

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj641614>

# Оценка активности и тяжести увеитов у детей на основании комплексного биохимического обследования

Л.А. Катаргина, Н.Б. Чеснокова, Е.В. Денисова, М.А. Храброва, О.В. Безнос

НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Цель.** Изучение роли протеолитических ферментов и их ингибиторов в течении эндогенных увеитов у детей, разработка новых диагностических критериев.

**Материал и методы.** Обследовано 76 детей в возрасте от 3 до 17 лет, 135 глаз с увеитом. Всем детям проводилось стандартное офтальмологическое обследование, по показаниям — оптическая когерентная томография (ОКТ) заднего отрезка глаза. Оценка локализации, течения и активности увеитов осуществлялась в соответствии с критериями, разработанными международной группой по изучению увеитов. Всем пациентам проводили биохимическое исследование слёзной жидкости, сыворотки крови и при проведении оперативного лечения — влаги передней камеры. Определяли активность альфа-2-макроглобулина ( $\alpha 2$ -МГ), содержание матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ТИМП-1), урокиназного активатора плазминогена (УПА) и плазминогена (ПГ). Активность  $\alpha 2$ -МГ исследовали ферментативным методом с применением специфического субстрата N-бензоил-DL-аргинин-*p*-нитроанилид (БАПНА). Концентрацию ММП-9, ТИМП-1, УПА и ПГ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). В динамике было обследовано 64 ребёнка (84,2%). Исследовано 1143 пробы слёзной жидкости, 283 пробы сыворотки крови, 79 проб влаги передней камеры.

**Результаты.** Установлено, что активный увеит сопровождается активацией протеолитических ферментов и их ингибиторов, что проявляется увеличением содержания УПА в слёзной жидкости, а также УПА, ММП-9 и ТИМП-1 во влаге передней камеры. При активном увеите содержание УПА в слёзной жидкости превышает 80,7 пг/мл, при вялотекущем/субактивном колеблется в диапазоне 46,6–80,6 пг/мл, при неактивном/ремиссии — равно или менее 46,5 пг/мл, что является одним из объективных критериев определения активности увеита. У пациентов с панувеитами выявлено более высокое содержание ММП-9, ПГ и активность  $\alpha 2$ -МГ в слёзной жидкости, чем у детей с передними и периферическими увеитами.

**Заключение.** Получены новые данные о роли системы протеолиза в патогенезе эндогенных увеитов у детей. Разработаны новые критерии оценки активности и тяжести увеита, основанные на определении протеолитических ферментов и их ингибиторов в слёзной жидкости. Полученные результаты могут быть использованы для разработки таргетной терапии.

**Ключевые слова:** эндогенные увеиты; дети; альфа-2-макроглобулин; матриксная металлопротеиназа-9; тканевой ингибитор металлопротеиназ-1; урокиназный активатор плазминогена; плазминоген; биохимические исследования.

## Как цитировать:

Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Денисова Е.В., Храброва М.А., Безнос О.В. Оценка активности и тяжести увеитов у детей на основании комплексного биохимического обследования // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2024. Т. 19. № 4. С. 201–210. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj641614>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj641614>

# Evaluation of activity and severity of uveitis in children based on comprehensive biochemistry analysis

Ludmila A. Katargina, Natalya B. Chesnokova, Ekaterina V. Denisova, Mariia A. Khrabrova, Olga V. Beznos

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**AIM:** To investigate the role of proteolytic enzymes and their inhibitors in endogenous uveitis in children and develop new diagnostic criteria.

**MATERIAL AND METHODS:** A total of 76 children (135 eyes) aged 3 to 17 years with uveitis were examined. All children underwent standard ophthalmological examination, posterior segment optical coherence tomography (OCT) was performed if required. Location, course, and activity of uveitis were assessed as per criteria developed by the International Uveitis Study Group. All patients underwent tear and serum biochemistry analysis, aqueous humor was tested if surgical treatment was required. Alpha-2-macroglobulin ( $\alpha$ 2-MG), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1), urokinase-type plasminogen activator (uPA), and plasminogen (PG) levels were determined. Concentrations of  $\alpha$ 2-MG were measured by an enzymatic method using a specific substrate N $\alpha$ -benzoyl-DL-arginine 4-nitroanilide (DL-BAPNA). MMP-9, TIMP-1, uPA, and PG levels were determined using an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). A total of 64 children (84.2%) were followed-up. The analysis included 1143 tear, 283 serum, and 79 aqueous humor samples.

**RESULTS:** Active uveitis was found to be associated with activation of proteolytic enzymes and their inhibitors resulting in increased tear uPA levels, as well as increased uPA, MMP-9, and TIMP-1 levels in aqueous humor. Tear uPA level exceeds 80.7 pg/mL in active uveitis, ranges from 46.6 to 80.6 pg/mL in moderate/subactive disease, is less than or equal to 46.5 pg/mL in inactive phase/remission; it is one of the objective criteria to determine uveitis activity. In patients with panuveitis, tear MMP-9, PG, and  $\alpha$ 2-MG levels were higher compared to the children with anterior and peripheral uveitis.

**CONCLUSION:** New data on the role of the proteolysis system in the pathogenesis of endogenous uveitis in children have been obtained. New criteria for assessing uveitis activity and severity have been established based on proteolytic enzymes and their inhibitors levels in tear fluid. The obtained results can be used to develop targeted therapy.

**Keywords:** endogenous uveitis; children; alpha-2-macroglobulin; matrix metalloproteinase-9; tissue inhibitor of metalloproteinases 1; urokinase-type plasminogen activator; plasminogen; biochemical analysis.

## To cite this article:

Katargina LA, Chesnokova NB, Denisova EV, Khrabrova MA, Beznos OV. Evaluation of activity and severity of uveitis in children based on comprehensive biochemistry analysis. *Russian pediatric ophthalmology*. 2024;19(4):201–210. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj641614>

Received: 05.10.2024

Accepted: 20.10.2024

Published: 30.12.2024

## ВВЕДЕНИЕ

Эндогенные увеиты являются актуальной медико-социальной проблемой детской офтальмологии, что обусловлено склонностью к генерализации, хроническому персистирующему течению и быстрому развитию широкого круга осложнений [1–7].

Распространённость увеитов у детей составляет 28–106 на 100 000 детского населения, что составляет в Российской Федерации в среднем 21 000 детей [8–11].

В настоящее время критерии оценки активности воспаления во многом субъективны, а применение объективных инструментальных методов диагностики нередко ограничено, в частности, в связи развитием осложнений, препятствующим визуализации заднего отрезка глаза, что затрудняет диагностику и выбор лечебной тактики.

Несмотря на применение современной комплексной терапии, слепота вследствие увеитов и их осложнений наблюдается у 2–15% пациентов [2, 5, 10]. Таким образом, необходим дальнейший поиск путей решения проблемы диагностики и лечения увеитов.

Установлено, что в патогенезе воспалительного процесса важную роль играет система протеолиза [12–16], однако, роль протеолитических ферментов и их ингибиторов при увеитах практически не изучена [17–23].

**Цель.** Изучение роли протеолитических ферментов и их ингибиторов в течении эндогенных увеитов у детей, разработка новых диагностических критериев.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 2021 по 2022 гг. нами проведено обследование и лечение 76 пациентов с увеитом (41 девочка, 35 мальчиков, 135 глаз с увеитом) в возрасте от 3 до 17 лет (в среднем  $10,4 \pm 3,4$  лет).

Оценка локализации, течения и активности увеитов проводилась в соответствии с критериями, разработанными международной группой по изучению увеитов [24]. Передний увеит диагностирован у 29 пациентов, периферический — у 31, панuveит — у 16. У 59 пациентов воспалительный процесс был двусторонним, у 17 — односторонним. Увеит был ассоциирован с ювенильным идиопатическим артритом у 17 детей, с HLA-B27 — у трёх, герпесвирусная этиология определена у трёх, увеит был ассоциирован с болезнью Фогта-Коянаги-Харада у одного ребенка, у 52 детей носил идиопатический характер.

На момент включения в исследование все пациенты получали местную противовоспалительную терапию, 35 пациентов (46%) — системное иммуносупрессивное лечение. В ходе работы проведён анализ 56 операций, в том числе по поводу осложнённой катаракты — 28, глаукомы — 22, фиброза стекловидного тела — 6.

Пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, рефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия), по показаниям — оптическую когерентную томографию (ОКТ) заднего отрезка глаза (Nidek RS-3000, Heidelberg Engineering Spectralis OCT).

У всех пациентов проводили биохимическое исследование слёзной жидкости, сыворотки крови, а при проведении оперативного лечения — влаги передней камеры. В динамике было обследовано 64 ребёнка (84,2%) через 1, 3, 6 и 12 месяцев. Исследовано 1143 пробы слёзной жидкости, 283 пробы сыворотки крови, 79 проб влаги передней камеры (табл. 1).

Группу сравнения составили: 10 детей по исследованию слёзной жидкости, 9 детей — по сыворотке крови, 5 детей — по влаге передней камеры. Критериями включения в группу по исследованию слёзной жидкости и сыворотки крови явились соматически здоровые дети старше 3 лет без патологии глаз или со слабой степенью

**Таблица 1.** Количество исследованных проб в биологических жидкостях детей с увеитами

**Table 1.** Number of tested biological samples in children with uveitis

Фермент/ингибитор Enzyme/inhibitor	Слёзная жидкость Tear fluid	Влага передней камеры Anterior chamber aqueous humor	Сыворотка крови Blood serum
Альфа-2-макроглобулин Alpha-2-macroglobulin	336	39	154
Матриксная металлопротеиназа-9 Matrix metalloproteinase-9	312	20	48
Тканевый ингибитор металлопротеиназ – 1 Tissue inhibitor of metalloproteinases 1	192	7	25
Урокиназный активатор плазминогена Urokinase-type plasminogen activator	206	10	22
Плазминоген Plasminogen	97	7	34
Всего Total	1143	79	283

миопии. В группу сравнения влаги передней камеры входили соматически здоровые дети старше 3 лет с врожденной катарактой.

Слезную жидкость забирали из обоих глаз с помощью полосок стерильной фильтровальной бумаги шириной 5 мм, которые закладывали за нижнее веко на 5 минут. Минимум за 8 часов до взятия слезы пациентам были отменены инстилляции медикаментов. Для определения активности и содержания ферментов в сыворотке крови использовали кровь, взятую для биохимического анализа, входящего в стандарт обследования. Забор влаги передней камеры (0,1 мл) производили в условиях операционной под наркозом перед началом операции с помощью шприца 2,0 мл и иглы 31G.

Исследовали активность  $\alpha 2$ -МГ, содержание ММП-9, ТИМП-1, УПА и ПГ. Определение активности  $\alpha 2$ -МГ осуществляли ферментативным методом. Метод основан на том, что комплекс  $\alpha 2$ -МГ с трипсином сохраняет протеолитическую активность по отношению к низкомолекулярным субстратам, и на эту активность не влияет ингибитор трипсина из бобов сои. В качестве такого субстрата был использован N-бензоил-DL-аргинин-p-нитроанилид (БАПНА). Определение оптической плотности образцов проводили на многофункциональном фотометре для микропланшет Synergy MX (BioTek, США). Активность рассчитывали с помощью калибровочной кривой, отражающей зависимость оптической плотности от концентрации окрашенного продукта реакции p-нитроанилина и выражали в нмоль/мин-мл.

Концентрацию ММП-9, ТИМП-1, УПА и ПГ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов «ELISA kit for MMP-9»/tissue inhibitor of metalloproteinase 1»/plasminogen activator, urokinase (UPA)/Plasminogen» (Cloud-Clone Corp, США). ММП-9, ТИМП-1, ПГ выражали в нг/мл, УПА — в пг/мл. Определение оптической плотности образцов при 450 нм проводили на многофункциональном фотометре для микропланшет Synergy MX (BioTek, США).

Статистическая обработка результатов работы выполнена с использованием программы Stat Soft Inc. STATISTICA (версия 7), Analysis ToolPak MS Excel. Нормальность распределения оценивали при помощи критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении показателей результаты представлены в виде среднего арифметического ( $M$ )  $\pm$  стандартного квадратического отклонения ( $\sigma$ ), при ненормальном распределении показателей — в виде медианы ( $Me$ ) (первого квартиля ( $Q1$ ); третьего квартиля ( $Q3$ )). Парное межгрупповое сравнение при нормальном распределении показателей производили по t-тесту Стьюдента, при ненормальном распределении с использованием U-критерия Манна-Уитни. При сравнении более двух выборок при нормальном распределении показателей использовали дисперсионный анализ «ANOVA», при ненормальном распределении — дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса. За критический уровень значимости принято значение  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов показал, что активность и содержание протеолитических ферментов и их ингибиторов в сыворотке крови у детей с увеитом широко варьировали и не были связаны с активностью воспаления, поэтому дальнейший анализ представлен только для слезной жидкости и влаги передней камеры (табл. 2).

Установлено, что с увеличением активности воспаления нарастает содержание УПА в слезной жидкости ( $p=0,04$ ), что свидетельствует об активации протеолиза при активном воспалении (табл. 2, рис. 1). При активном увеите содержание УПА превышает 80,7 пг/мл, при вялотекущем/субактивном воспалении колеблется в диапазоне 46,6–80,6 пг/мл, при неактивном/ремиссии — менее или равно 46,5 пг/мл. Полученные данные позволяют использовать определение УПА в слезной жидкости как один из критериев активности увеита [25].

Кроме того, обнаружено кратное увеличение содержания УПА во влаге передней камеры пациентов с увеитами по сравнению с группой сравнения (табл. 2, рис. 2), что также свидетельствует о роли УПА в патогенезе воспалительного процесса.

Содержание ММП-9 во влаге передней камеры детей с увеитом было значительно выше, чем в группе сравнения ( $p=0,006$ ), что также свидетельствует об активации протеолиза и участии данной молекулы в патогенезе воспаления (табл. 2, рис. 3).

Одновременно обнаружено кратное увеличение содержания ТИМП-1 во влаге передней камеры при увеитах по сравнению с группой сравнения (табл. 1, рис. 2). В ходе исследования была выявлена также тенденция к увеличению содержания ТИМП-1 в слезной жидкости ( $p=0,08$ ) при субактивных/вялотекущих увеитах в сравнении с неактивными (табл. 2).

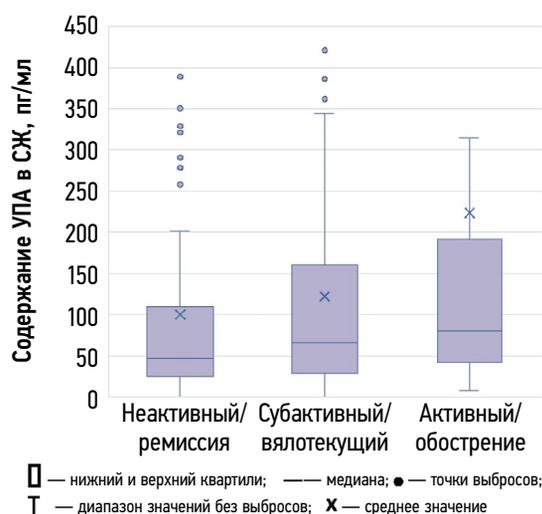


Рис. 1. Содержание урокиназного активатора плазминогена в слезной жидкости при различной активности увеита.

Fig. 1. Concentrations of urokinase-type plasminogen activator in tear fluid by uveitis activity.

**Таблица 2.** Активность и содержание протеолитических ферментов и их ингибиторов в слёзной жидкости и влаге передней камеры при разной активности увеита**Table 2.** Concentrations of proteolytic enzymes and their inhibitors in tear fluid and anterior chamber aqueous humor by uveitis activity

Фермент/ ингибитор Enzyme/ inhibitor	Жидкость Sample	Группа сравнения Comparison group	Неактивный/ ремиссия Inactive/ remission	Субактивный/ вялотекущий Subactive/indolent	Активный/ обострение Active/recurrence
Активность $\alpha 2$ -МГ, нмоль/мин-мл	слёзная жидкость Tear fluid	4,64 (3,63; 6,09)	4,35 (2,61; 6,96)	4,64 (2,9; 7,18)	4,35 (3,19; 5,58)
	влага передней камеры Anterior chamber aqueous humor	0,58 (0,29; 0,58)	0,31 (0,22; 0,89)	0,38 (0,25; 1,16)	-
Содержание ММП-9, нг/мл	слёзная жидкость Tear fluid	2,97 (1,46; 3,59)	1,1* (0,37; 2,24)	1,25 (0,59; 2,57)	1,1** (0,27; 2,48)
	влага передней камеры Anterior chamber aqueous humor	0,01 <sup>+</sup> (0,004; 0,08)	0,39 (0,31; 0,67)	0,29 (0,17; 0,56)	-
Содержание ТИМП-1, нг/мл	слёзная жидкость Tear fluid	9,87 (3,1; 10,73)	7,61 (5,09; 10,51)	8,83 <sup>†</sup> (6,88; 10,63)	8,28 (4,28; 11,85)
	влага передней камеры Anterior chamber aqueous humor	0,28	13,55 (8,08; 17,25)	10,16 (9,92; 11,85)	-
Содержание УПА, пг/мл	слёзная жидкость Tear fluid	206,5 <sup>††</sup> (111,94; 409,65)	46,5 (26,13; 100,3)	66 (29,83; 159,3)	80,64 <sup>†††</sup> (44,2; 187,8)
	влага передней камеры Anterior chamber aqueous humor	3,1	-	15,9 (10,4; 22)	-
Содержание ПГ, нг/мл	слёзная жидкость Tear fluid	6,2 (4,61; 7,95)	2,99 (1,11; 7,24)	4,25 (1,83; 10,21)	2,12 (1,04; 3,48)
	влага передней камеры Anterior chamber aqueous humor	-	38,63	39,16 (34,92; 43,4)	-

\* тенденция к снижению относительно группы сравнения ( $p=0,07$ );\* a trend towards a decrease compared to the comparison group ( $p=0.07$ );\*\* тенденция к снижению относительно группы сравнения ( $p=0,06$ );\*\* a trend towards a decrease compared to the comparison group ( $p=0.06$ ).

Примечание:

+ — достоверно снижено относительно глаз с увеитом ( $p=0,006$ );† — тенденция к росту относительно неактивного воспалительного процесса ( $p=0,08$ );†† — достоверно повышено относительно глаз с увеитом ( $p=0,01$ );††† — достоверно повышено относительно неактивного воспалительного процесса ( $p=0,04$ ), анализ проведён в возрастной подгруппе старше 6 лет в связи возрастными особенностями содержания УПА в слёзной жидкости; $\alpha 2$ -МГ — альфа-2-макроглобулин;

ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9;

ТИМП-1 — тканевый ингибитор металлопротеиназ-1;

УПА — урокиназный активатор плазминогена;

ПГ — плазминоген.

Notes:

+ A significant decrease compared to the eyes with uveitis ( $p=0.006$ ).† A trend towards an increase compared to inactive inflammation ( $p=0.08$ ).†† A significant increase compared to the eyes with uveitis ( $p=0.01$ ).††† A significant increase compared to inactive inflammation ( $p=0.04$ ); the test was performed in children aged over 6 years due to age-related factors of tear uPA levels. $\alpha 2$ -MG — alpha-2-macroglobulin.

MMP-9 — matrix metalloproteinase-9.

TIMP-1 — tissue inhibitor of metalloproteinases 1.

uPA — urokinase-type plasminogen activator.

PG — plasminogen.



**Рис. 2.** Содержание урокиназного активатора плазминогена (УПА) и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) во влаге передней камеры пациентов с увеитом и в группе сравнения.

**Fig. 2.** Concentrations of urokinase-type plasminogen activator (UPA) and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) in anterior chamber aqueous humor in uveitis and comparison groups.

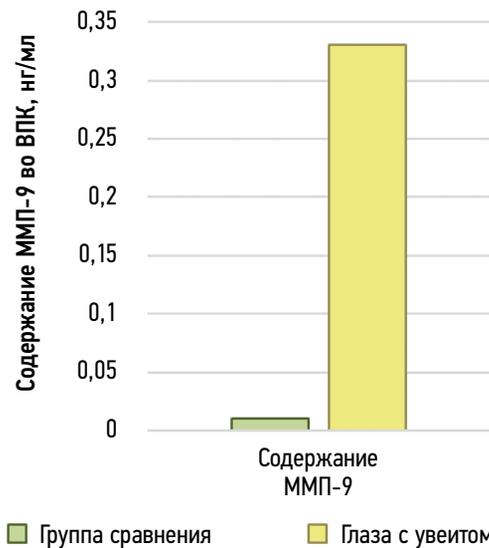
Полученные данные свидетельствуют об одновременной активации протеолитических ферментов и их ингибиторов при увеитах и возможной роли дисбаланса этих факторов в течении увеита.

Анализ активности и содержания протеолитических ферментов и их ингибиторов в зависимости от различной первичной локализации воспалительного процесса показал, что при пануевеитах наблюдается более высокая активность  $\alpha 2$ -МГ в слезной жидкости в сравнении с передними ( $p=0,03$ ) и периферическими ( $p=0,1$ ), более высокое содержание ММП-9 в слезной жидкости в сравнении с передним ( $p=0,1$ ) и периферическим ( $p=0,003$ ) и тенденция к росту содержания ПГ в слезной жидкости в сравнении с передним ( $p=0,06$ ) и периферическим ( $p=0,12$ ) (табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время патогенетические аспекты увеитов у детей остаются недостаточно изученными, а диагностика активности и распространенности воспаления часто затруднена в силу малого возраста пациентов, субъективности используемых критериев и невозможности визуализации заднего отрезка глаза из-за состояния оптических сред. В настоящее время для оценки воспаления в переднем и заднем отрезках глаза применяется ряд методов, однако, для проведения каждого из них имеются ограничения, что свидетельствует о необходимости поиска более универсальных методов.

Известно, что в патогенезе воспалительного процесса на всех фазах наряду с иммунологическими факторами важную роль играет система протеолиза. Воспаление



**Рис. 3.** Содержание матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) во влаге передней камеры пациентов с увеитами и в группе сравнения.

**Fig. 3.** Concentrations of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in anterior chamber aqueous humor in uveitis and comparison groups.

сопровождается активацией протеолиза, а также поступлением из сосудистого русла в очаг воспаления ингибиторов протеолитических ферментов и усилением местного синтеза антипротеаз [12–16]. Данные литературы о состоянии системы протеолиза при эндогенных увеитах малоиссленны и являются преимущественно экспериментальными, а при увеитах детского возраста таких данных нет. Отмечено увеличение содержания ММП-9 во влаге передней камеры при активном увеите в эксперименте и клинике [17–20], а Y. El-Shabrawi с соавт. обнаружили корреляцию уровней ММП-9 и ММП-2 во влаге передней камеры с содержанием провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-1ra [19]. Показана корреляция активности  $\alpha 2$ -МГ в слезной жидкости и влаге передней камеры с выраженностью воспаления в переднем отрезке глаза при экспериментальном иммуногенном увеите [21–22]. Обнаружено, что повышение концентрации  $\alpha 2$ -МГ в сыворотке крови является фактором риска развития и тяжелого течения увеита при олигоарткулярном ювенильном идиопатическом артрите [23].

Нами впервые проведено исследование широкого круга протеолитических ферментов и их ингибиторов в различных биологических жидкостях детей с эндогенными увеитами различной локализации, этиологии и активности воспалительного процесса, в также в группе сравнения.

Установлено, что активный воспалительный процесс сопровождается активацией протеолитических ферментов и их ингибиторов, что проявляется увеличением содержания УПА в слезной жидкости, УПА, ММП-9 и ТИМП-1 во влаге передней камеры, а определение УПА в слезной жидкости является одним из объективных критериев определения активности увеита.

**Таблица 3.** Активность и содержание протеолитических ферментов и их ингибиторов у детей с увеитом при различной первичной локализации воспалительного процесса**Table 3.** Activity and content of proteolytic enzymes and their inhibitors in children with uveitis with different primary localization of the inflammatory process

Фермент/ингибитор Enzyme/inhibitor	Жидкость Sample	Активность и содержание протеолитических ферментов и их ингибиторов Concentrations of proteolytic enzymes and their inhibitors		
		Передний увеит Anterior uveitis	Периферический увеит Peripheral uveitis	Панувеит Panuveitis
Активность А2-МГ, нмоль/мин-мл $\alpha 2$ -MG (nmol/min/ml)	Слезная жидкость Tear fluid	4,06 (2,61; 6,09)	4,5 (2,83; 6,96)	5,22 (3,48; 7,54)**
	Сыворотка крови Blood serum	124±24,98	114,06±25,56	119,15±23,11
	влага передней камеры Anterior chamber aqueous humor	0,73 (0,23; 1,28)	0,35 (0,23; 0,61)	0,46 (0,28; 1,02)
Содержание ММП-9, нг/мл MMP-9 (ng/ml)	Слезная жидкость Tear fluid	1,13 (0,51; 2,43)	0,97 (0,29; 2,22)	1,44 (0,89; 2,96)*
	Сыворотка крови Blood serum	45 (29,9; 60,4)	43,35 (33,68; 64,93)	77,8 (39,2; 106,2)
	Влага передней камеры Anterior chamber aqueous humor	0,26 (0,15; 0,33)	0,39 (0,27; 0,73)	0,74 (0,74; 0,74)
Содержание ТИМП-1, нг/мл TIMP-1 (ng/ml)	Слезная жидкость Tear fluid	8,42 (6,5; 10,39)	8,41 (5,24; 11,04)	8,83 (6,2; 12,21)
	Сыворотка крови Blood serum	17,17 (11,61; 17,85)	15,78 (12,46; 17,12)	15,38 (13,8; 16,9)
	Влага передней камеры Anterior chamber aqueous humor	14,51 (12,42; 16,59)	11,61 (7,58; 14,35)	10,16 (10,16; 10,16)
Содержание УПА, пг/мл uPA (pg/ml)	Слезная жидкость Tear fluid	57,32 (18,85; 148,45)	54,94 (28,12; 121,83)	66,62 (35,75; 135,4)
	Сыворотка крови Blood serum	332,71 (260,2; 390,57)	226,26 (164,44; 266,39)	214,65 (197,77; 320,7)
	Влага передней камеры Anterior chamber aqueous humor	15,9 (9,89; 29,29)	10,4 (8,47; 40,7)	20,78 (17,35; 27,13)
Содержание ПГ, нг/мл PG (ng/ml)	Слезная жидкость Tear fluid	2,96 (1,04; 7,43)	3,05 (1,54; 6,72)	6 (2,15; 13,65)***
	Сыворотка крови Blood serum	112,15 (88,85; 128,19)	138,38 (121,08; 143,86)	120,95 (111,65; 129,73)
	Влага передней камеры Anterior chamber aqueous humor	43,14 (40,88; 45,39)	-	30,68 (30,68; 30,68)

\* достоверное увеличение показателей относительно значений при периферическом увеите ( $p=0,003$ ) и тенденция к росту относительно показателей при переднем увеите ( $p=0,1$ );

\*\* достоверное увеличение показателей в сравнении с передним увеитом ( $p=0,03$ ) и тенденция к росту в сравнении с периферическим увеитом ( $p=0,1$ );

\*\*\* тенденция к росту в сравнении с передним ( $p=0,06$ ) и периферическим ( $p=0,12$ ) увеитами.

\* A significant increase compared to peripheral uveitis ( $p=0.003$ ) and a trend towards an increase compared to anterior uveitis ( $p=0.1$ ).

\*\* A significant increase compared to anterior uveitis ( $p=0.03$ ) and a trend towards an increase compared to peripheral uveitis ( $p=0.1$ ).

\*\*\* A trend towards an increase compared to anterior ( $p=0.06$ ) and peripheral uveitis ( $p=0.12$ ).

Примечание:

$\alpha 2$ -МГ — альфа-2-макроглобулин;

ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9;

ТИМП-1 — тканевый ингибитор металлопротеиназ-1;

УПА — урокиназный активатор плазминогена;

ПГ — плазминоген.

Notes:

$\alpha 2$ -MG — alpha-2-macroglobulin.

MMP-9 — matrix metalloproteinase-9.

TIMP-1 — tissue inhibitor of metalloproteinases 1.

uPA — urokinase-type plasminogen activator.

PG — plasminogen.

У пациентов с пануевитами выявлено более высокое содержание ММП-9, ПГ и активность  $\alpha 2$ -МГ в слезной жидкости, чем у детей с передними и периферическими увеитами, что, очевидно, отражает роль данных биомолекул в генерализации воспалительного процесса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые получены данные о роли системы протеолиза в патогенезе эндогенных увеитов у детей, имеющие важное научное и практическое значение.

Разработаны новые критерии оценки активности и тяжести увеита, основанные на определении протеолитических ферментов и их ингибиторов в слезной жидкости. Полученные результаты могут быть использованы для разработки таргетной терапии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную

версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом. Л.А. Катаргина — разработка дизайна и концепции исследования, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Н.Б. Чеснокова — разработка дизайна и концепции исследования, написание статьи; Е.В. Денисова — разработка дизайна исследования, обследование пациентов, редактирование статьи; М.А. Храброва, О.В. Безнос — сбор, обработка данных и их интерпретация, написание текста статьи.

## ADDITIONAL INFO

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). The largest contribution is distributed as follows: L.A. Katargina — development of the design and concept of the article, critical review of the article, final approval of the version of the article for publication; N.B. Chesnokova — development of the design and concept of the article, writing the text; E.V. Denisova — data analysis, examination of patients, database creation, writing the text; M.A. Khrabrova, O.V. Beznos — data collection, processing and interpretation, writing the text of the article.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дроздова Е.А., Ядыкина Е.В., Бердникова Е.В. Промежуточный увеит: особенности диагностики и лечения на современном этапе // *Современные технологии в офтальмологии*. 2020. № 4. С. 186–187. EDN: QPDLZW doi: 10.25276/2312-4911-2020-4-186-187
2. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. Москва: Медицина, 2000. 320 с. (Библиотека практикующего врача).
3. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Денисова Е.В., и др. Состояние и функции макулы при периферических увеитах у детей и подростков // *Российский офтальмологический журнал*. 2009. Т. 2, № 1. С. 22–27. EDN: QCLIQB
4. Ben Ezra D., Cohen E., Maftzir G. Uveitis in children and adolescents // *Br J Ophthalmol*. 2005. Vol. 89, N 4. P. 444–448. doi: 10.1136/bjo.2004.050609
5. De Boer J., Wulfraat N., Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood // *Br J Ophthalmol*. 2003. Vol. 87, N 7. P. 879–884. doi: 10.1136/bjo.87.7.879
6. Edelsten C., Reddy M.A., Stanford M.R., Graham E.M. Visual loss associated with pediatric uveitis in English primary and referral centers // *Am J Ophthalmol*. 2003. Vol. 135, N 5. P. 676–680. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02148-7
7. Heiligenhaus A., Niewerth M., Ganser G., et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population based nation white study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines // *Rheumatology (Oxford)*. 2007. Vol. 46, N 6. P. 1015–1019. doi: 10.1093/rheumatology/kem053
8. Paivönsalo-Hietanen T., Tuominen J., Saari K.M. Uveitis in children: population-based study in Finland // *Acta Ophthalmol Scand*. 2000. Vol. 78, N 1. P. 84–88. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078001084.x
9. Siiskonen M., Hirn I., Pesälä R., et al. Prevalence, incidence and epidemiology of childhood uveitis // *Acta Ophthalmol*. 2021. Vol. 99, N 2. P. e160–e163. doi: 10.1111/aos.14535
10. Smith J.A., Mackensen F., Sen H.N., et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis // *Ophthalmology*. 2009. Vol. 116, N 8. P. 1544–1551. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.05.002
11. BDEX [Интернет]. Население России. Режим доступа: <https://bdex.ru/naselenie/russia/>. Дата обращения: 05.11.2024.
12. Манкелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системной цитокинов, диагностический и прогностический потенциал // *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2016. № 2. С. 11–22. EDN: WEATPT doi: 10.14427/jipai.2016.2.23
13. Manicone A.M., McGuire J.K. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation // *Semin Cell Dev Biol*. 2008. Vol. 19, N 1. P. 34–41. doi: 10.1016/j.semcdb.2007.07.003
14. Mondino A., Blasi F. uPA and uPAR in fibrinolysis, immunity and pathology // *Trends Immunol*. 2004. Vol. 25, N 8. P. 450–455. doi: 10.1016/j.it.2004.06.004

15. Rosso M.D., Fibbi G., Pucci M., et al. The plasminogen activation system in inflammation // *Front Biosci.* 2008. Vol. 13. P. 4667–4686. doi: 10.2741/3032
16. Schor H., Vaday G.G., Lider O. Modulation of leukocyte behavior by an inflamed extracellular matrix // *Dev Immunol.* 2000. Vol. 7, N 2-4. P. 227–238. doi: 10.1155/2000/51902
17. Cuello C., Wakefield D., Di Girolamo N. Neutrophil accumulation correlates with type IV collagenase/gelatinase activity in endotoxin induced uveitis // *Br J Ophthalmol.* 2002. Vol. 86, N 3. P. 290–295. doi: 10.1136/bjo.86.3.290
18. Di Girolamo N., Verma M.J., McCluskey P.J., et al. Increased matrix metalloproteinases in the aqueous humor of patients and experimental animals with uveitis // *Curr Eye Res.* 1996. Vol. 15, N 10. P. 1060–1068. doi: 10.3109/02713689609017656
19. El-Shabrawi Y., Christen W.G., Foster C.S. Correlation of metalloproteinase-2 and -9 with proinflammatory cytokines interleukin-1 $\beta$ , interleukin-12 and the interleukin-1 receptor antagonist in patients with chronic uveitis // *Curr Eye Res.* 2000. Vol. 20, N 3. P. 211–214.
20. El-Shabrawi Y., Walch A., Hermann J., et al. Inhibition of MMP-dependent chemotaxis and amelioration of experimental autoimmune uveitis with a selective metalloproteinase-2 and -9 inhibitor // *J Neuroimmunol.* 2004. Vol. 155, N 1-2. P. 13–20. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.05.010

## REFERENCES

1. Drozdova EA, Yadykina EV, Berdnikova EV. Intermediate uveitis: current features of diagnosis and treatment. *Modern technologies in ophthalmology.* 2020;(4):186–187. EDN: QPDLZW doi: 10.25276/2312-4911-2020-4-186-187
2. Katargina LA, Khvatova AV. *Endogenous uveitis in children and adolescents.* Moscow: Meditsina; 2000. 320 p. (Library of Practising Doctor). (In Russ.)
3. Neroev VV, Katargina LA, Denisova EV, et al. Macular status and functions in pediatric peripheral uveitis. *Russian Ophthalmological Journal.* 2009;2(1):22–27. EDN: QCLIQB
4. Ben Ezra D, Cohen E, Maftzir G. Uveitis in children and adolescents. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(4):444–448. doi: 10.1136/bjo.2004.050609
5. De Boer J, Wulfraat N, Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(7):879–884. doi: 10.1136/bjo.87.7.879
6. Edelsten C, Reddy MA, Stanford MR, Graham EM. Visual loss associated with pediatric uveitis in English primary and referral centers. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):676–680. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02148-7
7. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population based nation white study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(6):1015–1019. doi: 10.1093/rheumatology/kem053
8. Paivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78(1):84–88. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078001084.x
9. Siiskonen M, Hirn I, Pesälä R, et al. Prevalence, incidence and epidemiology of childhood uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(2):e160–e163. doi: 10.1111/aos.14535

21. Чеснокова Н.Б., Нероев В.В., Безнос О.В., и др. Влияние инстилляций дексаметазона и супероксиддисмутазы на течение увеита и локальные биохимические процессы (экспериментальное исследование) // *Вестник офтальмологии.* 2015. Т. 131, № 3. С. 71–75. EDN: UGRMJP doi: 10.17116/oftalma2015131371-75
22. Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Лозинская Н.А., и др. Влияние инстилляций мелатонина на характер течения экспериментального увеита и биохимические процессы в слезной и внутриглазной жидкостях // *Биомедицинская химия.* 2016. Т. 62, № 2. С. 164–168. EDN: VUWAEN doi: 10.18097/PBMC20166202164
23. Zulian F., Martini G., Falcini F., et al. Early predictors of severe course of uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis // *J Rheumatol.* 2002. Vol. 29, N 11. P. 2446–2453.
24. 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. Vol. 140, N 3. P. 509–516. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057
25. Патент РФ на изобретение № RU 2805940 C1. Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Денисова Е.В., и др. Способ оценки воспалительного процесса у детей с эндогенным увеитом. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2805940C1/ru>. Дата обращения: 05.11.2024.

10. Smith JA, Mackensen F, Sen HN, et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology.* 2009;116(8):1544–1551. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.05.002
11. BDEX [Internet]. *Population of Russia.* (In Russ.) Available from: <https://bdex.ru/naselenie/russia/>. Accessed: 05.11.2024.
12. Markelova EV, Zdor VV, Romanchuk AL, Birko ON. Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopatolgy, allergology, infectology.* 2016;(2):11–22. EDN: WEATPT doi: 10.14427/jipai.2016.2.23
13. Manicone AM, McGuire JK. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. *Semin Cell Dev Biol.* 2008;19(1):34–41. doi: 10.1016/j.semcdb.2007.07.003
14. Mondino A, Blasi F. uPA and uPAR in fibrinolysis, immunity and pathology. *Trends Immunol.* 2004;25(8):450–455. doi: 10.1016/j.it.2004.06.004
15. Rosso MD, Fibbi G, Pucci M, et al. The plasminogen activation system in inflammation. *Front Biosci.* 2008;13:4667–4686. doi: 10.2741/3032
16. Schor H, Vaday GG, Lider O. Modulation of leukocyte behavior by an inflamed extracellular matrix. *Dev Immunol.* 2000;7(2-4):227–238. doi: 10.1155/2000/51902
17. Cuello C, Wakefield D, Di Girolamo N. Neutrophil accumulation correlates with type IV collagenase/gelatinase activity in endotoxin induced uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(3): 290–295. doi: 10.1136/bjo.86.3.290
18. Di Girolamo N, Verma MJ, McCluskey PJ, et al. Increased matrix metalloproteinases in the aqueous humor of patients and experimental animals with uveitis. *Curr Eye Res.* 1996;15(10):1060–1068. doi: 10.3109/02713689609017656
19. El-Shabrawi Y, Christen WG, Foster CS. Correlation of metalloproteinase-2 and -9 with proinflammatory cytokines

interleukin-1 $\beta$ , interleukin-12 and the interleukin-1 receptor antagonist in patients with chronic uveitis. *Curr Eye Res.* 2000;20(3):211–214.

**20.** El-Shabrawi Y, Walch A, Hermann J, et al. Inhibition of MMP-dependent chemotaxis and amelioration of experimental autoimmune uveitis with a selective metalloproteinase-2 and -9 inhibitor. *J Neuroimmunol.* 2004;155(1-2):13–20. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.05.010

**21.** Chesnokova NB, Neroev VV, Beznos OV, et al. Effects of dexamethasone and superoxide dismutase instillations on clinical course of uveitis and local biochemical processes (experimental study). *Russian Annals of ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2015;131(3):71–75. EDN: UGRMJP doi: 10.17116/oftalma2015131371-75

**22.** Chesnokova NB, Beznos OV, Lozinskaya NA, et al. Effect of melatonin instillations on the clinical course of experimental

uveitis and biochemical processes in tears and aqueous humor. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2016;62(2):164–168. EDN: VUWAEH doi: 10.18097/PBMC20166202164

**23.** Zulian F, Martini G, Falcini F, et al. Early predictors of severe course of uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(11):2446–2453.

**24.** 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):509–516. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057

**25.** Patent RUS № RU 2805940 C1. Katargina LA, Chesnokova NB, Denisova EV, et al. *A method of assessing the inflammatory process in children with endogenous uveitis.* (In Russ.) Available from: <https://patents.google.com/patent/RU2805940C1/ru>. Accessed: 05.11.2024.

## ОБ АВТОРАХ

**Катаргина Людмила Анатольевна**, д.м.н., профессор;

Author ID: 137428;

ORCID: 0000-0002-4857-0374;

e-mail: katargina@igb.ru.

**Чеснокова Наталья Борисовна**, д.б.н., профессор;

ORCID: 0000-0002-7856-8005;

SPIN: 8705-7248

**Денисова Екатерина Валерьевна**, к.м.н.;

ORCID: 0000-0003-3735-6249;

SPIN: 4111-4330;

e-mail: deale\_2006@inbox.ru

\* **Храброва Мария Алексеевна**, младший научный сотрудник;

адрес: Россия, 105062, Москва,

ул. Садовая-Черногрозская, 14/19;

ORCID: 0000-0001-9422-4264;

e-mail: khrabrovamaria@mail.ru

**Безнос Ольга Валерьевна**, врач клинической лабораторной диагностики;

ORCID: 0000-0001-7557-4955;

SPIN: 7894-5162

## AUTHORS' INFO

**Ludmila A. Katargina**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

AuthorID: 137428;

ORCID: 0000-0002-4857-0374;

e-mail: katargina@igb.ru

**Natalya B. Chesnokova**, Dr. Sci. (Biology), Professor;

ORCID: 0000-0002-7856-8005;

SPIN: 8705-7248

**Ekaterina V. Denisova**, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0003-3735-6249;

SPIN: 4111-4330;

e-mail: deale\_2006@inbox.ru

\* **Mariia A. Khrabrova**, MD, researcher;

address: 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya Str., 105062

Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0001-9422-4264;

e-mail: khrabrovamaria@mail.ru

**Olga V. Beznos**, MD, doctor of clinical laboratory

diagnostics;

ORCID: 0000-0001-7557-4955;

SPIN: 7894-5162

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author