

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Денисова Е.В.<sup>1</sup>, Никишина И.П.<sup>2</sup>, Храброва М.А.<sup>1</sup>

### СОВРЕМЕННЫЙ АЛГОРИТМ СКРИНИНГА, ЛЕЧЕНИЯ И МОНИТОРИНГА УВЕИТА У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», 115522, Москва

*Увеит является наиболее частым внесуставным проявлением ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и при отсутствии своевременной диагностики или лечения может привести к тяжелым осложнениям и потере зрения. В данной статье представлен современный алгоритм скрининга, лечения и мониторинга увеита у детей с ЮИА. Офтальмологический скрининг детей с ЮИА основан на индивидуальных факторах риска развития увеита. Лечение увеита включает использование на начальном этапе местных глюкокортикоидов и в тяжелых / рефрактерных случаях небиологических и, затем, биологических иммуносупрессивных препаратов. Детализованы схемы назначения и отмены терапии. Подчеркнута необходимость дальнейших исследований по рассматриваемой проблеме.*

**Ключевые слова:** увеит; ювенильный идиопатический артрит; дети; скрининг; мониторинг; глюкокортикоиды; метотрексат; адалимумаб; голимумаб; инфликсимаб.

**Для цитирования:** Денисова Е.В., Никишина И.П., Храброва М.А. Современный алгоритм скрининга, лечения и мониторинга увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2020;15(1):36-44. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpo2020-15-1-36-44>

**Для корреспонденции:** Денисова Екатерина Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, e-mail: [deale\\_2006@inbox.ru](mailto:deale_2006@inbox.ru)

Denisova E.V.<sup>1</sup>, Nikishina I.P.<sup>2</sup>, Khrabrova M.A.<sup>1</sup>

### NOVEL ALGORITHM FOR SCREENING, TREATING, AND MONITORING UVEITIS IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

<sup>1</sup>Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, 105062, Russia

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow 115522; Russia

*Uveitis is the most common extraarticular manifestation of juvenile idiopathic arthritis (JIA); if not diagnosed and treated in time, it can lead to severe complications and loss of vision. This report describes a novel algorithm for screening, treating, and monitoring uveitis in children with JIA. Ophthalmic screening of children with JIA is based on individual risk factors for uveitis. Treatment strategies include use of local glucocorticoids at the initial stage, followed by non-biological and then biological immunosuppressive drugs in severe or refractory cases. Therapy initiation and discontinuation schemes are detailed, and the need for further research is emphasized.*

**Key words:** uveitis; juvenile idiopathic arthritis; children; screening; monitoring; glucocorticoids; methotrexate; adalimumab; golimumab; infliximab.

**For citation:** Denisova EV, Nikishina IP, Khrabrova MA. Modern algorithm for screening, treatment and monitoring uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Russian pediatric ophthalmology*. 2020;15(1):36-44. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/rpo2020-15-1-36-44>

**For correspondence:** Ekaterina Denisova, PhD, researcher, department of children's eye pathology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, e-mail: [deale\\_2006@inbox.ru](mailto:deale_2006@inbox.ru)

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 18 March 2020

Accepted 21 March 2020

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний детского возраста, включающее все хронические воспалительные заболевания суставов неустановленной причины длительностью более 6 недель, возникшие в возрасте до 16 лет. В Российской Федерации первичная заболеваемость ЮИА составляет 16,2 на 100 тыс. детского населения, распространенность — 62,3 на 100 тысяч [1].

Увеит является наиболее частым внесуставным проявлением ЮИА и развивается у 10–20% детей. Недиагностированный или неадекватно пролеченный увеит может привести к тяжелым осложнениям и потере зрения, наблюдаемой в настоящее время в среднем у 10% пациентов.

Отдел патологии глаз у детей ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России более 40 лет занимается диагностикой и лечением эндогенных увеитов у детей. Ежегодно амбулаторно и в условиях стационара получают лечение более 500 пациентов.

К сожалению, у большинства детей, обратившихся в Центр, имеются существенные недочеты в диагностике и лечении увеита, такие как:

- отсутствие скрининга или неадекватный скрининг;

- неверная оценка активности и распространенности воспаления;
- недостаточная по интенсивности и длительности местная терапия;
- отсутствие или позднее назначение системного лечения.

В связи этим целью данной работы явилось представление современного алгоритма диагностики, лечения и мониторинга ЮИА ассоциированных увеитов, основанного на анализе российских и международных рекомендаций [2–9].

Основой ранней диагностики ЮИА ассоциированного увеита является адекватный скрининг. Каждый ребенок с диагностированным ЮИА или с подозрением на него должен быть осмотрен офтальмологом с последующим наблюдением в зависимости от выявления увеита или индивидуальных факторов риска его развития.

Важным фактором риска является субтип ЮИА, т.к. увеит значительно чаще развивается у пациентов с олигоартритом и негативным по ревматоидному фактору полиартритом (табл. 1).

Кроме того, учитывается возраст дебюта ЮИА (увеит развивается значительно чаще у детей с ранней манифестацией ЮИА — до 6 лет), выявление антинуклеарных антител и то, что в большинстве случаев увеит возникает одновременно или в первые 4–6 лет после дебюта суставного синдрома.

Таблица 1 / Table 1

Частота развития увеита при различных субтипах ювенильного идиопатического артрита  
Frequency of uveitis development in various subtypes of juvenile idiopathic arthritis

Субтип ювенильного идиопатического артрита Subtype of juvenile idiopathic arthritis	Частота среди всех субтипов (%) Frequency among all subtypes (%)	Частота развития увеита (%) Frequency of uveitis development (%)
Олигоартрит Oligoarthritis	50–60	<b>20–30</b>
Полиартрит с отрицательным ревматоидным фактором Polyarthritis with negative rheumatoid factor	20–30	<b>5–25</b>
Полиартрит с положительным ревматоидным фактором Polyarthritis with positive rheumatoid factor	5–10	0,5–3
Системный Systemic	10–15	0,6–4
Артрит с энтезитом Arthritis with enthesitis	1–7	11
Псориатический артрит Psoriatic arthritis	2–15	7–11
Неклассифицированные артриты Unclassified arthritis	10–15	1–11

Примечание. Олигоартрит — артрит с поражением 1–4 суставов в течение первых 6 месяцев заболевания. Полиартрит — артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев заболевания. Детальные критерии для каждой категории ЮИА представлены в национальном руководстве «Ревматология» [1].

Note. Oligoarthritis is arthritis affecting 1 to 4 joints during first 6 months of the disease. Polyarthritis is arthritis that affects 5 or more joints during first 6 months of the disease. Detailed criteria for each category of JIA are presented in the national manual 'Rheumatology' [1].

**Схема наблюдения офтальмологом ребенка с ювенильным идиопатическим артритом**  
**Scheme of observation of the child with juvenile idiopathic arthritis by an ophthalmologist**

Субтип ювенильного идиопатического артрита Subtype of juvenile idiopathic arthritis	Длительность заболевания Duration of the disease	Возраст дебюта ювенильного идиопатического артрита Age of onset of juvenile idiopathic arthritis	
		До 6 лет Before 6 years	После 6 лет After 6 years
Олигоартрит, полиартрит с отрицательным ревматоидным фактором, псориатический артрит Oligoarthritis, Polyarthritis with negative rheumatoid factor, Psoriatic arthritis	До 4 лет Up to 4 years	Каждые 2–3 месяца Every 2–3 months	Каждые 6 месяцев Every 6 months
	4–7 лет 4–7 years	Каждые 6 месяцев Every 6 months	Каждые 12 месяцев Every 12 months
	Более 7 лет More than 7 years	Каждые 12 месяцев Every 12 months	
Системный артрит, полиартрит с положительным ревматоидным фактором Systemic arthritis, Polyarthritis with positive rheumatoid factor	До 4 лет Up to 4 years	Каждые 3–6 месяцев Every 3–6 months	Каждые 12 месяцев Every 12 months
	Более 4 лет More than 4 years	Каждые 12 месяцев Every 12 months	
Артрит с энтезитом Arthritis with enthesitis	Любая Any	Каждые 6 месяцев Every 6 months	Каждые 12 месяцев Every 12 months

При проведении скрининга принимается во внимание также потенциальный характер течения увеита. Для большинства субтипов ЮИА (олигоартрит, полиартрит с отрицательным ревматоидным фактором, системный артрит, псориатический артрит с началом в дошкольном возрасте) типичен двусторонний хронический передний увеит с внешне малозаметным дебютом и обострениями воспалительного процесса. В то же время для артрита, сочетающегося с энтезитом, для псориатического артрита с началом в школьном возрасте характерен острый односторонний передний увеит, обычно ассоциированный с HLA B27 и протекающий с выраженными симптомами раздражения глаза. Схема наблюдения офтальмологом ребенка с ЮИА представлена в табл. 2.

Однако и при такой схеме скрининга возможно развитие увеита с осложнениями, однако, данные об эффективности более частых офтальмологических осмотров на сегодняшний день отсутствуют.

Следует отметить, что несмотря на многочисленные исследования и доказанную генетическую предрасположенность к развитию ЮИА и ЮИА ассоциированного увеита [10–12] в настоящее время недостаточно данных, свидетельствующих о том, что исследование каких-либо генетических или биомаркеров, за исключением выявления антинуклеарных антител, повышает эффективность прогнозирования риска развития увеита.

Неотъемлемой частью диагностики увеита является оценка активности воспалительного процесса. С этой целью используются критерии, разработанные международной группой по изучению увеитов [13]. Симптомами активного воспаления являются: «запотелость» (отек) эндоте-

лия роговицы, «свежие» (объемные, с нечеткими границами) преципитаты, клетки и экссудат во влаге передней камеры более 0+ (табл. 3, 4), гиперемия и отек радужки, экссудация в стекловидное тело более 0+ (табл. 5) [14], макулярный отек, папиллит, ретиноваскулит.

Выявление любого из вышеперечисленных симптомов свидетельствует об активности увеита и служит показанием к незамедлительному назначению или усилению терапии.

Целью лечения является достижение неактивного и затем медикаментозной и нефармакологической ремиссии увеита. Неактивным (контролируемым) считается увеит при количестве клеток во ВПК < 0,5+ и отсутствии других признаков воспаления. Медикаментозная ремиссия устанавливается при наличии неактивного увеита более 3 месяцев на фоне терапии, безмедикаментозная — более 3 месяцев после отмены всего противовоспалительного лечения [13, 15].

Таблица 3 / Table 3

**Критерии оценки клеточной реакции во влаге передней камеры [13]**  
**Criteria for assessing cellular response in the aqueous humor [13]**

Степень Grade	Количество клеток в поле зрения щелевой лампы 1 x 1 мм Number of cells in the visual field of a slit lamp 1 x 1 mm
0	< 1
0,5 +	1–5
1 +	6–15
2 +	16–25
3 +	26–50
4 +	> 50

Таблица 4 / Table 4

**Критерии оценки экссудации во влаге передней камеры [13]**  
**Criteria for assessing exudation in the aqueous humor [13]**

Степень Grade	Признаки Description
0	Отсутствует (радужка и хрусталик видны четко) Absent (iris and lens are clearly visible)
1 +	Слабая (радужка и хрусталик за легким флером) Weak (iris and lens are behind light fleur)
2 +	Умеренная (радужка и хрусталик за умеренным флером) Moderate (iris and lens are behind moderate fleur)
3 +	Выраженная (радужка и хрусталик за густым флером) Severe (iris and lens are behind thick fleur)
4 +	Интенсивная (фибрин в передней камере, детали не видны) Intense (fibrin is in the anterior chamber, details are not visible)

Индивидуальная тактика терапии определяется выраженностью воспалительного процесса в глазу, риском развития осложнений и снижением зрения. В качестве «первой линии» терапии активного увеита всегда назначается местное лечение. Основными препаратами являются глю-

Таблица 5 / Table 5

**Критерии оценки экссудации в стекловидное тело при обратной офтальмоскопии с линзой 20 диоптрий [14]**  
**Criteria for assessing exudation into the vitreous body during indirect ophthalmoscopy with a 20 diopter lens [14]**

Степень Grade	Признаки Description
0	Диск зрительного нерва, сосуды и слой нервных волокон сетчатки видны четко Optic disc, vessels and retinal nerve fiber layer are clearly visible
Следы Trace	Минимальная нечеткость визуализации границ диска зрительного нерва, рефлексы слоя нервных волокон сетчатки не просматриваются Minimal blurriness of visualization of optic disc borders, reflexes of retinal nerve fiber layer are not visible
1 +	Диск зрительного нерва и сосуды сетчатки за легким флером Optic disc and retinal vessels are behind light fleur
2 +	Диск зрительного нерва и сосуды сетчатки видны за флером Optic disc and retinal vessels are visible behind fleur
3 +	Диск зрительного нерва просматривается, однако границы за флером Optic disc is visible, but borders are behind fleur
4 +	Диск зрительного нерва не просматривается Optic disc is not visible

кортикостероиды. На начальном этапе проводятся их частые инстилляции в соответствии с выраженностью воспалительного процесса: при количестве клеток в ВПК 0,5+ — 4 раза в день, при количестве 1+ — 6–8 раз в день. Если количество клеток в ВПК составляет  $\geq 2+$ , инстилляцией проводят ежедневно. При проведении периокулярных инъекций кратность инстилляций может быть уменьшена до 6–8 раз в день.

Сразу после выявления тяжелого увеита, симптомами которого являются клетки во ВПК 2+ и более, фибринозный экссудат, гипопион, синехиообразование, макулярный отек или папиллит, или при менее выраженном воспалении и отсутствии динамики на фоне инстилляций в течение 2–4 недель показаны периокулярные инъекции глюкокортикостероидов. При доминировании воспалительных изменений со стороны переднего отрезка глаза инъекции выполняют субконъюнктивально, а в случаях выраженной экссудации в стекловидное тело, макулярного отека и/или папиллита — парабульбарно или субтеноново.

Местные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) малоэффективны и не должны применяться изолированно для лечения активного увеита, но могут быть использованы в комбинации с кортикостероидами для уменьшения «стероидной нагрузки» или при выраженном болевом синдроме. Местное или системное назначение антибиотиков при ЮИА ассоциированных увеитах, как и при других неинфекционных увеитах не показано.

Лечение необходимо проводить до достижения неактивного увеита с постепенной (1 капля в 2–4 недели) отменой глюкокортикостероидов под контролем активности воспаления. При легком течении для купирования увеита часто достаточно только местной терапии.

При первичном выявлении или рецидиве увеита на фоне стабильного системного лечения рекомендуется назначение или увеличение местных глюкокортикостероидов вместо немедленной замены или усиления системной терапии.

Системная терапия ЮИА ассоциированных увеитов должна назначаться и корректироваться в тесном контакте ревматологами и офтальмологами в связи с различной эффективностью ряда базисных препаратов, например, этанерцепта, в отношении увеита и суставного синдрома. При доминировании активности и тяжести увеита решение о назначении и коррекции системной терапии принимает офтальмолог.

Показаниями для назначения или усиления системной терапии являются:

- невозможность достижения неактивного увеита на фоне местного лечения в течение 3 месяцев;
- сразу при выявлении тяжелого увеита;

- возникновение осложнений местного применения глюкокортикоидов;
- необходимость для поддержания неактивного увеита инстилляций глюкокортикоидов более 1–2 капли в день; инстилляции глюкокортикоидов в дозировке 1–2 капли в день относительно безопасны в плане развития таких осложнений как глаукома и катаракта [16], и при регулярном офтальмологическом наблюдении могут применяться длительно;
- активация воспаления при отмене глюкокортикоидов.

Следует отметить данные о более частом достижении стойкой ремиссии увеита и уменьшении частоты осложнений при раннем назначении иммуносупрессивной терапии [17–21], а также о ее профилактическом действии в отношении развития увеита у пациентов с ЮИА [22–24].

Отношение к системному применению глюкокортикоидов у детей с увеитами, в том числе ЮИА ассоциированными, должно быть крайне осторожным в связи с большим, чем у взрослых риском нежелательных явлений. Возможно их кратковременное назначение (в дозе 1 мг/кг в сутки по преднизолону не более 4–8 недель) для быстрого купирования тяжелого увеита с постепенной отменой, при невозможности полной отмены — применением в малой дозе, не превышающей 0,1 мг/кг в сутки.

Эффективность системных НПВП в лечении увеита ниже, чем местных глюкокортикоидов, их назначение возможно при болевом синдроме.

Основой системного лечения ЮИА ассоциированных увеитов, как и других неинфекционных увеитов, являются иммуносупрессивные препараты. При ЮИА ассоциированных увеитах препаратом первого выбора является метотрексат в связи с его доказанной эффективностью в отношении воспалительного процесса в глазу, а также потому, что метотрексат — наиболее эффективный «традиционный» иммуносупрессивный препарат для лечения ЮИА. Метотрексат назначают в дозе 10–15 мг/м<sup>2</sup> (максимум 25 мг/м<sup>2</sup>) площади тела (площадь тела =  $(4m+7) / (m+90)$ , где  $m$  — масса тела ребенка) 1 раз в неделю. В связи с различной биодоступностью препарата при приеме внутрь, предпочтительно его подкожное введение, однако, достоверные данные о различной эффективности этих способов применения отсутствуют. В связи с нарушением метотрексатом метаболизма фолиевой кислоты ее назначают внутрь в дозе 1 мг ежедневно кроме дня приема или 5 мг через 24 часа после приема метотрексата.

Альтернативными небиологическими препаратами для лечения увеита являются азатиоприн (внутри 2–3 мг/кг в сутки в 2 приема), лефлуномид (внутри у пациентов с весом менее 40 кг — 10 мг,

более 40 кг — 20 мг 1 раз в день), микофенолата мофетил (внутри 1200 мг/м<sup>2</sup> в сутки в 2 приема, максимум 2000 мг) и циклоспорин А (внутри 3–5 мг/кг в сутки в 2 приема). Поскольку назначение иммуносупрессивных препаратов за исключением циклоспорина осуществляется off-label, оно должно быть одобрено врачебной комиссией.

Необходимо отметить, что эффективность глазных капель, содержащих циклоспорин, для лечения увеита не доказана.

В отличие от глюкокортикоидов эффект иммуносупрессивной терапии развивается более медленно и оценивается через 1–2 месяца.

Доказательств предпочтительного применения определенного небиологического препарата или их комбинации в настоящее время нет, поэтому при неэффективности метотрексата или одного из альтернативных препаратов обычно переходят к следующей ступени лечения — назначению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). ГИБП показаны при невозможности достижения неактивного увеита на фоне традиционной иммуносупрессивной терапии в течение 3–4 месяцев. Следует отметить, что при тяжелом рефрактерном к терапии увеите ГИБП могут быть назначены и раньше.

В настоящее время наиболее эффективными являются препараты моноклональных антител к фактору некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). Из них наибольшая эффективность и безопасность, в том числе по данным рандомизированных исследований [25, 26], установлена у адалимумаба — препарата моноклональных антител к ФНО- $\alpha$ , идентичных IgG1 человека.

Адалимумаб — единственный ГИБП, зарегистрированный для лечения неинфекционных увеитов: хронических передних у детей (в возрасте от 2 лет), периферических, задних и панувеитов у взрослых. Препарат назначается подкожно каждые 2 недели в дозе 24 мг/м<sup>2</sup> обычно не более 40 мг. При недостаточной эффективности для лечения увеита стандартной дозы препарата показано его еженедельное введение или увеличение дозы в 2 раза [27].

ГИБП второго выбора является инфликсимаб, представляющий собой химерные (мыши / человека) антитела к ФНО- $\alpha$ . Недостатком инфликсимаба являются частые инфузионные реакции, а также более частое, чем при других ГИБП развитие вторичной резистентности, что обусловлено химерной структурой препарата. Стандартная схема введения: внутривенно 5–10 мг/кг 0, 2-я, 6-я недели, затем — каждые 8 недель. Как и в отношении адалимумаба при недостаточной эффективности целесообразно увеличение дозы (до 20 мг/кг) и/или частоты введения (каждые 2–4 недели) инфликсимаба [28].

Другим альтернативным препаратом 2-го выбора является голимумаб — препарат антител к ФНО- $\alpha$ , идентичных IgG1 человека. Стандартный режим дозирования: подкожно 50 мг 1 раз в 4 недели у пациентов с весом  $\geq 40$  кг, 30 мг/м<sup>2</sup> — с весом  $< 40$  кг. Голимумаб относительно недавно появился в клинической практике и продемонстрировал эффект у ряда пациентов с неэффективностью или вторичной резистентностью к другим ингибиторам ФНО- $\alpha$  [7, 8].

Таким образом, при недостаточной эффективности одного из ингибиторов ФНО в стандартной для ЮИА дозе, показано повышение дозы и/или частоты его приема. Данные о целесообразности использования ингибиторов ФНО в дозе выше стандартной на первоначальном этапе лечения на сегодняшний день отсутствуют. В случае неэффективности или непереносимости первого ингибитора ФНО в дозе и при частоте приема выше стандартной, рекомендуется переход на другой ингибитор ФНО.

В отличие от препаратов моноклональных антител — этанерцепт — препарат растворимых рецепторов к ФНО- $\alpha$ , успешно используемый для лечения ЮИА, малоэффективен в отношении ассоциированного увеита. Кроме того, на фоне терапии этанерцептом чаще, чем при других ГИБП наблюдается манифестация воспалительного процесса в глазу.

Причины различной эффективности ингибиторов ФНО в отношении увеита изучаются. Очевидно, они многообразны, включая отличия их молекулярной структуры, механизмов действия, периода полужизни, схем введения, доз, концентраций и иммуногенности.

При отсутствии эффекта от применения метотрексата и двух ингибиторов ФНО в дозе и при частоте приема выше стандартной применяются альтернативные биологические препараты. Такими препаратами являются: тоцилизумаб — препарат гуманизированных моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 (внутривенно 8 мг/кг каждые 4 недели), абатацепт — блокатор ко-стимулирующего сигнала активации Т-лимфоцитов, экспрессиру-

ющих CD28 (внутривенно 10 мг/кг каждые 4 недели), или ритуксимаб — препарат химерных моноклональных антител, связывающихся с трансмембранным антигеном CD20 на В-лимфоцитах (внутривенно 375 мг/м<sup>2</sup>, максимально 1 грамм, 0, 2-я неделя, затем каждые 6 месяцев). Однако доказательства предпочтения применения определенного из вышеперечисленных препаратов в настоящее время отсутствуют.

Следует подчеркнуть необходимость мониторинга возможных нежелательных явлений местной и системной терапии. Пациентам, получающим системную иммуносупрессивную терапию, помимо клинической оценки, показано проведение общего и биохимического анализа крови 1 раз в 3 месяца, на фоне лечения ГИБП показано 1 раз в год обследование на туберкулез.

При достижении неактивного увеита встает вопрос об алгоритме снижения дозы и отмены препаратов. У пациентов, находящихся на системной терапии и инстилляциях глюкокортикоидов, рекомендуется сначала снижать дозу и отменять инстилляции (под контролем активности воспаления!), а затем системную терапию.

У пациентов на системной терапии без местных глюкокортикоидов снижение дозы препаратов начинают не ранее, чем через 2 года после достижения ремиссии увеита (табл. 6). При этом должны учитываться и другие проявления ЮИА, в том числе активность артрита.

Мониторинг детей с неактивным увеитом, находящихся на стабильном медикаментозном лечении, осуществляют каждые 3 месяца. При снижении дозы или отмене местных глюкокортикоидов рекомендуется проводить офтальмологический осмотр не позднее 1 месяца после каждого изменения кратности инстилляций, а при уменьшении или отмене системной терапии — в пределах 2 месяцев после изменения лечения (табл. 7).

После отмены системной терапии мониторинг следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца в течение как минимум 3 лет, так как в этот период наблюдается большинство случаев рецидива увеита [29, 30].

Таблица 6 / Table 6

Снижение дозы препаратов у пациентов с неактивным увеитом  
Dosage reduction in patients with inactive uveitis

Проводимое лечение Treatment	Изменения в терапии Changes in therapy
Системная терапия и инстилляции глюкокортикоидов Systemic therapy and instillation of glucocorticoids	Сначала снижать дозу и отменять местные глюкокортикоиды, а затем системную терапию Reduction in the dose of local glucocorticoids, followed by reduction in systemic therapy
Системная терапия без местных глюкокортикоидов Systemic therapy without local glucocorticoids	Начинать снижение дозы препаратов не ранее, чем через 2 года после достижения ремиссии заболевания Starting dose reduction not earlier than 2 years after achieving disease remission

**Мониторинг пациентов с неактивным увеитом**  
**Monitoring of patients with inactive uveitis**

Изменения в терапии Changes in therapy	Частота осмотров Frequency of examinations
Стабильное лечение Stable treatment	Каждые 3 месяца Every 3 months
Снижение дозы / отмена местных глюкокортикоидов Dose reduction / withdrawal of local glucocorticoids	Не позднее 1 месяца после каждого изменения кратности инстилляций Not later than 1 month after each change in the frequency of instillations
Уменьшение / отмена системной терапии Reducing / canceling systemic therapy	Не позднее 2 месяцев после каждого изменения лечения Not later than 2 months after each change in the therapy
После отмены системной терапии After canceling systemic therapy	Не реже 1 раза в 3 месяца в течение минимум 3 лет At least once every 3 months for at least 3 years

Важным направлением является санитарно-просветительная работа. Пациенты с ЮИА и их семьи должны быть информированы о риске развития увеита и сроках офтальмологического скрининга. Родителей пациентов с энтезитассоциированным артритом рекомендуется ознакомить с симптомами острого переднего увеита, а родителей детей с риском развития малосимптомного увеита предупредить о необходимости обращать внимание на минимальное покраснение, жалобы на боль в глазу, изменение формы зрачка с целью своевременного выявления, начала лечения и уменьшения вероятности развития осложнений увеита. Следует подчеркивать важность проведения назначенного лечения в полном объеме и посещения офтальмолога в рекомендованные сроки. Родители также должны быть информированы о потенциальных нежелательных явлениях местной и системной терапии и необходимости сообщать лечащему врачу при их возникновении.

Безусловно, для достижения оптимального результата диагностики и лечения ЮИА ассоциированного необходимо тесное сотрудничество ревматологов и офтальмологов.

Таким образом, увеит является наиболее частым внесуставным проявлением ЮИА и при отсутствии своевременной диагностики или лечения может привести к тяжелым осложнениям и потере зрения.

Каждый ребенок с диагностированным или с подозрением на ЮИА должен быть осмотрен офтальмологом с последующим наблюдением в зависимости от выявления или индивидуальных факторов риска развития увеита. При выявлении увеита необходима точная оценка активности и распространенности воспалительного процесса.

Алгоритм лечения увеита предполагает использование в качестве стартовой терапии местных глюкокортикоидов и назначение в тяжелых

и рефрактерных случаях небиологических (в первую очередь метотрексата) и затем биологических (в первую очередь моноклональных антител — ингибиторов фактора некроза опухоли альфа) иммуносупрессивных препаратов.

Тактика терапии и мониторинга увеита должна быть индивидуализирована с учетом выраженности и течения воспалительного процесса в глазу, ответа на лечение, наличия и риска развития осложнений увеита и проводимой терапии, особенностей соматического статуса пациента.

Для улучшения диагностики и лечения ЮИА ассоциированных увеитов необходимы дальнейшая разработка новых методов и проведение исследований с высоким уровнем доказательности.

### Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Никишина И.П. Ювенильный артрит. В кн.: *Ревматология: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
2. Cassidy J., Kivlin J., Lindsley C., Nocton J.; Section on Rheumatology, Section on Ophthalmology. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006;117(5):1843-5. Doi: 10.1542/peds.2006-0421.
3. Heiligenhaus A., Niewerth M., Ganser G., Heinz C., Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(6):1015-9. Doi: 10.1093/rheumatology/kem053.
4. Heiligenhaus A., Michels H., Schumacher C., Kopp I., Neudorf U., Niehues T. et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol. Int.* 2012; 32(5):1121-33. Doi: 10.1007/s00296-011-2126-1.
5. Bou R., Adán A., Borrás F., Bravo B., Calvo I., De Inocencio J. et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary

- ary panel consensus. *Rheumatol. Int.* 2015;35(5):777-85. Doi: 10.1007/s00296-015-3231-3.
6. Катаргина Л.А., Бржеский В.В., Гусева М.Р., Денисова Е.В., Дроздова Е.А., Жукова О.В. Диагностика и лечение увеитов, ассоциированных с ювенильным идиопатическим артритом. Федеральные клинические рекомендации. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2016;11(2):102-11. Doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-2-102-111.
  7. Constantin T., Foeldvari I., Anton J., de Boer J., Czitrom-Guillaume S., Edelsten C. et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77(8):1107-17. Doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213131.
  8. Heiligenhaus A., Minden K., Tappeiner C., Baus H., Bertram B., Deuter C. et al. Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019;49(1):43-55. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.004.
  9. Angeles-Han S.T., Ringold S., Beukelman T., Lovell D., Cuello C.A., Becker M.L. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):864-77. Doi: 10.1002/art.40885.
  10. Angeles-Han S.T., McCracken C., Yeh S., Jang S.R., Jenkins K., Cope S. et al. HLA associations in a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis with and without uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015;56(10):6043-8. Doi: 10.1167/iovs.15-17168.
  11. Haas J.P., Truckenbrodt H., Paul C., Hoza J., Scholz S., Albert E.D. Subtypes of HLA-DRB1\*03, \*08, \*11, \*12, \*13 and \*14 in early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis (EOPA) with and without iridocyclitis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1994;12(Suppl 10):S7-14.
  12. Zeggini E., Packham J., Donn R., Wordsworth P., Hall A., Thomson W. et al. Association of HLA-DRB1\*13 with susceptibility to uveitis in juvenile idiopathic arthritis in two independent data sets. *Rheumatology.* 2006;45:972-4. Doi: 10.1093/rheumatology/ke049.
  13. Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T.; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol.* 2005;140(3):509-16. Doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057.
  14. Nussenblatt R.B., Palestine A.G., Chan C.C., Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology.* 1985;92(4):467-71. Doi: 10.1016/s0161-6420(85)34001-0.
  15. Foeldvari I., Klotsche J., Simonini G., Edelsten C., Angeles-Han S.T., Bangsgaard R. et al. Proposal for a definition for rheumatoid to treatment, inactive disease and damage for JIA associated uveitis based on the validation of a uveitis related JIA outcome measures from the Multinational Interdisciplinary Working Group for Uveitis in Childhood (MIWGUC). *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2019;17(1):66. Doi: 10.1186/s12969-019-0345-2.
  16. Thorne J.E., Woreta F.A., Dunn J.P., Jabs D.A. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology.* 2010;117(7):1436-41. Doi: 10.1016/j.ophtha.2009.12.003.
  17. Paroli M.P., Speranza S., Marino M., Pirraglia M.P., Pivetti-Pezzi P. Prognosis of juvenile rheumatoid arthritis associated uveitis. *Eur. J. Ophthalmol.* 2003;13(7):616-21. Doi: 10.1177/112067210301300704.
  18. Yu E.N., Meniconi M.E., Tufail F., Baltatzis S., Foster C.S. Outcomes of treatment with immunomodulatory therapy in patients with corticosteroid-resistant juvenile idiopathic arthritis-associated chronic iridocyclitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2005;13(5):353-60. Doi: 10.1080/092739405090951061.
  19. Sijssens K.M., Rothova A., Van De Vijver D.A., Stilma J.S., De Boer J. H. Risk factors for the development of cataract requiring surgery in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am. J. Ophthalmol.* 2007;144(4):574-9. Doi: 10.1016/j.ajo.2007.06.030.
  20. Saboo U.S., Metzinger J.L., Radwan A., Arcinue C., Parikh R., Mohamed A. et al. Risk factors associated with the relapse of uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis: a preliminary report. *J. AAPOS.* 2013;17(5):460-4. Doi: 10.1016/j.jaapos.2013.06.004.
  21. Kotaniemi K., Sihto-Kauppi K., Salomaa P., Säilä H., Ristolainen L., Kauppi M. The frequency and outcome of uveitis in patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis in two 4-year cohorts from 1990-1993 and 2000-2003. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2014;32(1):143-7.
  22. Tappeiner C., Klotsche J., Schenck S., Niewerth M., Minden K., Heiligenhaus A. Temporal change in prevalence and complications of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: data from a cross-sectional analysis of a prospective nationwide study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015;33(6):936-44.
  23. Kostik M.M., Gaidar E.V., Hynnes A.Y., Dubko M.F., Masalova V.V., Snegireva L.S. et al. Methotrexate treatment may prevent uveitis onset in patients with juvenile idiopathic arthritis: experiences and subgroup analysis in a cohort with frequent methotrexate use. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016;34(4):714-8.
  24. Tappeiner C., Schenck S., Niewerth M., Heiligenhaus A., Minden K., Klotsche J. Impact of anti-inflammatory treatment on the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: longitudinal analysis from a nationwide pediatric rheumatology database. *Arthritis Care Res.* 2016;68(1):46-54. Doi: 10.1002/acr.22649.
  25. Ramanan A.V., Dick A.D., Jones A.P., McKay A., Williamson P.R., Compeyrot-Lacassagne S. et al. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(17):1637-46. Doi: 10.1056/NEJMoa1614160.
  26. Quartier P., Baptiste A., Despert V., Allain-Launay E., Koné-Paut I., Belot A. et al. ADJUVITE Study Group. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77(7):1003-11. Doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212089.
  27. Correll C.K., Bullock D.R., Cafferty R.M., Vehe R.K. Safety of weekly adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis and pediatric chronic uveitis. *Clin. Rheumatol.* 2018; 37(2):549-53. Doi: 10.1007/s10067-017-3890-4.
  28. Kahn P., Weiss M., Imundo L.F., Levy D.M. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology.* 2006;113(5):860-4. Doi: 10.1016/j.ophtha.2006.01.005.
  29. Kalinina Ayuso V., van de Winkel E.L., Rothova A., de Boer J.H. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am. J. Ophthalmol.* 2011;151(2):217-22. Doi: 10.1016/j.ajo.2010.08.021.
  30. Shakoor A., Esterberg E., Acharya N.R. Recurrence of uveitis after discontinuation of infliximab. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2014;22(2):96-101. Doi: 10.3109/09273948.2013.812222.

## REFERENCES

1. Nikishina IP. Juvenile arthritis. In: *Rheumatology: National guidelines.* [Ревматология: Национальные рекомендации]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)
2. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J; Section on Rheumatology, Section on Ophthalmology. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 2006;117(5):1843-5. Doi: 10.1542/peds.2006-0421.
3. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(6):1015-9. Doi: 10.1093/rheumatology/kem053.

4. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol. Int.* 2012;32(5):1121-33. Doi: 10.1007/s00296-011-2126-1.
5. Bou R, Adán A, Borrás F, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol. Int.* 2015;35(5):777-85. Doi: 10.1007/s00296-015-3231-3.
6. Katargina LA, Brzheskiy VV, Guseva MR, et al. The federal clinical guidelines on "The diagnostics and treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis". *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2016;11(2):102-11. (in Russian) Doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-2-102-111.
7. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77(8):1107-17. Doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213131.
8. Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C, et al. Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019;49(1):43-55. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.004.
9. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):864-77. Doi: 10.1002/art.40885.
10. Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S, et al. HLA associations in a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis with and without uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015;56(10):6043-8. Doi: 10.1167/iovs.15-17168.
11. Haas JP, Truckenbrodt H, Paul C, et al. Subtypes of HLA-DRB1\*03, \*08, \*11, \*12, \*13 and \*14 in early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis (EOPA) with and without iridocyclitis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1994;12(Suppl 10):S7-14.
12. Zeggini E, Packham J, Donn R, et al. Association of HLA-DRB1\*13 with susceptibility to uveitis in juvenile idiopathic arthritis in two independent data sets. *Rheumatology.* 2006;45:972-4. Doi: 10.1093/rheumatology/kei049.
13. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT.; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol.* 2005;140(3):509-16. Doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057.
14. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology.* 1985;92(4):467-71. Doi: 10.1016/s0161-6420(85)34001-0.
15. Foeldvari I, Klotsche J, Simonini G, et al. Proposal for a definition for response to treatment, inactive disease and damage for JIA associated uveitis based on the validation of a uveitis related JIA outcome measures from the Multinational Interdisciplinary Working Group for Uveitis in Childhood (MIWGUC). *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2019;17(1):66. Doi: 10.1186/s12969-019-0345-2.
16. Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology.* 2010;117(7):1436-41. Doi: 10.1016/j.ophtha.2009.12.003.
17. Paroli MP, Speranza S, Marino M, et al. Prognosis of juvenile rheumatoid arthritis associated uveitis. *Eur. J. Ophthalmol.* 2003;13(7):616-21. Doi: 10.1177/112067210301300704.
18. Yu EN, Meniconi ME, Tufail F, et al. Outcomes of treatment with immunomodulatory therapy in patients with corticosteroid-resistant juvenile idiopathic arthritis-associated chronic iridocyclitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2005;13(5):353-60. Doi: 10.1080/09273940590951061.
19. Sijssens KM, Rothova A, Van De Vijver DA, et al. Risk factors for the development of cataract requiring surgery in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am. J. Ophthalmol.* 2007;144(4):574-9. Doi: 10.1016/j.ajo.2007.06.030.
20. Saboo US, Metzinger JL, Radwan A, et al. Risk factors associated with the relapse of uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis: a preliminary report. *J. AAPOS.* 2013;17(5):460-4. Doi: 10.1016/j.jaaapos.2013.06.004.
21. Kotaniemi K, Sihto-Kauppi K, Salomaa P, et al. The frequency and outcome of uveitis in patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis in two 4-year cohorts from 1990-1993 and 2000-2003. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2014;32(1):143-7.
22. Tappeiner C, Klotsche J, Schenck S, et al. Temporal change in prevalence and complications of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: data from a cross-sectional analysis of a prospective nationwide study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015;33(6):936-44.
23. Kostik MM, Gaidar EV, Hynnes AY, et al. Methotrexate treatment may prevent uveitis onset in patients with juvenile idiopathic arthritis: experiences and subgroup analysis in a cohort with frequent methotrexate use. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016;34(4):714-8.
24. Tappeiner C, Schenck S, Niewerth M, et al. Impact of antiinflammatory treatment on the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: longitudinal analysis from a nationwide pediatric rheumatology database. *Arthritis Care Res.* 2016;68(1):46-54. Doi: 10.1002/acr.22649.
25. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(17):1637-46. Doi: 10.1056/NEJMoa1614160.
26. Quartier P, Baptiste A, Despert V, et al. ADJUVITE Study Group. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77(7):1003-11. Doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212089.
27. Correll CK, Bullock DR, Cafferty RM, Vehe RK. Safety of weekly adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis and pediatric chronic uveitis. *Clin. Rheumatol.* 2018;37(2):549-53. Doi: 10.1007/s10067-017-3890-4.
28. Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology.* 2006;113(5):860-4. Doi: 10.1016/j.ophtha.2006.01.005.
29. Kalinina Ayuso V, van de Winkel EL, Rothova A, de Boer JH. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am. J. Ophthalmol.* 2011;151(2):217-22. Doi: 10.1016/j.ajo.2010.08.021.
30. Shakoor A, Esterberg E, Acharya NR. Recurrence of uveitis after discontinuation of infliximab. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2014;22(2):96-101. Doi: 10.3109/09273948.2013.812222.

Поступила 18.03.2020  
Принята в печать 21.03.2020

#### Информация об авторах:

**Денисова Екатерина Валерьевна (Ekaterina V. Denisova, MD, PhD)** канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3735-6249>

**Никишина Ирина Петровна (Irina P. Nikitina, MD, PhD)** канд. мед. наук, заведующая лабораторией ревматических заболеваний детского возраста, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

**Храброва Мария Алексеевна (Maria A. Khrabrova, MD)**, клинический аспирант отдела патологии глаз у детей ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России.