

М.М. Костик<sup>1</sup>, Е.В. Гайдар<sup>1</sup>, М.Ф. Дубко<sup>1</sup>, В.В. Масалова<sup>1</sup>, Л.С. Снегирёва<sup>1</sup>, И.А. Чикова<sup>1</sup>,  
Е.А. Исупова<sup>1</sup>, Т.Н. Никитина<sup>1</sup>, Е.Д. Серогодская<sup>1</sup>, О.В. Калашникова<sup>1</sup>, А. Равелли<sup>2,3</sup>, В.Г. Часнык<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Институт Г. Газлини, Генуя, Италия

<sup>3</sup> Университет Генуи, Генуя, Италия

# Способна ли терапия метотрексатом предотвращать развитие увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом: результаты ретроспективного исследования

## Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 28.04.2015 г., принята к печати: 28.08.2015 г.

Увеит является одним из наиболее частых внесуставных проявлений ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). В настоящее время изучается возможность снижения риска развития увеита у детей с ЮИА при применении метотрексата. **Цель исследования:** проанализировать результаты терапии детей с ЮИА, изучив связь применения метотрексата с риском развития увеита. **Методы:** проведено ретроспективное неконтролируемое исследование. Изучены истории болезни пациентов с ЮИА, которые лечились на протяжении не менее 2 лет с момента дебюта заболевания. Сравнивали результаты лечения больных, получавших и не получавших метотрексат (базовая терапия — нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты и внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов). Учитывали установленные случаи развития увеита. **Результаты:** в исследовании проанализированы результаты наблюдения 281 ребенка с ЮИА. В группе метотрексата развитие увеита зафиксировано у 22/191 (11,5%), в группе сравнения — у 42/90 (46,7%) больных (ОШ 6,7; 95% ДИ 3,7–12,3). Время между дебютом ЮИА и развитием увеита в сравниваемых группах не различалось и составило 24 (12; 67) и 17 мес (7; 35), соответственно ( $p = 0,232$ ). Многофакторный регрессионный анализ показал, что основными предикторами развития увеита были олигоартикулярный вариант течения ЮИА (ОР = 1,89), позитивность по антинуклеарному фактору (ОР = 2,14), дебют ЮИА в возрасте до 5 лет (ОР = 2,56), женский пол (ОР = 1,82) и отсутствие в схеме терапии метотрексата (ОР = 0,24). **Заключение:** лечение метотрексатом может приводить к снижению риска развития увеита у пациентов с ЮИА. Для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение рандомизированных исследований.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, увеит, риск, метотрексат.

(Для цитирования: Костик М. М., Гайдар Е. В., Дубко М. Ф., Масалова В. В., Снегирёва Л. С., Чикова И. А., Исупова Е. А., Никитина Т. Н., Серогодская Е. Д., Калашникова О. В., Равелли А., Часнык В. Г. Способна ли терапия метотрексатом предотвращать развитие увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом: результаты ретроспективного исследования. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (4): 477–482. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1386)

M.M. Kostik<sup>1</sup>, E.V. Gaydar<sup>1</sup>, M.F. Dubko<sup>1</sup>, V.V. Masalova<sup>1</sup>, L.S. Snegireva<sup>1</sup>, I.A. Chikova<sup>1</sup>, E.A. Isupova<sup>1</sup>,  
T.N. Nikitina<sup>1</sup>, E.D. Serogodskaya<sup>1</sup>, O.V. Kalashnikova<sup>1</sup>, A. Ravelli<sup>2,3</sup>, V.G. Chasnyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Giannina Gaslini Institute, Genoa, Italy

<sup>3</sup> University of Genoa, Genoa, Italy

## Can the Methotrexate Therapy Prevent the Development of Uveitis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of a Retrospective Study

**Background:** Uveitis is one of the most common extra-articular manifestations of juvenile idiopathic arthritis (JIA). Currently, the possibility of reducing the risk of uveitis in children with JIA by using methotrexate has been studied. **Objective:** Our aim was to analyze the results of treatment of children with JIA by studying the relation between the use of methotrexate and the risk of uveitis. **Methods:** A retrospective uncontrolled study. The case histories of patients with JIA who were treated for at least 2 years after the onset of the disease were studied. The results of treatment of patients who received and who did not receive methotrexate were studied (standard therapy — non-steroidal anti-inflammatory drugs and intra-articular injections of glucocorticoids). The established cases of uveitis were taken into account. **Results:** The study analyzed the results of observation of 281 children with JIA. In the methotrexate group, uveitis was detected in 22/191 (11.5%), and in the control group — in 42/90 (46.7%) of patients (OR 6.7; 95% CI 3.7–12.3). The time period between the onset of JIA and development of uveitis in two groups under study was the same and equal to 24 (12; 67) and 17 months (7; 35), respectively ( $p = 0.232$ ). Multivariate regression analysis showed that the main predictors of uveitis were oligoarticular course of JIA (HR = 1.89), positive antinuclear antibody test (HR = 2.14), onset of JIA under the age of 5 (HR = 2.56), female gender (HR = 1.82), and the absence of methotrexate in the therapy (HR = 0.24). **Conclusion:** The treatment with methotrexate may reduce the risk of uveitis in patients with JIA. To confirm this hypothesis, randomized studies are needed.

**Key words:** children, juvenile idiopathic arthritis, uveitis, risk, methotrexate.

(For citation: Kostik M. M., Gaydar E. V., Dubko M. F., Masalova V. V., Snegireva L. S., Chikova I. A., Isupova E. A., Nikitina T. N., Serogodskaya E. D., Kalashnikova O. V., Ravelli A., Chasnyk V. G. Can the Methotrexate Therapy Prevent the Development of Uveitis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of a Retrospective Study. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (4): 477–482. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1386)

## ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — частая причина развития хронического переднего увеита в детском возрасте — наиболее распространенного внесуставного проявления заболевания [1]. Начало хронического переднего увеита часто протекает бессимптомно, при этом могут поражаться один или оба глаза [2]. Особенность увеита состоит в том, что его практически невозможно диагностировать без офтальмологического обследования с применением биомикроскопии. Поздняя диагностика увеита, а также его неконтролируемое течение приводят к развитию таких осложнений, как катаракта, кератопатия, формирование задних синехий и развитие глаукомы, вызывают снижение остроты зрения вплоть до слепоты [3]. В настоящее время увеит является причиной слепоты у каждого десятого пациента в развитых странах мира [4].

Увеит развивается почти у 20% пациентов с ЮИА, преимущественно в первые 2 года от дебюта суставного синдрома [5–7]. Более короткий интервал между началом артрита и развитием увеита служит прогностическим признаком тяжелого течения увеита [8]. В предшествующих исследованиях было показано, что основными факторами риска развития увеита являются олигоартикулярный субтип артрита, ранний возраст дебюта и серопозитивность по антинуклеарному фактору (АНФ) [9].

Профилактика глазных осложнений ЮИА напрямую зависит от своевременной диагностики и правильного лечения заболевания [3]. Так, Американская академия педиатрии, Международная лига ревматологических ассоциаций (ILAR) и Американская коллегия ревматологов (ACR) рекомендуют пациентам с ЮИА диспансерный осмотр окулистом с выполнением биомикроскопии каждые 3–6 или 12 мес в зависимости от возраста и субтипа заболевания [10, 11]. Однако в последнее время появляются рекомендации по проведению биомикроскопии чаще — каждые 3 мес [12].

Лечение увеита носит ступенчатый характер и, как правило, начинается с локальной терапии глюкокортикоидами с последующим применением метотрексата [13]. При неэффективности метотрексата к нему могут быть добавлены другие небиологические (циклоsporин А, азатиоприн, микофенолата мофетил) и биологические (адалимумаб, инфликсимаб, абатацепт) болезнью-модифицирующие базисные противоревматические препараты [14].

Метотрексат — основной небиологический противоревматический препарат, используемый в лечении ЮИА. Он способен вызывать ремиссию артрита более чем у половины больных с некоторыми субтипами ЮИА [15, 16], ремиссию увеита в 50–73% случаев [17–19]. Также показано, что отмена метотрексата приводила к обострению увеита у больных, находившихся в состоянии ремиссии [20]. Нерешенным остается вопрос, снижает ли препарат риск развития увеита у детей с ЮИА. Решение этого вопроса позволит расширить показания для применения метотрексата в лече-

нии детей с олигоартритом, поскольку именно для этой категории больных характерна высокая распространенность увеита. Вместе с тем дети с олигоартритом, как правило, не являются кандидатами для терапии метотрексатом, по крайней мере в начале заболевания [21].

В одном из последних исследований, выполненных в Италии, показано, что раннее назначение метотрексата было связано с двукратным снижением риска развития увеита [22]. Однако следует отметить, что в Европе и Северной Америке основой лечения олигоартикулярных вариантов ЮИА является внутрисуставное введение пролонгированных глюкокортикоидов [21]. Данная схема терапии в России применяется редко в связи с отсутствием пролонгированных глюкокортикоидов в реальной клинической практике. Зачастую российские пациенты с ЮИА начинают получать лечение метотрексатом при неэффективности предшествующей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или глюкокортикоидами при их внутрисуставном введении. Указанные различия в терапии детей с ЮИА указывают на необходимость проведения национального исследования эффективности метотрексата по предупреждению развития увеита у таких пациентов.

Целью настоящего исследования было изучить профилактическую эффективность раннего назначения метотрексата для снижения риска развития увеита у российских детей с ЮИА.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное контролируемое исследование.

### Критерии соответствия

В исследовании анализировали истории болезни пациентов с ЮИА, диагностированным согласно критериям ILAR [23], постоянно лечившихся по поводу ЮИА на протяжении не менее 2 лет.

Сравнивали результаты лечения больных, получавших и не получавших метотрексат. Больные в группе метотрексата могли получать дополнительно только НПВП и внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов. Пациенты из группы сравнения получали только НПВП и внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов.

Пациентов, получавших любые другие лекарственные препараты, кроме метотрексата, НПВП и внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, исключали из исследования. Кроме того, не рассматривали результаты лечения больных с системным артритом, полиартритом, позитивным по ревматоидному фактору (РФ), и энтезитоассоциированным артритом. Также исключали пациентов, у которых развитие увеита было зафиксировано до развития суставного синдрома или до первого наблюдения в педиатрическом отделении нашей клиники.

### Условия проведения

Исследование выполнено на базе педиатрического отделения № 3 и отделения микрохирургии глаза клини-

ки Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

### Продолжительность исследования

Отбирали истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении № 3 с 2002 по 2012 гг.

### Исходы исследования

Основной исход исследования включал в себя формулирование гипотезы о том, что раннее назначение метотрексата способно уменьшать риск развития увеита в популяции детей с ЮИА. Дополнительные исходы исследования — поиск предикторов увеита в группе детей с ЮИА, а также подтверждение/опровержение гипотезы о том, что пациенты с ЮИА с/без увеита отличаются по ряду клинико-лабораторных признаков.

### Методы регистрации исходов

Для каждого пациента анализировали как минимум двухлетний период наблюдения, в течение которого фиксировали факт развития увеита. Для диагностики увеита всем пациентам было рекомендовано офтальмологическое обследование с использованием биомикроскопии каждые 3–4 мес которое выполнялось опытными офтальмологами. Диагностика хронического увеита основывалась на критериях Рабочей группы по стандартизации терминологии увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group, SUN) [24, 25].

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете (протокол № 4 от 25.03.2013). Исследование затрагивало только работу с медицинской документацией, все данные о пациентах были анонимизированы. Экспериментальные методы диагностики и лечения в исследовании не применяли.

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ выполнен при помощи пакетов программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных переменных представлено в виде медианы (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения двух групп категориальных переменных использовали тесты  $\chi^2$  и точный критерий Фишера, для сравнения количественных переменных — тест Манна–Уитни. При анализе факторов риска развития увеита использовали регрессионную модель Кокса, для каждой независимой переменной рассчитывали отношение шансов (ОШ) или отношение рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Анализ выживаемости проведен при помощи метода Каплана–Мейера с использованием первого эпизода увеита в качестве интересующего события. Для сравнения двух кривых выживаемости применялся логранговый критерий (log-rank test).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

В исследовании проанализированы результаты лечения 281 ребенка (из них 69,8% — девочки) с медианой продолжительности анамнеза ЮИА 4,8 (2,3; 8,6) года. Доля пациентов с возрастом дебюта до 5 лет составила 51,2%. Позитивность по АНФ выявлена у 40%, олигоартикулярный вариант течения ЮИА — у 73,3% пациентов. Лабораторные параметры активности представлены умеренно повышенной скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) — 16 (5; 25) мм/ч и практически нормальной концентрацией С-реактивного белка (СРБ) — 2,6 (0,2; 0,8) мг/л. Лечение НПВП получали 78%, внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов — 49% детей. В целом пациенты имели сравнительно небольшое число активных суставов — медиана 2 (1; 5); наиболее часто отмечалось вовлечение коленного (76%) и голеностопного (39%) суставов.

Метотрексат в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела в нед получал 191 пациент. Путь введения препарата выбирал лечащий врач: преимущественно (у 90,6% больных) это был подкожный способ введения преднаполненными шприцами.

При сравнении пациентов в зависимости от терапии метотрексатом выявлено, что у детей с ЮИА, получавших метотрексат, к моменту постановки диагноза имелись большее число активных суставов, более высокая СОЭ. В этой же группе реже встречался олигоартикулярный вариант течения болезни, чаще поражались лучезапястный и голеностопный суставы, а также мелкие суставы кистей и стоп (табл. 1). При оценке риска развития увеита у детей, получавших и не получавших метотрексат, в зависимости от возраста дебюта ЮИА получены разные результаты. Так, среди детей с возрастом дебюта ЮИА менее 5 лет частота развития увеита на терапии метотрексатом составила 20,8% по сравнению с детьми, не получавшими препарат (60,5%; ОШ = 5,8; 95% ДИ 2,7–12,7). Среди детей в возрасте старше 5 лет частота новых случаев увеита на терапии метотрексатом составила всего 2,2% по сравнению с детьми, не получавшими препарат (31,9%; ОШ = 20,6; 95% ДИ 4,5–95,2).

### Основные результаты исследования

В течение периода наблюдения, составившего не менее 2 лет, развитие увеита было зафиксировано у 64 (22,8%) пациентов, медиана срока постановки диагноза после дебюта ЮИА — 1,6 (0,7; 3,8) года. Частота увеита была ниже в группе детей, получавших метотрексат: 11,5% (22/191) по сравнению с 46,7% (42/90) в группе детей, получавших только НПВП и внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ОШ 6,7; 95% ДИ 3,7–12,3; рис.). Время между дебютом ЮИА и развитием увеита в сравниваемых группах не различалось и составило 24 (12; 67) и 17 мес (7; 35), соответственно ( $p = 0,232$ ).

### Факторы риска развития увеита у больных с ювенильным идиопатическим артритом

Пациенты, у которых в течение 2 лет после дебюта ЮИА был диагностирован увеит, имели младший возраст,

Таблица 1. Различия между пациентами в зависимости от наличия терапии метотрексатом

Показатель	MT+ (n = 191)	MT- (n = 90)	p
Пол, женский, абс. (%)	132 (69,1)	64 (71,1)	0,728
Возраст дебюта ЮИА, годы	4,4 (2,3; 7,9)	5,3 (2,1; 9,6)	0,171
Олигоартрит, абс. (%)	125 (65,5)	81 (90,0)	<b>0,001</b>
АНФ+, абс. (%)	61/151 (40,4)	29/72 (40,3)	0,988
СОЭ, мм/ч	17,0 (5,0; 25,0)	11,0 (5,0; 21,0)	<b>0,041</b>
СОЭ > 20 мм/ч, абс. (%)	85/180 (47,2)	31/86 (36,1)	0,092
СРБ, мг/л	3,8 (0,2; 9,0)	2,0 (0,2; 7,0)	0,448
НПВП, абс. (%)	143/189 (75,7)	74/89 (83,2)	0,162
ВСГК, абс. (%)	53/180 (29,4)	27/83 (32,5)	0,606
Число активных суставов	3 (1; 7)	2 (1; 3)	<b>0,001</b>
Активные суставы, абс. (%):			
• шейный отдел	16 (8,4)	5 (5,6)	0,414
• височно-нижнечелюстной	4 (2,1)	0	0,171
• плечевой сустав	8 (4,2)	1 (1,1)	0,171
• локтевой сустав	23 (12,0)	5 (5,6)	0,089
• лучезапястный сустав	36 (18,9)	7 (7,8)	<b>0,016</b>
• голеностопный сустав	83 (43,5)	27 (30,0)	<b>0,033</b>
• коленный сустав	145 (75,9)	69 (76,7)	0,892
• тазобедренный сустав	22 (11,5)	12 (13,3)	0,664
• мелкие суставы кисти	62 (32,5)	11 (12,2)	<b>0,001</b>
• мелкие суставы стопы	36 (18,9)	6 (6,7)	<b>0,007</b>

Примечание. MT (+)/(-) — группы больных, получавших (+) и не получавших (-) метотрексат. Здесь и в табл. 2, 3: АНФ — антинуклеарный фактор, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ВСГК — внутрисуставные глюкокортикоиды, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок. Полужирным шрифтом выделены значения  $p < 0,05$ .

у них чаще встречался олигоартрит, отмечались более высокие значения СРБ и СОЭ, серопозитивность по АНФ (табл. 2).

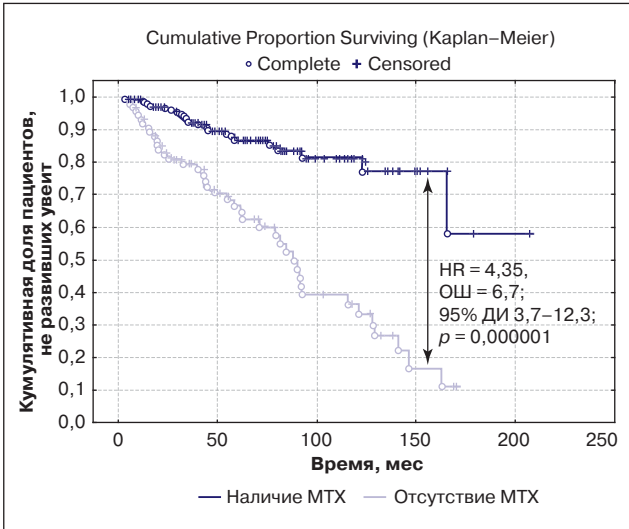
Многофакторный регрессионный анализ показал, что основными предикторами развития увеита были

олигоартикулярный вариант течения ЮИА, позитивность по АНФ, дебют ЮИА в возрасте до 5 лет, женский пол и отсутствие в схеме лечения метотрексата (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные дают основание для формулирования гипотезы о том, что назначение метотрексата способно снижать риск развития увеита. Примечательно, что в сравнении с исследованием, выполненном в Италии [22], увеличение в 2 раза пропорции пациентов, получающих метотрексат, привело к снижению риска развития увеита более чем в 4 раза. Нами определены основные предикторы развития увеита, хорошо известные по результатам ряда предыдущих исследований [6, 9, 12]. Патофизиологические основы эффективного предотвращения риска увеита показаны в экспериментальных исследованиях, отражающих способность метотрексата проникать в ткани глаза и создавать там более высокие концентрации, чем в плазме крови [26, 27]. Понимание факта развития увеита на фоне терапии метотрексатом (11,5% детей в нашем исследовании развили увеит на фоне терапии метотрексатом; 10,5% — в итальянском исследовании) имеет принципиальное значение, объясняющее развитие увеита механизмами самого заболевания. В эру широкого применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) часто обсуждается вопрос о роли самих препаратов в

Рис. Кумулятивная доля пациентов без увеита в сравниваемых группах (наличие/отсутствие в схеме лечения метотрексата)



Примечание. MTX — метотрексат.



**Таблица 2.** Сравнительный анализ больных с ювенильным идиопатическим артритом в зависимости от наличия у них увеита

Показатель	Увеит+ (n = 64)	Увеит- (n = 217)	p
Пол, женский, абс. (%)	51/64 (79,7)	145/217 (66,8)	0,492
Возраст дебюта ЮИА, годы	3,0 (1,9; 5,6)	5,1 (2,6; 9,0)	<b>0,001</b>
Олигоартрит, абс. (%)	53/64 (82,8)	153/217 (70,5)	0,051
АНФ+, абс. (%)	31/52 (59,6)	59/171 (34,5)	<b>0,001</b>
СОЭ, мм/ч	21 (9; 25)	12 (5; 25)	<b>0,043</b>
СОЭ > 20 мм/ч, абс. (%)	34/60 (56,7)	82/206 (39,8)	<b>0,024</b>
СРБ, мг/л	5,2 (0,7; 10)	2 (0,2; 7,0)	0,059
НПВП, абс. (%)	44/62 (70,97)	173/216 (80,1)	0,133
ВСГК, абс. (%)	19/59 (32,2)	61/204 (29,9)	0,742
Метотрексат, абс. (%)	23/64 (35,9)	168/217 (77,5)	<b>0,001</b>
Число активных суставов	2 (1; 3,5)	2 (1; 5)	0,094
Активные суставы, абс. (%):			
• шейный отдел	5/64 (7,8)	16/217 (7,4)	0,911
• височно-нижнечелюстной	0/64 (0)	4/217 (1,84)	0,272
• плечевой сустав	1/64 (1,56)	8/217 (3,7)	0,393
• локтевой сустав	6/64 (9,38)	22/217 (10,14)	0,864
• лучезапястный сустав	7/64 (10,9)	36/217 (16,6)	0,272
• голеностопный сустав	26/64 (40,6)	84/217 (38,7)	0,782
• коленный сустав	51/64 (79,7)	163/217 (75,1)	0,451
• тазобедренный сустав	6/64 (9,38)	28/217 (12,9)	0,448
• мелкие суставы кисти	11/64 (17,2)	62/217 (28,6)	0,069
• мелкие суставы стопы	5/64 (7,8)	37/217 (17,1)	0,067

**Таблица 3.** Факторы риска развития увеита: результаты многофакторного регрессионного анализа

Факторы риска	ОР (95% ДИ)	p
Пол, женский	1,82 (1,24; 3,83)	<b>0,045</b>
Олигоартрит	1,89 (1,31; 3,94)	<b>0,045</b>
АНФ+	2,14 (1,43; 4,11)	<b>0,006</b>
Метотрексат (нет)	0,24 (0,17; 0,53)	<b>0,001</b>
Возраст дебюта ЮИА < 5 лет	2,56 (1,53; 5,07)	<b>0,001</b>

развитии «новых» случаев увеита. Опыт использования метотрексата свидетельствует в пользу того, что главенствующую роль в патогенезе увеита следует отдать механизмам срыва иммунологической толерантности в структуре ЮИА. Данные немецкого регистра Biker наглядно свидетельствуют о том, что комбинированная терапия с использованием метотрексата и ГИБП также приводит к снижению риска увеитов *de novo* в сравнении с монотерапией ГИБП [28]. В связи с этим мы допускаем, что основная роль в профилактике увеита принадлежит метотрексату как в случаях его комбинации с ГИБП, так и при монотерапии. Возможно, данные подобных исследований позволят в будущем пересмо-

треть показания к более раннему назначению метотрексата в группах с высоким риском развития увеита, а также избежать ранней отмены препарата в случаях комбинированной терапии с ГИБП у пациентов с высоким риском развития увеита.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метотрексат способен влиять на риск развития увеита у пациентов с ЮИА. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для возможного определения расширенных показаний к назначению метотрексата в группе пациентов с повышенным риском развития увеита.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saurenmann R. K., Levin A. V., Feldman B. M., Rose J. B., Laxer R. M., Schneider R., Silverman E. D. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term follow-up study. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 647–657.
2. Rosenberg K. D., Feuer W. J., Davis J. L. Ocular complications of paediatric uveitis. *Ophthalmology.* 2004; 111: 2299–2306.
3. De Boer J., Wulffraat N., Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Brit. J. Ophthalmol.* 2003; 87: 879–884.
4. Cordero-Coma M., Yilmaz T., Onal S. Systematic review of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy for treatment of immune-mediated uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2013; 21 (1): 19–27.
5. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007; 369: 767–778.
6. Calandra S., Gallo M. C., Consolaro A., Pistorio A., Lattanzi B., Bovis F., Muratore V., De Marco R., Martini A., Ravelli A. Female sex and oligoarthritis category are not risk factors for uveitis in Italian children with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2014; 41 (7): 1416–1425.
7. Verazza S., Allegra M., Lattanzi B., Dalpra S., Magni-Manzoni S., Pistorio A., Oliveira S., Castell E., Arguedas O., Martini A., Ravelli A. Time of onset of iridocyclitis (IC) in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2008; 6 (Suppl. 1): 77.
8. Zannin M. E., Buscain I., Vittadello F., Martini G., Alessio M., Orsoni J. G., Breda L., Rigante D., Cimaz R., Zulian F. Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90: 91–95.
9. Angeles-Han S. T., Pelajo C. F., Vogler L. B., Rouster-Stevens K., Kennedy C., Ponder L., McCracken C., Lopez-Benitez J., Drews-Botsch C., Prahalad S. CARRA Registry Investigators. Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J. Rheumatol.* 2013; 40 (12): 2088–2096.
10. American academy of pediatrics. Guidelines for ophthalmic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. Section on Rheumatology and Section on Ophthalmology. *Pediatrics.* 1993; 92: 295–329.
11. Cassidy J., Kivlin J., Lindsley C., Nocton J. The Section on Rheumatology, and the Section on Ophthalmology. Ophthalmic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 2006; 117: 1843–1845.
12. Heiligenhaus A., Niewerth M., Ganser G., Heinz C., Minden K. and German Uveitis in Childhood Study Group. 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. *A. Rheumatology (Oxford).* 2007; 46 (6): 1015–1019.
13. Heiligenhaus A., Minden K., Foll D., Pleyer U. Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2015; 112 (6): 92–100.
14. Wentworth B. A., Freitas-Neto C. A., Foster C. S. Management of pediatric uveitis. *F1000 Prime Rep.* 2014; 6: 41.
15. Giannini E. H., Brewer E. J., Kuzmina N., Shaikov A., Maximov A., Vorontsov I., Fink C. W., Newman A. J., Cassidy J. T., Zemel L. S. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.–U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1043–1049.
16. Ruperto N., Murray K. J., Gerlioni V., Wulffraat N., de Oliveira S. K., Falcini F., Dolezalova P., Alessio M., Burgos-Vargas R., Corona F., Vesely R., Foster H., Davidson J., Zulian F., Asplin L., Baildam E., Consuegra J. G., Ozdogan H., Saurenmann R., Joos R., Pistorio A., Woo P., Martini A. Pediatric Rheumatology International Trials Organization. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (7): 2191–2201.
17. Foeldvari I., Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2005; 32: 362–365.
18. Heiligenhaus A., Mingels A., Heinz C., Ganser G. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication. *Eur. J. Ophthalmol.* 2007; 17 (5): 743–748.
19. Simonini G., Paudyal P., Jones G. T., Cimaz R., Macfarlane G. J. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52 (5): 825–831.
20. Ayuso V. K., 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: 217–222.
21. Beukelman T., Patkar N. M., Saag K. G., Tolleson-Rinehart S., Cron R. Q., DeWitt E. M., Ilowite N. T., Kimura Y., Laxer R. M., Lovell D. J., Martini A., Rabinovich C. E., Ruperto N. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res.* 2011; 63: 465–482.
22. Papadopoulou C., Kostik M., Bohm M., Nieto-Gonzalez J. C., Gonzalez-Fernandez M. I., Pistorio A., Martini A., Ravelli A. Methotrexate Therapy May Prevent the Onset of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J. Pediatr.* 2013; 163: 879–884.
23. Petty R. E., Southwood T. R., Manners P., Baum J., Glass D. N., Goldenberg J., He X., Maldonado-Cocco J., Orozco-Alcala J., Prieur A. M., Suarez-Almazor M. E., Woo P. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 390–392.
24. Bloch-Michel E., Nussenblatt R. B. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am. J. Ophthalmol.* 1987; 103: 234–235.
25. 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): 509–516.
26. Puchta J., Hattenbach L. O., Baatz H. Intraocular levels of methotrexate after oral low-dose treatment in chronic uveitis. *Ophthalmologica.* 2005; 219 (1): 54–55.
27. de Smet M. D., Stark-Vancs V., Kohler D. R., Smith J., Wittes R., Nussenblatt R. B. Intraocular levels of methotrexate after intravenous administration. *Am. J. Ophthalmol.* 1996; 121 (4): 442–444.
28. Foeldvari I., Thme N., Horneff G. Methotrexate is protective against the new onset of uveitis under etanercept treatment. Data from the German Etanercept Registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (Suppl. 3): 626.