Grinevich V.V. *Neuroimmunoendocrinology of a Hypothalamus. [Neuroimmunoendokriniologiya Gipotalamusa]*. Moscow: Meditsina; 2003. (in Russian)
33. Zaynutdinova G.Kh. *Immuno-hormonal Disorders in Acute Anterior Uveitis: Diss.* Ufa; 2012. (in Russian)
34. Simbirtsev A.S. Cytokines: classification and biological functions. *Tsitokiny i vospalenie*. 2004; 3 (2): 16–22. (in Russian)
35. Bilginer Y., Topaloglu R. Low cortisol levels in active juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2010; 29: 309–14.