

countries and territories, from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *J Hematol Oncol.* 2019 Dec

21;12(1):140. doi: 10.1186/s13045-019-0828-0. 15. Mokhtari-Hessari P, Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients:

review of reviews from 2008 to 2018. *Health Qual Life Outcomes.* 2020 Oct 12;18(1):338. doi: 10.1186/s12955-020-01591-x.

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.13

УДК 617.721.6-002-02:616.72-002-021.3

С.Г. Боескорова, М.В. Афонская, В.М. Аргунова,
П.А. Слепцова, Т.Е. Бурцева, А.М. Аммосова, С.А. Евсева,
А.А. Яковлев, М.М. Костик

УВЕИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ): ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

В статье представлено сплошное когортное ретроспективное исследование пациентов с диагнозом ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), проходивших обследование и лечение в Педиатрическом центре Республиканской больницы №1–Национального центра медицины им. М.Е. Николаева в 2016–2023 гг. Для детального анализа отобраны пациенты, развившие увеит. Распространенность увеита в РС(Я) составила на 100 000 детского населения 8,6, из них детей саха 11,8, русских – 5,6. Увеит среди детей с ЮИА чаще встречается у мальчиков национальности саха и чаще у детей более старшего возраста без взаимосвязи с типами ЮИА. Продemonстрирована низкая эффективность стартовой терапии метотрексатом. Все случаи увеита de-novo зафиксированы только у детей национальности саха, большая часть из которых мальчики.

Ключевые слова: увеит, ювенильный идиопатический артрит, дети, русские, саха, Якутия.

The article presents a comprehensive cohort retrospective study of patients diagnosed with JIA who underwent examination and treatment in the cardiorheumatology department of the Pediatric Center of the Republican Hospital No. 1 – the National Center of Medicine named after M.E. Nikolaev in 2016–2023. Patients who have developed uveitis have been selected for a detailed analysis. The prevalence of uveitis in the RS(I) was 8.6 per 100,000 children, of which 11.8 among Sakha children and 5.6 among Russians. Uveitis among children with JIA is more common in boys of Sakha nationality, and is more common in older children without correlation with types of JIA. Low efficacy of initial methotrexate therapy has been demonstrated. All cases of de novo uveitis have been recorded only in children of Sakha nationality, most of whom are boys.

Keywords: uveitis, juvenile idiopathic arthritis, children, Russians, Sakha, Yakutia.

Введение. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) представляет собой одно из самых распространен-

ных хронических ревматических заболеваний из группы воспалительных артропатий неизвестной этиологии, возникающих у лиц моложе 16 лет, при длительности заболевания не менее 6 недель [28].

Увеит является одним из наиболее частых внесуставных проявлений ЮИА [16]. Это патологическое состояние, характеризующееся воспалением различных отделов сосудистой оболочки глаза и/или прилегающих структур [1, 24, 32, 36]. Клинически он может проявляться покраснением глаз, слезотечением, светочувствительностью, болевым синдром и снижением остроты зрения [31], что характерно для пациентов с энтезит-ассоциированным ЮИА [24]. Однако у пациентов с ЮИА увеит чаще носит бессимптомный или малосимптомный характер [24], в связи с чем требуется проведение тщательного скрининга [4]. Кроме того воспаление увеального тракта может

развиваться и в течение заболевания, что представляет собой клинически значимую проблему [31].

Увеит может приводить к осложнениям и последствиям, угрожающим зрению вплоть до полной слепоты, а также инвалидизации, в случае позднего начала или отсутствия эффективной терапии [17] и характеризуется значительными социально-экономическими потерями, как из-за прямых медицинских затрат, так и за счет влияния на качество жизни [33]. Кроме того, дети с увеитом имеют более тяжелое течение артрита, что может требовать более агрессивной иммуносупрессивной терапии [25]. Ранняя диагностика и своевременное междисциплинарное взаимодействие имеют решающее значение для долгосрочного прогноза заболевания [4, 34, 37].

Основная задача терапии пациента с ЮИА с поражением глаз – это достижение сначала медикаментозной, а за-

РБ№1–Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева: **БОЕСКОРОВА Саргылана Гаврильевна** – врач-ревматолог, аспирант МИ СВФУ, lanaboeskorova@gmail.com, **АФОНСКАЯ Марина Викторовна** – врач-ревматолог, гл. внештат. ревматолог РС (Я), **АРГУНОВА Вера Маична** – врач-ревматолог, гл. внештат. ревматолог ДВФО, **СЛЕПЦОВА Полина Андреевна** – к.м.н., зав. отд.;

Медицинский ин-т Северо-Восточного федерального ун-та им. М.К. Аммосова: **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., доцент, проф.; в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, **АММОСОВА Аэлига Михайловна** – к.м.н., доцент, **ЯКОВЛЕВ Александр Александрович** – врач-педиатр, аспирант СПб ГПМУ; **ЕВСЕВА Сардана Анатольевна** – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП; **КОСТИК Михаил Михайлович** – д.м.н., проф., проф. Санкт-Петербургской ГПМА.

тем безмедикаментозной ремиссии [8]. При ЮИА-ассоциированных увеитах применяется ступенчатая схема терапии [4, 8, 14, 37].

В настоящее время во многих странах разработаны клинические рекомендации по терапии ЮИА-ассоциированных увеитов [4, 2, 9].

Терапия увеита в первой линии включает в себя топические глюкокортикоиды, мидриатики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [4, 31]. Если установить контроль за воспалительным процессом не удается, то переходят к назначению небиологических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (нБМПП), к которым относится метотрексат, микрофенолат мофетил, лефлуномид и др. Показанием к назначению нБМПП является невозможность установления контроля над воспалительной активностью в течение 3 мес. при применении более 3 капель в сутки [14, 29]. При резистентном или агрессивном течении заболевания используется комбинированная терапия, которая включает в себя применение небиологических и биологических БМПП (бМПП). Кроме того, бМПП используется в случае непереносимости нБМПП [35]. Наиболее часто применяемым бМПП является ингибитор ФНО-а – адалимумаб [35]. Также при тяжелом течении увеита в случае развития катаракты, глаукомы некоторым пациентам может потребоваться хирургическое вмешательство, что позволяет улучшить зрительные исходы у данной группы пациентов [21].

Цель и задачи исследования - на основе анализа республиканского регистра детей, больных ЮИА, изучить клинико-демографические данные пациентов, страдающих ЮИА с увеитом; оценить варианты течения увеита (активность процесса, дебют увеита по отношению к дебюту суставного синдрома); выявить варианты течения ЮИА, при которых достоверно чаще встречается увеит; оценить эффективность терапии.

Материал и методы исследования. В сплошное когортное ретроспективное исследование включены данные из истории болезни всех пациентов (n=225) с диагнозом ЮИА, проходивших обследование и лечение в кардиоревматологическом отделении Педиатрического центра Республиканской больницы №1–Национального центра медицины им. М.Е. Николаева в 2016-2023 гг.

Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицин-

ской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем на предмет соответствия положениям Хельсинкской декларации (номер 54 от 20.12.2021 г., решение №1). Все пациенты 15 лет и старше, а также законные представители пациентов любого возраста подписывали информированное согласие в истории болезни, разрешающее использование данных в анонимной форме. Все персональные данные пациентов были соответствующим образом скрыты.

Критерии включения: диагноз ювенильного идиопатического артрита (диагноз ЮИА устанавливался в соответствии с критериями ILAR [16]); возраст младше 18 лет.

Исследуемые параметры:

Из медицинской документации были извлечены следующие данные:

1) Демографические характеристики: пол, дата рождения, год заболевания, регион проживания, этническая принадлежность пациентов, семейный анамнез, провоцирующий фактор;

2) Клинические характеристики: подтип ЮИА, возраст дебюта ЮИА, число активных суставов в дебюте, наличие увеита (биомикроскопия, выполненная офтальмологом), время до развития увеита, наличие осложнений увеита;

3) Лабораторные характеристики: данные клинического анализа крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в дебюте, С-реактивный белок (СРБ) в дебюте, наличие антигена HLA-B27, позитивность по антинуклеарному фактору (АНФ);

4) Терапия: оценивались применение небиологических и биологических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (нБМПП) и бМПП) и сроки их применения;

5) Исходы: достижение ремиссии увеита согласно критериям SUN [4]. Проводилось сравнение пациентов с увеитом (n=23) и без (n=202).

Статистический анализ данных выполнялся с использованием программы Statistica 10. Категориальные данные были представлены абсолютными значениями. Сравнение независимых категориальных переменных анализировались с помощью составления таблиц сопряженности 2x2 и точного критерия Фишера. Количественные переменные проверялись на нормальность с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и были представлены средним значением, медианой, квартилями (25%; 75%). Для сравнения двух независимых количественных переменных применялся критерий

Манна-Уитни в связи с отсутствием нормального распределения. Значение $p < 0,05$ считалось достоверным.

Результаты исследования. Частота увеита в популяции пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в Республике Саха (Якутия)

Всего в республиканском регистре на 01.01.2024 состоит 225 детей с ЮИА: 107 девочек (47,6%) и 118 мальчиков (52,4%). Медиана возраста дебюта ЮИА составила 9 (5; 12) лет. По этнической принадлежности преобладали дети саха – 168 (74,7%), на втором месте русские – 49 (21,8), детей других национальностей – 8 (3,5%). Увеит был диагностирован у 18 детей саха (78,2%) и 4 (17,4%) детей русских. Распространенность увеита в РС(Я) составила 8,6 на 100 000 детского населения, из них среди детей саха – 11,8 и русских – 5,6. Увеит чаще встречался у городских жителей – 15/23 (65,2%) и реже у сельских 8/23 (34,8%), однако различия недостоверны ($p=0,283$).

Демографическая характеристика пациентов с увеитами. Медиана возраста дебюта артрита составила 8,0 (4,0; 12,0) года, медиана возраста развития увеита составила 10,0 (6,0; 13,0) года. Увеит был диагностирован у 23 (10,2%) детей, у 5 из 23 (21,7%) увеит носил манифестный, симптоматический характер (синдром «красного глаза»). Увеит был диагностирован у 18/168 (10,7%) детей саха и 4/49 (8,2%) русских ($p=0,603$) и 1/8 (12,5%) ребенка из этнической группы, отличной от саха и русских. Передний увеит зафиксирован у 15 детей (65,2%), панувеит у 2 детей (8,7), информация о типе увеита отсутствует у 6 (26,1%) детей. Манифестный увеит встречался преимущественно ($p=0,098$) у пациентов с ЭАА (энтезит-ассоциированный артрит) - 4/5 (80%) и в одном (20%) случае при ОА (олигоартрит) варианте, хронический малосимптомный увеит встречался у пациентов с ОА (n=9/18, 50%), ЭАА (n=5/18, 27,8%) и полиартритом (n=4/18, 22,2%). Манифестный увеит чаще встречался у мальчиков (80%), нежели у девочек (44,4%) и был высоко ассоциирован с антигеном HLA B27 (80%, $p=0,034$). Согласно анатомической классификации, все случаи манифестного увеита были передними увеитами. Все случаи манифестного увеита были зафиксированы у пациентов саха, и ни одного случая не было среди русских пациентов.

Среди пациентов с ЮИА и увеитом было 11 (47,8%) девочек и 12 (52,2%) мальчиков, средний возраст дебюта

ЮИА, ассоциированного с увеитом, составил 9 лет (5; 12 лет). Медиана возраста артрита у мальчиков составила 9,0 года (6,0; 12,0) по сравнению с девочками – 8,0 (3,0; 13,0; $p=0,371$), медиана возраста увеита у мальчиков была 11,5 года (7,5; 15,0) по сравнению с девочками – 10,0 (4,0; 13,0; $p=0,216$). Возраст дебюта ЮИА был одинаковым ($p=0,678$) у детей, развивших (8,0 года (5,0; 12,0)) и не развивших увеит – 9,0 (5,0; 12,0). У трех пациентов (13%) увеит был диагностирован совместно с артритом, у трех (13%) увеит развился до развития артрита и у 17 чел. (74%) - после дебюта суставного синдрома. Увеит де novo был выявлен у 4/23 детей (17,4%). У 56,5% пациентов (13 чел.) увеит носит двусторонний характер. Среди детей с увеитом наиболее часто встречался олигоартрит 10/23 (43,5%), ЭАА 9/23 (39,4%) и реже полиартрит 4/23 (17,4%). АНФ встречался у 7/23 (30,4%) детей с увеитом и 28/41 (68,3%) детей без увеита ($p=0,459$). Антиген HLA B27 встречался с одинаковой частотой ($p=0,748$) в группе детей с увеитом 9/23 (39,1%) и без – 79/198 (39,9%), однако дети, позитивные по антигену HLA B27, имели более старший возраст дебюта артрита 12,0 (9,0;13,0) vs. 6,0 (3,0; 9,0) года ($p=0,023$) и увеита 12,0 (11,0, 17,0) vs. 8,5 (5,0; 12,0) года ($p=0,027$). Панувеит встречался у одного ребенка с полиартикулярным и одного - с олигоартикулярным вариантами ЮИА, тогда как передний увеит примерно с одинаковой частотой встречался у пациентов с олигоартикулярным (53,3%) и энтезит-ассоциированным (40,0) вариантами ЮИА и редко (6,7%) с полиартикулярным вариантом.

Частота увеита достоверно не зави-

села от категории ЮИА. Увеит встречался у 9/99 (9,1%) детей с ЭАА, у 4/33 (12,1%) детей с полиартикулярным вариантом и у 10/76 (13,2%) детей с олигоартикулярным вариантом ЮИА ($p=0,713$). Наибольший возраст артрита 12,0 (9,0; 13,0) и увеита – 12,0 (11,0; 17,0) года был у пациентов с ЭАА, меньший возраст артрита – 9,5 (4,8; 12,5) и увеита - 11,5 года (9,0; 14,5) у детей с полиартикулярным вариантом и наименьший возраст артрита 4,5 (3,0; 8,0, $p=0,043$) и увеита – 6,0 года (4,0; 10,0, $p=0,021$) был у детей с олигоартикулярным вариантом ЮИА (рисунк а-б).

Среди детей с псориазом и псориазическим артритом случаев увеита зафиксировано не было. Увеит наиболее часто встречался среди пациентов с ЭАА 9/99 (39,1%), олигоартритом - 10/76 (43,4%). Взаимосвязи вовлечения конкретных суставов с риском развития увеита установлено не было. Среди лабораторных тестов пациенты, развившие ЮИА в дебюте, имели более высокий ($p=0,034$) уровень гемоглобина 123 (113; 140) г/л по сравнению с детьми без увеита - 116 (106; 126) г/л. Различий в других маркерах воспаления в дебюте ЮИА не выявлено.

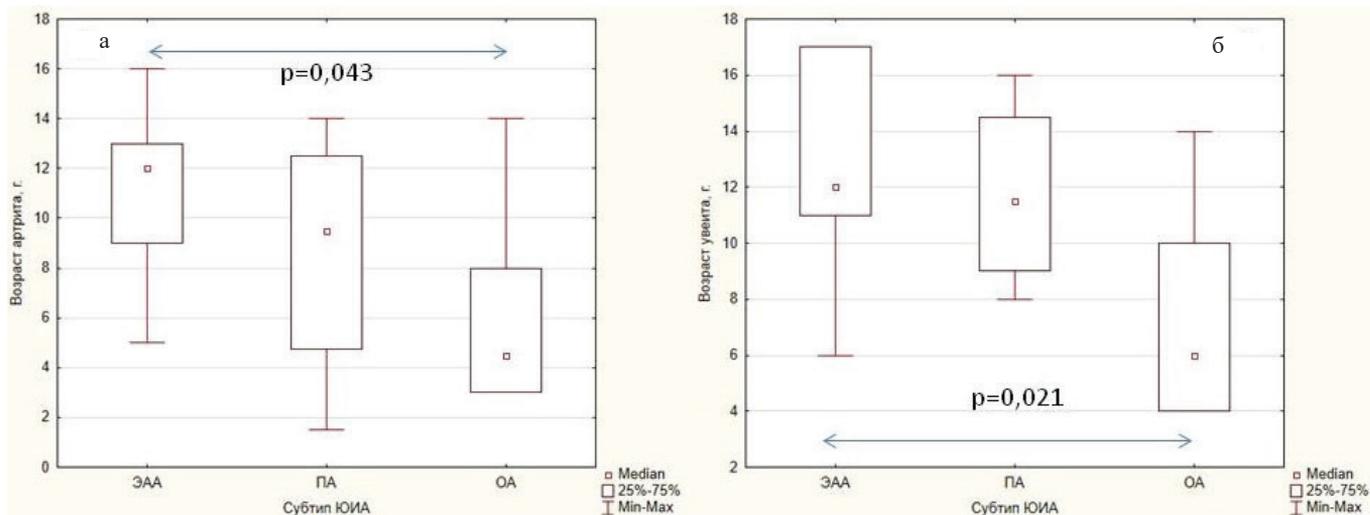
Осложненное течение увеита выявлено у 7/23 (30,4%) детей, из них у 2 (100%) детей с панувеитом и 4/15 (26,7%) детей с передним увеитом ($p=0,042$). Наиболее часто осложненное течение увеита было у детей с олигоартикулярным вариантом ЮИА (71,4%), без связи с носительством антигена HLA B27 (14,3% позитивных случаев). Осложненное течение увеита реже встречалось у детей саха (22,2%), нежели у русских (60,0%). Катаракту развили 6/23 (26,1%) детей,

она была самым частым вариантом осложненного течения увеита – 6/7 (85,7%). Оперативное лечение было проведено 5/23 (21,7%) детям с увеитом: экстракция катаракты с имплантацией искусственного хрусталика - интраокулярной линзы ($n=2$). Отслойка сетчатки имела место у одной девочки, и у одного ребенка диагностирована дистрофия роговицы.

Анализ терапии и исходов больных с ЮИА и увеитом. Исходно метотрексат получали 22 ребенка (95,6%). Циклоспорин добавлен к терапии метотрексатом у 6 детей (26%) – у трех (13%) в связи с высокой активностью суставного синдрома, у одного (4,3%) метотрексат был заменен на циклоспорин в связи с непереносимостью, у двух пациентов (8,7%) циклоспорин добавлен к терапии в связи с выявленным увеитом. Один ребенок сейчас находится на комбинированной терапии метотрексатом и циклоспорином, второй ребенок получает циклоспорин с тофацитинибом. Монотерапию циклоспорином получает один ребенок (4,3%).

В данное время монотерапию метотрексатом получают 5/22 детей (22,7%), эпизоды увеита у этих детей были однократно, купировались на фоне применения местных ГКС. Купирование увеита на фоне терапии топическими ГКС и метотрексатом у пяти детей отмечено на 3-4-й неделе лечения. Рецидивов увеита выявлено не было.

Всего терапию БМПП получали 16 детей (69,5%) с ЮИА-ассоциированным увеитом. Перевод на генно-инженерную (ГИ) терапию у большинства был обусловлен тяжестью артрита и рецидивирующим течением увеита. У



Возраст дебюта артрита (а) и увеита (б) в исследуемой группе

6 (37,5%) детей перевод на ГИБП обусловлен тяжестью артрита и рецидивирующим течением увеита, из них три увеита *de novo*: из-за тяжести артрита был назначен этанерцепт, далее в связи с рецидивирующим/тяжелым увеитом инициирована терапия адалимумабом. Рецидивирующий и тяжелый увеит был причиной перевода на ГИБП у 8 (50,0%) детей – все они получают адалимумаб. Перевод на ГИБП из-за тяжести артрита обусловлен у двоих детей (12,5%) – один ребенок получает адалимумаб, второй – этанерцепт, эпизод увеита был однократно, увеит *de novo*. Непереносимость метотрексата и тяжесть артрита были причиной перевода на ГИБП у двоих детей (9,1%) – одна девочка (АНФ-позитивная, HLA B27-негативная) получает адалимумаб, второй ребенок получает тофацитиниб в комбинации с циклоспорином. Тофацитиниб является третьим препаратом (после применения адалимумаба, абатацепта, вследствие обострения суставного синдрома на каждом из препаратов). По увеиту достигнута ремиссия на адалимумабе через 4 нед., артрит I степени активности сохраняется на терапии тофацитинибом.

Адалимумаб получали 14 (87,5%) пациентов от общего числа детей, лечившихся биологическими БМПП: 9 детей (56,2%) находятся на комбинированной терапии метотрексатом и адалимумабом, адалимумаб был добавлен по комбинированным показаниям – по тяжести течения артрита и рецидивирования увеита. Монотерапию адалимумабом получают 4 детей (25%), у них метотрексат отменен в связи с ремиссией. Ремиссия активного увеита на фоне терапии адалимумабом была достигнута у 12 из 14 больных, получавших адалимумаб (86%), через 2 (2; 8) нед. от начала лечения.

Одна девочка получает мофетила микофенолат в комбинации с адалимумабом. Мофетила микофенолат был назначен офтальмологами в связи с тяжестью увеита, суставной синдром появился позже. После появления суставного синдрома увеит рецидивировал, к терапии был добавлен адалимумаб. Ребенок позитивный по HLA B27 и отрицательный по АНФ. В данное время увеит носит вялотекущий характер, по артриту достигнута ремиссия.

Один пациент получает комбинированную терапию – метотрексат с этанерцептом, увеит был *de novo*, эпизод увеита был один раз, быстро купировался на фоне применения ГКС и комбинированной терапии, что послужило

поводом не отменять терапию этанерцептом. Среди пациентов, с ЮИА-ассоциированным увеитом, получающих биологическую БМПП, сопутствующую терапию небиологическим БМПП получают 12/16 пациентов (75%), из них 10 пациентов (83,3%) получают метотрексат в дозе 15 мг/м² в нед., один (8,3%) получает циклоспорин А в дозе 3 мг/кг/сут и один пациент (8,3%) получает мофетила микофенолат 600 мг/м² x 2 раза в сут.

На фоне терапии БМПП у 13/16 (81,3%) детей достигнута ремиссия увеита. Трое детей (18,7%) наблюдаются с подострым и вялотекущим увеитом. Ремиссия артрита достигнута у 9 пациентов (56,3%), у 7 (43,8%) артрит имеет низкую степень активности. Возраст дебюта артрита, увеита и время между артритом и увеитом не оказывали влияния на вероятность достижения ремиссии по увеиту.

Ремиссия увеита была чаще при неосложненном варианте увеита (93,8% vs. 71,4%), была ассоциирована с ремиссией по суставному синдрому (70 vs. 33,3), чаще фиксировалась среди пациентов с энтезит-ассоциированным (45,0), олигоарткулярным (40,0) и реже среди пациентов с полиарткулярным (15,0%) вариантами ЮИА. Ремиссия увеита зафиксирована у всех пациентов мужского пола и у 72,7% девочек ($p=0,052$), а также у всех носителей антигена HLA B27 (100% vs. 78,6%) не была связана с типом манифестации увеита: частота ремиссии при остром манифестном увеите составила 80%, а при хроническом увеите - 88,9%. Среди типов увеита ремиссия чаще фиксировалась среди пациентов с передним увеитом (86,7%) и реже среди пациентов с панувеитом (50,0%).

Увеит de novo. На фоне терапии этанерцептом у четырех детей (17,4%) развился увеит *de novo*. Дети с увеитом *de novo* имели младший возраст артрита – 5,0 (2,3; 9,5) года по сравнению с остальными детьми 9,0 (5,0; 13,0) года ($p=0,180$) и сопоставимый возраст дебюта увеита 11,0 (8,0; 14,5) года по сравнению с остальными детьми 10,0 (6,0; 13,0) года ($p=0,654$). Все случаи такого увеита развились у детей, получавших терапию этанерцептом. Увеит *de novo* был только у детей сахара и составил 2,4% от общего числа детей сахара с ЮИА ($p=0,297$). При распределении пациентов с увеитом *de novo* по подтипам ЮИА у одного пациента был ЭАА, у одного полиарткулярный вариант, у двух олигоарткулярный вариант ЮИА. Во всех случаях

увеит *de novo* был хроническим неосложненным неманифестным передним увеитом. Все пациенты были серонегативными по АНФ, взаимосвязи с носительством антигена HLA B27 не выявлено ($p=0,601$). Ремиссия достигнута во всех случаях увеита *de novo*.

У первого пациента дебют ЮИА в возрасте 1,5 года, увеит развился через 8,5 года после дебюта ЮИА в 10 лет, ребенок был на базисной терапии метотрексатом, который был отменен в связи с непереносимостью. Был назначен циклоспорин, на 6-й год заболевания из-за активности суставного синдрома был назначен этанерцепт. Через 2 года терапии этанерцептом развился увеит, назначен адалимумаб в комбинации с метотрексатом. Ребенок негативный по антигену HLA B27. В данное время девочка в ремиссии.

У второго ребенка дебют ЮИА развился в 7 лет. Мальчик в течение трех лет получал терапию метотрексатом, однако в связи с активностью артрита был назначен этанерцепт. Спустя 2 года терапии этанерцептом и метотрексатом, на 5-м году болезни в возрасте 12 лет развился увеит, назначен адалимумаб. Ребенок отрицательный по АНФ и HLA B27. В данное время пациент в ремиссии.

У третьего ребенка (мальчик) ЮИА развился в 12 лет, была инициирована терапия метотрексатом, этанерцепт назначен спустя 1 мес. заболевания в связи с высокой активностью артрита. Ребенок в течение 6 лет получал комбинированную терапию метотрексатом и этанерцептом. Увеит развился на 5-м году заболевания в возрасте 17 лет и быстро купировался при помощи топических кортикостероидов. Мальчик продолжает получать этанерцепт в комбинации с метотрексатом. Ребенок отрицательный по АНФ и позитивный по антигену HLA B27. В данное время пациент в ремиссии по увеиту, по артриту сохраняется низкая степень активности.

Четвертый ребенок заболел ЮИА в возрасте 3 лет и в течение двух лет получал терапию метотрексатом, далее назначен этанерцепт в связи с активностью артрита, однако спустя 2 года терапии этанерцептом в возрасте 6 лет развился увеит, что потребовало назначения адалимумаба. Ребенок был отрицательный по АНФ и по антигену HLA B27. В данное время пациент в ремиссии. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице.

Обсуждение. Целью нашего исследования было изучить клинико-демографические данные пациентов,

Характеристика пациентов с увеитом, ассоциированным с ювенильным идиопатическим артритом

Возраст дебюта, г.	Возраст увеита, г.	Пол	Национальность	АНФ	HLA B 27	Тип ЮИА, IAR [2]	Манифестный увеит	Тип увеита	Последовательность терапии	Отмена метотрексата	Текущая терапия	Осложнения	Ремиссия артрит	Ремиссия увеит	Увеит de novo
7	11	М	С	НД	+	ЭАА	О	НД	МТТ>ГКС+МТТ> МТТ	-	МТТ	-	+	+	-
3	4	Ж	Р	НД	-	ОА	Х	ПАН	МТТ>ЦсА>ГКС+ЦсА>ЦсА	+(НЯ)	ЦсА	АФ, ОС	+	+	-
3	5	Ж	У	НД	-	ОА	Х	НД	МТТ>МТТ+ЦсА+ГКС> МТТ+ЦсА	-	МТТ+ЦсА	-	+	+	-
12	13	М	С	+	+	ЭАА	О	П	МТТ>ГКС+МТТ+АДА> МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	-	+	+	-
8	10	Ж	Р	-	-	ОА	Х	П	МТТ>ГКС+МТТ> МТТ	-	МТТ	-	+	+	-
9	12	М	С	+	+	ЭАА	Х	П	МТТ>МТТ+ГКС+АДА> МТТ+АДА>АДА	+(РЕМ)	АДА	-	-	+	-
8	8	Ж	С	+	-	ПА	Х	П	МТТ>МТТ+ЦсА>ГКС+МТТ+ЦсА>ЦсА>АДА	+(НЯ)	АДА	-	-	+	-
4	4	Ж	Р	НД	-	ОА	Х	П	МТТ>ГКС+МТТ> МТТ	-	МТТ	АФ,КАТ	+	+	-
16	17	М	С	-	+	ЭАА	О	П	МТТ>ГКС+МТТ> МТТ	-	МТТ	-	-	+	-
5	6	М	Р	-	+	ЭАА	Х	НД	МТТ>МТТ+ГКС>МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	КАТ,АФ	+	+	-
5	6	М	С	+	-	ОА	Х	П	МТТ>ГКС+АДА>АБА>ЦсА+ТОФ>ЦсА+ТОФ	+(НЯ)	ЦсА+ТОФ	ДР	-	+	-
11	13	Ж	С	НД	-	ПА	Х	НД	МТТ>МТТ+ЦсА>ГКС+МТТ+ЦсА>МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	-	+	+	-
9	9	М	С	-	-	ОА	Х	П	ГКС+МТТ> МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	АртФ, КАТ, ДР	+	+	-
10	10	М	С	+	+	ЭАА	О	П	МТТ>МТТ+ГКС>МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	-	-	+	-
14	16	Ж	С	+	-	ПА	Х	ПАН	МТТ>МТТ+ГКС>МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	КАТ	-	-	-
16	17	М	С	-	+	ЭАА	Х	П	МТТ>МТТ+ГКС>МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	-	+	+	-
14	14	Ж	С	-	-	ОА	Х	П	ГКС> ГКС+ММФ>ММФ+АДА	-	ММФ+АДА	КАТ,РШ, АртФ	+	-	-
4	4	Ж	С	+	-	ОА	О	П	МТТ>МТТ+ГКС>МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	-	-	-	-
13	12	Ж	С	-	+	ЭАА	Х	П	ГКС> МТТ	-	МТТ	-	+	+	-
1,5	10	Ж	С	НД	-	ПА	Х	НД	МТТ>МТТ+ЦсА>ЭТА> ГКС+АДА>АДА	+(НЭ)	АДА	-	+	+	+
7	12	М	С	-	-	ОА	Х	П	МТТ>МТТ+ЭТА>ГКС+МТТ+АДА>МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	-	+	+	+
12	17	М	С	-	+	ЭАА	Х	НД	МТТ>МТТ+ЭТА> ГКС+ МТТ+ЭТА>МТТ+ЭТА	-	МТТ+ЭТА	-	-	+	+
3	6	М	С	-	-	ОА	Х	П	МТТ>МТТ+ЭТА> ГКС+МТТ+АДА>МТТ+АДА>АДА	+(РЕМ)	АДА	-	+	+	+

Примечание. АДА – адалимумаб, АНФ – антинуклеарный фактор, АртФ – артифакция, АФ – афакция, ГКС – глюкокортикостероиды, ДР – дистрофия роговицы, Ж – женский, КАТ – катаракта, М – мужской, ММФ – мофетила микофенолат, МТТ – метотрексат, НД – нет данных, НЭ – неэффективность, НЯ – нежелательные явления, О – острый (манифестный) увеит, ОА – олигоартрит, ОС – отслойка сетчатки, П – передний увеит, ПА – полиартрит, ПАН – панувеит, РЕМ – ремиссия, Р – русский/ая, РШ – ретиношизис, С – саха, ТОФ-тофацитиниб, У – узбечка, Х – хронический увеит, ЦсА – циклоспорин А, ЭАА – энтезит-ассоциированный артрит.

страдающих ЮИА-ассоциированным увеитом. В ходе работы было выявлено, что средний возраст дебюта увеита составил 10,0 года (6,0; 13,0), что не согласуется с международными данными [7, 13, 38]. Стоит отметить, что в нашей работе также не было выявлено ассоциации увеита с типом артрита, что противоречит международным данным, так увеит обычно ассоциирован с олигоарткулярным вариантом ЮИА или энтезит-ассоциированным вариантом [6, 15, 33], расхождения могут быть связаны с малым размером выборки либо с этническими особен-

ностями заболевания в Республике Саха (Якутия), где преобладающим типом артрита является энтезит-ассоциированный вариант ЮИА [26]. Это также может объяснить примерно равное распределение по полу с небольшим преобладанием мальчиков, что также противоречит основным результатам исследования, где девочки болеют чаще, чем мальчики. Распределение увеита по полу практически полностью отражает распределение по подтипам ЮИА, описанное ранее [26]. Отсутствие в выборке некоторых подтипов ЮИА (псориатический, недифферен-

цированный) можно также объяснить малым объемом выборки. Данные об иммунологических характеристиках также не соответствуют международным представлениям о роли АНФ и HLA-B27 антигена, что отражает ранее опубликованные данные по эпидемиологии ЮИА в Республике Саха [19, 31].

В настоящее время как небιологические, так и биологические БМПП считаются довольно эффективной терапией, позволяющей установить контроль за воспалительным процессом. Терапия метотрексатом, согласно данным систематического обзора и ме-

таанализа, показала эффективность в 73% случаев [11], в нашем исследовании пролонгированную терапию метотрексатом получают 22,7% детей из тех, кому он был назначен. Однако учитывая, что у части пациентов были смешанные показания к переключению на ГИБП (артрит и увеит), более точную цифру ответчиков на метотрексат представить затруднительно.

Среди БМПП чаще использовалась группа антиФНО альфа, 87,5% процентов получали терапию адалимумабом. В настоящее время комбинация адалимумаба с метотрексатом обладает наибольшим уровнем эффективности и доказательности для лечения ЮИА ассоциированного увеита. Существует как минимум 2 рандомизированных контролируемых исследования, подтверждающих его эффективность [3, 10, 27]. В нашем исследовании адалимумаб как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом был достаточно эффективным, что согласуется с современными литературными данными.

В нашем исследовании у 4 детей развился увеит de novo на фоне терапии этанерцептом. В настоящее время этанерцепт не рекомендован пациентам с ЮИА-ассоциированным увеитом в связи с его низкой эффективностью, по сравнению с адалимумабом [10]. В литературе известны факты развития увеита у пациентов, получавших этанерцепт [12, 18, 30], что в целом согласуется с нашими данными, однако уверенно утверждать о причинно-следственной связи увеита и терапии этанерцептом в настоящее время не представляется возможным [20].

Также необходимо отметить, что в нашем исследовании был пациент на терапии тофаситинибом, в связи с плохо контролируемым суставным синдромом. В настоящее время нет достаточных данных об эффективности ингибиторов янус-киназы при ЮИА-ассоциированных увеитах, однако единичные описания клинических случаев показывают возможность использования этого класса препаратов в лечении увеитов [5]. У нашего пациента, получающего терапию тофаситинибом, не зафиксировано обострений увеита, несмотря на резистентный характер заболевания и частую смену БМПП.

В отношении увеитов de-novo стоит отметить, что его развили 4 ребенка, получавших этанерцепт, что составило 17,4% от общего числа детей с увеитами, при этом все пациенты были национальности саха и 3/4 (75%) были

мальчики. Среди детей национальности саха частота увеита de-novo была еще более высокой и составила 4/18 (22,2%), что существенно превышает известные данные о частоте увеита de-novo. В большинстве исследований его частота составляет около 6,7% [22]. У мальчиков медиана возраста была на 1,5 года старше, что также отражает ассоциацию с преобладанием ЭАА среди детей Республики Саха.

Частота хирургических вмешательств у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) и увеитом остается высокой. Это связано с тем, что увеит часто приводит к осложнениям, таким как катаракта, глаукома, лентовидная кератопатия, а также передние и задние синехии, что требует хирургической коррекции для улучшения прогноза зрительных функций. По литературным данным, около 29% пациентов нуждаются в оперативном вмешательстве [23], что соответствует и нашим результатам.

Ограничения исследования связаны с ретроспективным характером исследования, ограниченным числом участников исследования. Выбор терапии у детей с ЮИА был зачастую связан с артритом и увеитом, что затрудняет оценку эффективности конкретного вида терапии в отношении увеита. Наличие утерянных данных также оказывает влияние на результаты исследования.

Заключение. В нашем исследовании продемонстрированы основные эпидемиологические, клинические особенности течения увеитов, ассоциированных с ЮИА, а также исходы на фоне терапии, в Республике Саха (Якутия). Увеит среди детей с ЮИА чаще встречается у мальчиков национальности саха и чаще у детей более старшего возраста. Мужской пол, неосложненное течение увеита и носительство антигена HLA B27 были ассоциированы с лучшими показателями достижения ремиссии увеита. Не установлено связи с типами ЮИА, продемонстрирована низкая эффективность стартовой терапии метотрексатом. Все случаи увеита de-novo зафиксированы только у детей национальности саха, большая часть из которых мальчики. В целом эпидемиология увеитов отражает эпидемиологические особенности ЮИА в Республике Саха, однако необходимы последующие эпидемиологические исследования.

Работа выполнена в рамках темы НИР ФГБНУ «ЯНЦ КМП» «Физическое развитие и состояние здоровья детского населения в условиях Крайнего

Севера (на примере Якутии)» (номер госрегистрации: 1021062411641-9-3.2.3), госзадания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2023-0003).

Литература

1. Аклаева Н.А., Аветисов С.Э., Егоров Е.А. Национальное руководство по офтальмологии. 2-е изд. ГЭОТАР-Медиа, 2022. 904 с.
2. Aklaeva N.A., Avetisov S.E., Egorov E.A. National manual of ophthalmology. 2nd ed. GEOTAR-Media, 2022; 904 p.
3. Клинические рекомендации. Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом / Общероссийск. обществен. орг. «Ассоциация врачей-офтальмологов». МЗ РФ, 2017.
4. Clinical recommendations. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Sect. All-Russian public organization "Association of Ophthalmologists". 2017.
5. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis/ Ramanan AV, Dick AD, Jones AP [et al.] // N Engl J Med. 2017 Apr 27;376(17):1637–46.
6. Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. Arthritis Care Res./ Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, [et al.] // American College of Rheumatology/2019 2019 Jun;71(6):703–16.
7. Bauermann P, Heiligenhaus A, Heinz C. Effect of Janus Kinase Inhibitor Treatment on Anterior Uveitis and Associated Macular Edema in an Adult Patient with Juvenile Idiopathic Arthritis. Ocul Immunol Inflamm. 2019 Nov 17;27(8):1232–4.
8. Chronic Uveitis in Children/Kumar P, Gupta A, Bansal R, [et al.] // Indian J Pediatr. 2022 Apr;89(4):358–63.
9. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ)/Yasumura J, Yoshiro M, Okamoto N, [et al.] // Pediatr Rheumatol. 2019 Dec;17(1):15.
10. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus/Bou R, Adán A, Borrás F [et al.] // Rheumatol Int. 2015;35(5):777.
11. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative/ Constantin T, Foeldvari I, Anton J, [et al.] // Ann Rheum Dis. 2018 Aug; 77(8):1107–17.
12. Current evidence of anti-tumor necrosis factor α treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs/ Simonini G, Druce K, Cimaz R, [et al.] // Arthritis Care Res. 2014 Jul; 66(7):1073–84.
13. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach/Simonini G, Paudyal P, Jones GT, [et al.] // Rheumatol Oxf Engl. 2013 May;52(5):825–31.
14. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis/Heinrike Schmeling, Schmeling H, Gerd Horneff, [et al.] // Rheumatology. 2005 Aug 1;44(8):1008–11.
15. Evaluation of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis- Associated Uveitis from Rheumatology Perspective/ Bağlan E, Özdel S, Özdemir K, [et al.]// Turk J Pediatr Dis. 2022 Feb 28;1–4.
16. Evidence-based, interdisciplinary guide-

lines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis/Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, [et al.]. // Rheumatol Int. 2012 May;32(5):1121–33.

15. Frequency of juvenile idiopathic arthritis and associated uveitis in pediatric rheumatology clinics in Turkey: A retrospective study, JUPITER/ Sahin S, Acari C, Sonmez HE, [et al.]. // Pediatr Rheumatol Online J. 2021 Aug 23;19(1):134.

16. Here Comes the SUN (Part 2): Standardization of Uveitis Nomenclature for Disease Classification Criteria/Van Gelder RN, Sen HN, Tufail A, [et al.]. // Am J Ophthalmol. 2021 Aug;228:A2–6.

17. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature/ Carvounis PE, Herman DC, Cha S, [et al.]. // Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol. 2006 Mar;244(3):281–90.

18. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis/Pirjo Tynjälä, Tynjälä P, Päivi Lindahl, [et al.]. // Ann Rheum Dis. 2006 Oct 26;66(4):548–50.

19. Juvenile idiopathische Arthritis/Klotsche J, K. Minden, Minden K, [et al.]. 2007 Jan 1;175–262.

20. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. Arthritis Rheum. 2007 Oct;56(10):3248–52.

21. Long-term outcomes of cataract surgery in children with uveitis/Yangzes S, Seth N, Singh R, [et al.]. // Indian J Ophthalmol. 2019;67(4):490.

22. Occurrence of uveitis and flares in juvenile idiopathic arthritis patients upon tumour necrosis factor (tnf)- inhibitors. /Baucks C, Zimmer A, Hopsch T, [et al.]. In: Scientific Abstracts [Internet].

BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2024 [cited 2024 Sep 13]. p. 1164.2-1165. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2024-eular.2027>

23. Outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis and spondyloarthritis patients – a 5-year follow up study/ Pinheiro FO, Leuzinger-Dias M, Fernandes BM, [et al.]. In: XXXIX Congresso Brasileiro de Reumatologia [Internet]. Sociedade Brasileira de Reumatologia; 2022 [cited 2024 Sep 13]. Available from: <http://www.reumatologia.org.br/downloads/anais2022/%28D%291754.pdf>

24. Pediatric uveitis: A comprehensive review/ Maleki A, Anesi SD, Look-Why S, [et al.]. // Surv Ophthalmol. 2022 Mar;67(2):510–29.

25. Presence of uveitis as indicator of juvenile idiopathic arthritis severity: results of a retrospective cohort study/Yakovlev A.A., Gaidar E.V., Belozero K.E., [et al.]. // Pediatr. 2023 Jul 6;14(2):37–47.

26. Prevalence and structure of juvenile idiopathic arthritis in children in the Republic of Sakha (Yakutia)/Vinokurova F.V., Argunova V.M., Sleptsova P.A., [et al.]. // Yakut Med J. 2020;(4):6–9.

27. Quartier P. Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Chronic Uveitis: Recent Therapeutic Approaches. J Clin Med. 2021 Jun 30;10(13):2934.

28. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. 2007;369.

29. Risk of Cataract Development among Children with Juvenile Idiopathic Arthritis-Related Uveitis Treated with Topical Corticosteroids/ Thorne JE, Woreta FA, Dunn J, [et al.]. // Ophthalmology. 2010 Jul;117(7):1436–41.

30. Risk of new-onset uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with anti-TNFα

agents/ Rotraud K. Saurenmann, Saurenmann RK, Alex V. Levin, [et al.]. // J Pediatr. 2006 Dec 1;149(6):833–6.

31. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Clin Immunol. 2020 Feb;211:108322.

32. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol. 2005 Sep;140(3):509–16.

33. The economic burden of juvenile idiopathic arthritis-results from the German paediatric rheumatology database/Minden K, Niewerth M, Listing J, [et al.]. // Clin Exp Rheumatol. 2009 Sep 1;27(5):863–9.

34. The Large Hellenic Study of Uveitis: Diagnostic and Therapeutic Algorithms, Complications, and Final Outcome/ Kalogeropoulos D, Asproudis I, Stefaniotou M, [et al.]. // Asia-Pac J Ophthalmol. 2023 Jan;12(1):44–57.

35. Update on biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis/Thomas J, Kuthyar S, Shantha JG, [et al.]. // Ann Eye Sci. 2021 Jun;6:19.

36. Update on the management of uveitis in children: an overview for the clinician/Kim L, Li A, Angeles-Han S, [et al.]. // Expert Rev Ophthalmol. 2019 Sep 3;14(4–5):211–8.

37. Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis./Charlotte L. L. van Meerwijk, Jonas J.W. Kuiper, Joeri W van Straalen, [et al.]. 2023 Nov 15;1–9.

38. Uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis patients and in juvenile spondyloarthritis/ enthesitis-related arthritis – is there any difference? / Martins A., Ganhão S., Oliveira Pinheiro F., [et al.]. // Ann Rheum Dis. 2023 Jun 1;82(Suppl 1):672.

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.14

УДК 579.842.16; 615.33; 616-035.2

КУЗЬМИНА Ариана Афанасьевна – к.фарм.н., зав. кафедрой Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, aakuzmina63@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5220-0766; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», с.н.с. ФГБНУ «ЯНЦ КМП», biomeddykt@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2746-0608; **ШАМАЕВА Степанида Харитоновна** – к.б.н., зав. лаб. ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2 – Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, stevass@mail.ru; **ПОТАПОВ Александр Филиппович** – д.м.н., проф. Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», rotarov-paf@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-2087-543X; **БУШКОВА Элина Александровна** – к.м.н., доцент Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», albushkova@yandex.ru, ORCID: 0009-0005-0245-561X; **МАЛОГУЛОВА Ирина Шамильевна** – к.б.н., доцент Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», proserin@mail.ru, ORCID 0000-0003-0687-7949.

А.А. Кузьмина, Т.М. Климова, С.Х. Шамаева, А.Ф. Потапов, Э.А. Бушкова, И.Ш. Малогулова

МОНИТОРИНГ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ШТАММОВ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

В условиях многопрофильного стационара г. Якутска проведена оценка распространенности и резистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae* к антибактериальным препаратам. В исследование включены 4580 штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов ГБУ РС(Я) «Республиканская больница №2 – Центр экстренной медицинской помощи» в период с 2016 по 2022 г. Анализ показал, что основная доля штаммов *Klebsiella pneumoniae* выявляется в отделениях реанимационного и хирургического профиля. В динамике наблюдаются увеличение распространенности штаммов *Klebsiella pneumoniae* и рост резистентности к карбапенемам на фоне высокой доли изолятов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, антибиотикорезистентность, карбапенемы, карбапенемаза, AMRcloud, мониторинг.

The study evaluated the prevalence and resistance of *Klebsiella pneumoniae* strains to antibacterial drugs. This study included 4580 *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from patients of the Republican Hospital No. 2 - Emergency Medical Care Center in the period from 2016 to 2022. The analysis showed that the majority of *Klebsiella pneumoniae* strains detected in intensive care and surgical departments. The dynamics show an increase in the prevalence of *Klebsiella pneumoniae* strains and an increase in resistance to carbapenems, against the background of a high proportion of isolates producing extended-spectrum β-lactamases.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, antibiotic resistance, carbapenems, carbapenemase, AMRcloud, monitoring.