

А.А. Яковлев, Т.Н. Никитина, М.М. Костик

СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом. Современное состояние проблемы: вопросы эпидемиологии, патогенеза и клиники

Контактная информация:

Михаил Михайлович Костик, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-96, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 08.07.2024, принята к печати: 16.12.2024

Увеит является наиболее частым внесуставным проявлением ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и при отсутствии адекватного лечения приводит к развитию серьезных осложнений со стороны органа зрения, таких как катаракта, вторичная глаукома, отслойка сетчатки, лентовидная дистрофия роговицы. Наличие данной патологии снижает качество жизни пациентов и может приводить к значительными социально-экономическими потерям, как из-за прямых медицинских затрат, так и за счет потери трудоспособности, поскольку способно повлечь за собой полную потерю зрения. Увеиты детского возраста составляют примерно 5–10% от числа всех увеитов в популяции, однако их число увеличивается в последние годы. Этиология и патогенез увеита, ассоциированного с ЮИА, остаются недостаточно изученными, несмотря на довольно известную взаимосвязь увеита с ЮИА. Увеиты у детей сложны в диагностике в рутинной педиатрической практике как из-за особенностей течения (бессимптомное/малосимптомное), так и по причине сложностей в вербальной коммуникации и обследовании (дети раннего возраста), что представляет серьезную клиническую проблему. В статье представлены современные данные, касающиеся эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений, терминологии ЮИА-ассоциированных увеитов.

Ключевые слова: увеит, ювенильный идиопатический артрит, иридоциклит, панувеит, антинуклеарный фактор, антиген HLA B27

Для цитирования: Яковлев А.А., Никитина Т.Н., Костик М.М. Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом. Современное состояние проблемы: вопросы эпидемиологии, патогенеза и клиники. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(6):424–437. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2832>

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это наиболее частое хроническое воспалительное заболевание суставов у детей [1]. ЮИА представляет собой диагноз исключе-

ния, объединяющий несколько гетерогенных заболеваний, для которых характерны следующие общие критерии:

- 1) персистирующий артрит с продолжительностью более 6 нед;

Alexandr A. Yakovlev, Tatiana N. Nikitina, Mikhail M. Kostik

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. Current Status: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Issues

Uveitis is the most common extraarticular manifestation of juvenile idiopathic arthritis (JIA) and with no adequate management results in serious eye complications such as cataracts, secondary glaucoma, retinal detachment, and linear corneal dystrophy. This pathology reduces patients' quality of life and can lead to significant social and economic losses, both due to direct health costs and due to disability (total loss of sight). Childhood uveitis accounts for approximately 5–10% of all uveitis in global population, however their prevalence has been increasing in recent years. The etiology and pathogenesis of JIA-associated uveitis remains poorly studied despite the well-known correlation of uveitis with JIA. Uveitis in children is difficult to diagnose in routine pediatric practice, both due to its course (asymptomatic/mild), and due to challenging verbal communication and examination (young children), which poses significant clinical problem. This article presents current data on the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and terminology of JIA-associated uveitis.

Keywords: uveitis, juvenile idiopathic arthritis, iridocyclitis, panuveitis, antinuclear antibody, HLA B27 antigen

For citation: Yakovlev Alexandr A., Nikitina Tatiana N., Kostik Mikhail M. Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. Current Status: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Issues. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(6):424–437. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2832>

- 2) возникновение симптомов артрита до достижения 16-летнего возраста;
- 3) исключение других патологий, способных вызывать или имитировать клинические проявления артрита.

Увеит является наиболее частым внесуставным проявлением ЮИА [2]. Увеит — это комплексный термин, который объединяет более 30 клинически различных воспалительных состояний разных сред глаза [2]. Он определяется как изолированное воспаление увеального тракта, расположенного между сетчаткой и наружной оболочкой — склерой и роговицей. Увеальный тракт включает в себя радужку, ресничное тело, собственно сосудистую оболочку (хориоидею) [3–5]. В связи с анатомической близостью увеит зачастую трактуется как воспаление не только срединной оболочки глаза, но и прилежащих структур — сетчатки, зрительного нерва, стекловидного тела, склеры [6]. Увеит, ассоциированный с ЮИА, представляет собой серьезную проблему в связи с трудностями диагностики [5], что может приводить к осложнениям и последствиям, угрожающим зрению, вплоть до полной слепоты и инвалидизации в случае позднего начала или отсутствия эффективной терапии [7], что, в свою очередь, ведет к значительным социально-экономическим потерям — как из-за прямых медицинских затрат, так и за счет влияния на качество жизни [8].

КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ УВЕИТОВ

Этиология увеитов различна. Согласно классификации международной группы по изучению увеитов

(International Uveitis Study Group; IUSG) их можно разделить на увеиты неинфекционной природы, инфекционной природы и маскарадные синдромы, к которым относятся заболевания, имитирующие течение увеита [9]. Увеиты при ревматических заболеваниях относятся к увеитам неинфекционной природы. В настоящее время принята стандартная номенклатура увеитов — SUN (Standardisation of Uveitis Nomenclature) с целью унификации описания течения и локализации увеита, а также определения активности воспалительного процесса (табл. 1–3) [6].

Увеит при ЮИА — это, как правило, передний увеит, характеризующийся преимущественно негранулематозным воспалением, наиболее часто протекающим бессимптомно в дебюте, однако возможны различные анатомические и клинические варианты течения [11].

Бессимптомные формы увеита чаще всего связаны с олигоартикулярным или серонегативным полиартикулярным подтипом ЮИА. Манифестный увеит, характеризующийся болевым синдромом красного глаза, как правило, возникает при энтезит-ассоциированном ЮИА, положительном по HLA-B27 [12].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЮИА-АССОЦИИРОВАННЫХ УВЕИТОВ

Увеиты у детей встречаются намного реже, чем у взрослых, на их долю приходится всего 5–10% от общего числа всех увеитов в популяции [13]. Общая заболеваемость увеитами в исследовании, проведенном в Финляндии, составила 4,3 на 100 тыс. детского населения в год при

Таблица 1. Анатомическая классификация увеитов [6]

Table 1. Uveitis anatomical classification [6]

Тип	Основная локализация воспаления	Формы
Передний увеит	Радужка, ресничное тело Передняя камера	Ирит
		Иридоциклит
		Передний циклит
Промежуточный увеит	Плоская часть ресничного тела Стекловидное тело	Парспланит
		Задний циклит
		Гиалит
Задний увеит	Хориоидея Сетчатка	Очаговый, многоочаговый или диффузный хориоидит
		Хориоретинит
		Ретинохориоидит
		Ретинит
		Нейроретинит
Панувеит	Передняя камера + стекловидное тело + хориоидея/сетчатка	

Таблица 2. Варианты клинических проявлений ЮИА-ассоциированных увеитов [6, 10]

Table 2. Clinical variants of JIA-associated uveitis [6, 10]

Категория	Описание	Комментарий
Начало	Внезапное	
	Постепенное	
Продолжительность	Ограниченный	Менее или равно 3 мес
	Персистирующий	Более 3 мес
Течение	Острый	Внезапное начало, самоограничивающееся течение
	Рецидивирующий	Повторяющиеся эпизоды воспаления с периодами неактивности без терапии 3 мес и более
	Хронический	Персистирующий увеит с рецидивом в течение 3 мес без терапии

Таблица 3. Критерии оценки клеточной реакции во влаге передней камеры согласно SUN [6]

Table 3. Criteria for evaluating the cell response in anterior chamber according to SUN [6]

Активность	Клеток в поле зрения
0	Менее 1
0,5+	1–5
1+	6–15
2+	16–25
3+	26–50
4+	Более 50

распространенности 27,9 на 100 тыс. детского населения [14]. Эпидемиологические исследования последних 10 лет отмечают тенденцию к увеличению частоты встречаемости увеита. В одноцентровом исследовании, проведенном в Финляндии [15], содержащем информацию о 150 детях с впервые диагностированным увеитом в возрасте до 16 лет в период 2008–2017 гг., установлено увеличение распространенности увеита с 64 на 100 тыс. детского населения в 2008 г. до 106 на 100 тыс. детского населения в 2017 г. Средняя заболеваемость увеитом с 2008 по 2017 г. составила 14 на 100 тыс. детского населения без статистически достоверных различий между мальчиками и девочками. В корейском национальном популяционном исследовании заболеваемость и распространенность неинфекционного увеита у детей составляли 4,64 на 100 тыс. человеко-лет (95% ДИ: 4,52–4,76) и 8,25 на 100 тыс. человек (95% ДИ: 8,09–8,41) соответственно [16]. В исследовании 296 детей с увеитами передний увеит был выявлен у 53,4% пациентов, средний — у 28,0%, задний увеит и панuveит — в 11,1 и 7,4% случаев соответственно. Ведущими диагнозами были идиопатический увеит (31,1%), ЮИА (27,0%) [17]. Сводные данные по проанализированным исследованиям приведены в табл. 4.

На долю ЮИА-ассоциированных увеитов приходится от 8,1 до 61% от всех случаев увеита. Помимо ЮИА-ассоциированных увеитов, достаточно большую долю составляют идиопатические увеиты, для которых также характерен аутоиммунный механизм поражения [3]. Доля идиопатических увеитов варьирует от 18 до 71%, согласно мультицентровому когортному исследованию [21].

В некоторых исследованиях доля увеита, ассоциированного с ЮИА, выше, что может объясняться особенностями выборки или иными причинами. В исследовании [15] авторы объясняют достаточно высокий

показатель увеличением заболеваемости в последние годы и более тщательной диагностикой ЮИА в настоящее время. Следует отметить более низкую частоту ЮИА-ассоциированных увеитов у детей азиатского происхождения. В Российской Федерации данные о распространенности ЮИА-ассоциированного увеита ограничены единичными исследованиями: заболеваемость составляет 1,5–2,0 на 100 тыс. детского населения, распространенность — 8–11 на 1 млн детского населения [22].

Мультицентровое ретроспективное исследование в Тайване [23] показало, что у 44 (6,1%) из 722 больных ЮИА был выявлен увеит. Средний возраст установления диагноза ЮИА и ЮИА-ассоциированного увеита составил 10,7 и 11,1 года соответственно. У пациентов с увеитом отмечался более высокий титр антинуклеарных антител. Мальчики болели чуть чаще — 25 (56,8%) из 44, у 11 (25,0%) пациентов были выявлены осложнения увеита, а 8 (18,2%) перенесли операцию на глазах. У 17 (38,6%) из 44 больных была достигнута ремиссия длительностью не менее 6 мес, однако у 11 (25,0%) произошло обострение через 624,7 дня после достижения статуса неактивного заболевания. У девочек чаще встречались осложнения, а также они чаще подвергались оперативным вмешательствам. Кроме того, для Тайваня было характерно преобладание увеита, ассоциированного с ЮИА, у мальчиков, однако у девочек прогноз был хуже. В Европе частота увеита среди детей с ЮИА отличается между странами. В Германии она составила 12–14%, в Северной Европе (Финляндия, Швеция, Дания, Норвегия) — 9% (однако отмечается, что в Финляндии заболеваемость была значимо выше, чем в других странах Северной Европы, — 20%), в Испании — 19% от общего числа детей с ЮИА [24]. В сплошном исследовании, включавшем данные о 3271 пациенте с ЮИА из национального немецкого регистра BIKER, частота увеита составила 12% ($n = 405$) [25].

Интересны результаты когортного исследования с дебютом ЮИА с января 1997 по июнь 2000 г. в странах Северной Европы: Финляндии, Швеции, Норвегии, Дании [26]. Увеит был диагностирован у 89 из 435 детей: хронический бессимптомный увеит отмечался у 80 (90%), острый — у 9 (10%). Увеит чаще встречался у девочек — 59 (66,3%), средний возраст возникновения бессимптомного увеита составил 3,2 года. Среди 9 детей, развивших острый увеит, у 8 (89%) имел место энтезит-ассоциированный вариант ЮИА, и 7 (78%) из них были HLA-B27-позитивными. Увеит не встречался при системной форме ЮИА или позитивном по ревматоидному фактору полиар-

Таблица 4. Сводные данные по распространенности увеитов у детей в разных странах

Table 4. Summary on paediatric uveitis prevalence in different countries

Исследование	Siiskonen M. et al., 2021 [15]	Sun N. et al., 2022 [18]	Shin Y. et al., 2021 [19]	Kim B.H. et al., 2022 [16]	Ben Ezra D. et al., 2005 [20]	Päivönsalo-Hietanen T. et al., 2000 [14]
Размер выборки, человек, n	150	209	155	5972	276	55
ЮИА-ассоциированные увеиты, n (%)	95 (61)	17 (8,1)	23 (14,8)	926 (8,7)	41 (14,9)	20 (36,3)
Идиопатические увеиты	27 (18)	149 (71,3)	101 (65,2)	н/д	н/д	25 (45,5)
Девочки, n (%)	60/95 (76)	н/д	8/23 (34,8)	н/д	н/д	15/20 (75)

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; н/д — нет данных.

Note. JIA (ЮИА) — juvenile idiopathic arthritis; n/a (н/д) — not available.

трите; наиболее часто диагностировался при псориатическом и энтезит-ассоциированном артрите. В Финляндии заболеваемость была достоверно выше, чем в соседних странах. Там же отмечалась самая высокая доля детей с ранним дебютом ЮИА. У 5 (5,6%) из 89 детей увеит развился до дебюта ЮИА.

Ретроспективное многоцентровое исследование в Турции [27] включало данные о 500 пациентах с ЮИА из 4 ревматологических центров. Увеит был выявлен у 6,8% ($n = 34$) пациентов, среди которых 58,8% ($n = 20$) — девочки, со средним возрастом дебюта заболевания $9,1 \pm 3,8$ года. В среднем увеит развивался спустя 1,8 года после начала ЮИА. Наиболее часто поражение глаз встречалось у пациентов с олигоартикулярным (12,9%) и энтезит-ассоциированным (5,2%) вариантами ЮИА. Частота встречаемости увеита в Турции была ниже ожидаемой при олигоартрите, но выше при энтезит-ассоциированном артрите, чем у европейцев. При этом позитивность по антинуклеарному фактору (АНФ) встречалась у 22 (64,7%) из 34, а позитивность по антигену HLA-B27 — у 3 (30%) из 10 пациентов.

Одноцентровое исследование в Италии [28] включало 309 пациентов с ЮИА (244 девочки, 65 мальчиков, средний возраст дебюта — 4,9 года). Из 62 детей (20,1%) развивших увеит, у 57 был олигоартикулярный, у 3 — полиартикулярный и у 2 — системный варианты ЮИА. Бессимптомный увеит был выявлен у 56 (90,3%) пациентов. У 55 (88,7%) детей дебют увеита состоялся в течение 4 лет от дебюта ЮИА. Сводные данные представлены в табл. 5.

В серии вышеупомянутых исследований увеит наиболее часто встречается при олигоартикулярной и энтезит-ассоциированной формах ЮИА, а также при псориатическом артрите. Средний возраст дебюта увеита, ассоциированного с ЮИА, значительно варьирует в зависимости от региона: в странах Азии [29] он составил 5 лет (3–7), в Европе [30–32] — 4,4 года (2,2–6,6). В мультицентровом ретроспективном исследовании в Тайване [23]

средний возраст установления диагноза ЮИА и ЮИА-ассоциированного увеита составил 10,7 и 11,1 года соответственно. Международное наблюдательное когортное исследование выявило различия в частоте ЮИА-ассоциированного увеита между материками. Наибольшая частота зафиксирована в Северной (19,1%) и Южной Европе (18,8%), а самая низкая — в Латинской Америке (6,4%), Африке и на Ближнем Востоке (5,9%), а также в Юго-Восточной Азии (5,0%). Авторы предположили, что географические различия могут быть связаны с генетическими особенностями популяции, факторами внешней среды, а также, возможно, разной степенью доступности офтальмологического скрининга [33].

Предыдущими исследованиями установлено, что АНФ-позитивный олигоартикулярный вариант дебюта ЮИА, женский пол являются предикторами развития хронического малосимптомного переднего увеита у детей с ЮИА. Увеит может дебютировать до появления суставного синдрома, одновременно с ним или отсроченно, после развития суставного синдрома [27].

ПАТОГЕНЕЗ УВЕИТОВ ПРИ ЮИА

В настоящее время этиология и патогенез увеита, ассоциированного с ЮИА, остаются недостаточно понятными, несмотря на довольно известную взаимосвязь увеита с ЮИА и триггерную роль некоторых инфекций. Скорее всего, важную этиологическую и патогенетическую роль играют как генетические, так и внешнесредовые факторы.

Ткани глаз, особенно сетчатка, содержат большое количество потенциальных аутоантигенных мишеней [34], в связи с чем принято считать, что внутриглазные антигены, такие как S-аппрестин (также известный как ретинальный S-антиген), ретинол-связывающий белок 3 (RBP3) и белки, связанные с тирозиназой [35], способны запускать иммунный ответ, что может объяснять наличие у пациентов с ЮИА повышенного количе-

Таблица 5. Данные по распространенности увеита среди детей с ЮИА

Table 5. Prevalence of uveitis among children with JIA

	Sun N. et al. [18]	Minden K. et al. [24]	Nordal E. et al. [26]	Sahin S. et al. [27]	Grassi A. et al. [28]
Количество пациентов с ЮИА, n	17	3271	435	500	309
Количество пациентов с ЮИА-ассоциированным увеитом, n (%)	17 (100)	405 (13)	89 (20,5)	34 (6,8)	62 (20)
Девочки, n (%)	н/д	н/д	59 (66,3)	20 (58,8)	48 (77,4)
Подтипы ЮИА у детей с увеитами					
Системный, n (%)	0 (0)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)	2 (3,2)
Персистирующий олигоартрит, n (%)	9 (52,9)	246 (60,7)	25 (28,2)	20 (58,8)	57 (91,9)
Распространяющийся олигоартрит, n (%)		57 (14,1)	16 (17,9)	5 (14,7)	
Серонегативный полиартрит, n (%)	4 (23,6)	19 (4,7)	18 (20,2)	3 (8,8)	3 (4,8)
Серопозитивный полиартрит, n (%)	1 (5,9)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)	
Энтезит-ассоциированный артрит, n (%)	3 (17,6)	26 (6,4)	12 (13,5)	6 (17,7)	0 (0)
Псориатический артрит, n (%)	0 (0)	26 (6,4)	5 (5,6)	0 (0)	0 (0)
Недифференцированный артрит, n (%)	0 (0)	27 (6,7)	13 (14,6)	0 (0)	0 (0)
HLA-B27, n (%)	3 (17,6)	н/д	25/87 (28,7)	3/10 (30)	1/43 (2,3)
АНФ, n (%)	5 (29,4)	н/д	37/87 (42,5)	22/34 (64,7)	50/62 (80,6)

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; АНФ — антинуклеарный фактор; н/д — нет данных.

Note. JIA (ЮИА) — juvenile idiopathic arthritis; ANA (АНФ) — antinuclear antibody; н/а (н/д) — not available.

ства антител против радужки и сетчатки [36], хотя неясно, являются ли эти антитела причиной или следствием интраокулярного воспалительного процесса. В настоящее время широко распространена гипотеза о том, что этиология иммуноопосредованных увеитов, в том числе ЮИА-ассоциированных, может быть связана с наличием общего аутоантигена в синовиальной ткани и увеальном тракте, что позволяет объяснить наличие взаимосвязи между ЮИА и увеитом [37]. Однако трудно объяснить тот факт, что увеит чаще всего встречается (и часто бывает наиболее тяжелым) у пациентов с олигоартикулярным вариантом ЮИА, положительным по АНФ, для которого характерны небольшое количество пораженных суставов и относительно благоприятный прогноз в плане суставного поражения [38]. Пока что попытки идентифицировать общие антигены между соединительной тканью суставов и глазами не смогли убедительно доказать эту концепцию, однако в животных моделях хронического артрита некоторые наблюдения поддерживают гипотезу об общем антигене для артрита и увеита [38]. В 1960 г., используя модель крыс линии Sprague-Dawley с хроническим артритом, который вызывался путем инъекции полного адьюванта Фрейнда (убитые микобактерии туберкулеза в минеральном масле), В.Н. Waksman и соавт. обнаружили, что у примерно 20% животных также развивался клинический увеит [39], в то время как гистопатологически признаки переднего увеита обнаруживались у 90% крыс с артритом. У других пород крыс (например, у крыс Lewis) увеит обнаруживался реже. В модели адьювантного артрита, использующей крыс Lewis, которым вводили полный адьювант Фрейнда, антигены, производные от белка теплового шока 60 (HSP60), оказались основными провоцирующими антигенами для развития артрита. Кроме того, пептиды, производные от HSP60, оказались также увеитогенными у крыс линии Lewis [40].

Другие исследования гуморального и клеточного иммунитета к окулярным (S-антиген и кристаллины альфа, бета-тяжелые, бета-легкие и гамма) и соединительно-тканым антигенам (коллагены типа I, II, III и IV) изучались у детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) с увеитом и без него, а также у контрольной группы. Связи между наличием увеита и гуморальной и клеточной сенсibilизацией к коллагену типа II не обнаружено. Антитела ко всем типам кристаллина встречались чаще у детей с ЮРА, чем у контрольной группы, а антитела к бета-тяжелому кристаллину встречались чаще у детей с ЮРА и увеитом. Пролиферация лимфоцитов в ответ на альфа-кристаллин была увеличена у детей с ЮРА независимо от наличия увеита, тогда как реакция лимфоцитов на антиген S была ассоциирована с наличием увеита [41]. Несколько клинических случаев предполагают, что вирусная инфекция или вакцинация могут спровоцировать развитие увеита, ассоциированного с ЮИА, но до сих пор нет убедительных доказательств этой гипотезы [42–44].

Генетическая предрасположенность

Генетическая основа увеитов, ассоциированных с ЮИА, вероятно, является комплексной; несмотря на сообщения о семейных случаях [45], моногенные или менделевские паттерны наследования не были идентифицированы [46]. Принято считать, что одним из факторов риска возникновения ЮИА-ассоциированного увеита является ранний возраст дебюта [47], ассоциация с антигенами HLA-DR8 [48], HLA-DR11 [49, 50] и HLA-DR13 [51], HLA-DPw2 II класса [52] и HLA-A2 I клас-

са [53]. В дальнейшем секвенирование ДНК позволило более точно определить конкретные аллели HLA, связанные с олигоартикулярным вариантом заболевания: HLA-DRB1*0801 группы DR8, HLA-DRB1*1301 группы DR13 и HLA-DPB1*0201 группы DPw2 [48–52, 54]. Комбинация аллелей HLA-DRB1*1104 и HLA-DPB1*0201 связана с увеличением риска развития хронического увеита в 7,7 раза [55, 56].

Наличие антигена HLA-DRB1*1104 было примерно в 4 раза более специфичным, но только на одну треть более чувствительным по сравнению с АНФ в идентификации пациентов, подверженных риску заболевания глаз. Предыдущие исследования показали более высокую частоту встречаемости антигеновых антител у пациентов с ЮИА, страдающих увеитом, по сравнению с теми, у кого не было увеита в прошлом или настоящем [57, 58], а некоторые из них не показали взаимосвязи между наличием этих антител и развитием увеита [59].

Носительство аллелей HLA-DR1 и HLA-DQA*0101 уменьшает риск развития увеита [60]. Антиген HLA-B27 традиционно ассоциирует с энтезит-ассоциированным артритом и увеличивает риск острого переднего увеита в этой группе пациентов [60]. Выявленные взаимосвязи развития увеита с аллелями системы HLA подчеркивают роль иммунного воспаления при увеитах, ассоциированных с ЮИА.

Молекулярные механизмы

Иммунологическая привилегированность и срыв механизмов иммунологической толерантности, вероятно, играют ключевую роль в патогенезе увеита, ассоциированного с ЮИА. Иммунологическая привилегия — это свойство определенных тканей блокировать иммунный ответ на антигены, расположенные в этих тканях [61]. Исторически считалось, что это уникальная особенность тканей головного мозга и глаза [61], однако в настоящее время известно, что привилегированность характерна для многих тканей, а также может развиваться *de novo* в прижившихся васкуляризированных трансплантатах [62, 63]. В настоящее время концепция иммунологической привилегии включает в себя значительно больше, чем секвестрация (отграничение) определенных органов и тканей за барьерами [37]. Иммунологическая привилегия — это динамическое состояние, обеспечиваемое сразу несколькими механизмами [37], в том числе за счет формирования особого микроокружения [64]. Иммунологическую привилегированность глаза обеспечивают следующие компоненты:

- секвестрация антигенов за гематоканальными барьерами [65];
- гемоофтальмический барьер, который обеспечивается плотными контактами между эндотелиальными клетками кровеносных сосудов цилиарного тела и плотными контактами между выстилающими эпителиальными клетками;
- геморетинальный барьер, который обеспечивается плотными контактами между клетками ретинальных сосудов и плотными контактами между клетками ретинального пигментного эпителия;
- отсутствие лимфатических сосудов [65]: периокулярные ткани (конъюнктивы и эписклера) содержат лимфатические сосуды, в то время как внутриглазные компоненты характеризуются их отсутствием. Водянистая влага с растворенными в ней антигенами оттекает через эписклеральные кровеносные сосуды

по венозной системе, попадая с кровотоком в тимус, печень и селезенку;

- отсутствие экспрессии главного комплекса гистосовместимости I класса на паренхиматозных клетках [65];
- наличие в тканях глаза медиаторов воспаления [37, 65] — трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), мембранного гликопротеина OX-2 (CD200), фактора ускорения распада (модифицирующий альтернативный путь активации комплемента) (CD55, DAF) и CD46 (мембранный кофакторный белок);
- система индукции изменения (девиации) иммунного ответа передней камеры глаза. Антигены глазного происхождения вызывают так называемый отклоняющийся (девиантный, измененный) системный иммунный ответ, который характеризуется избирательной недостаточностью в клеточном (Th1-клетки) и гуморальном звеньях (В-клетки, секретирующие антитела, связывающие комплемент) [66]. При попадании антигена в глаз внутриглазные дендритные и антигенпрезентирующие клетки захватывают его и транспортируют через трабекулярную сеть и шлеммов канал в системный кровоток, откуда они попадают в селезенку, где и активируются антиген-специфические эффекторные и регуляторные Т-клетки [67].

Другими важными элементами, участвующими в поддержании иммунологической толерантности, являются Fas/FasL- [68] и PD1-ассоциированные сигнальные пути [69].

В результате активации сигнального пути Fas/FasL [68] воспалительные клетки, попавшие в переднюю камеру глаза, претерпевают апоптоз, за счет чего ингибируются иммунные реакции. На поверхности эпителиоцитов ресничного тела, радужки экспрессируются ингибиторы активации комплемента, что, в свою очередь, предотвращает комплемент-ассоциированное поражение тканей.

PD1-сигнальный путь, вероятно, также может способствовать гибели эффекторных Т-клеток путем апоптоза аналогично пути Fas/FasL, но и имеет потенциал содействовать развитию и функционированию Т-регуляторов [69]. Паренхиматозные клетки глаза *in vitro* продемонстрировали способность к модуляции Т-клеток с формированием Т-регуляторных клеток за счет экспрессии FasL [70], PDL1 [71], CTLA4 [72] и CTLA2-белков [73]. Таким образом, клетки радужки, цилиарного тела и пигментного эпителия сетчатки создают иммуносупрессивную микросреду [74].

Т-регуляторы, впервые описанные S. Sakaguchi и соавт. [75], составляют уникальную популяцию Т-клеток, которые могут специфически подавлять пролиферацию или действие других иммунных клеток, являются ключевыми клетками в поддержании ауто толерантности, однако как именно они способствуют поддержанию иммунологической привилегированности и насколько большую роль играют в этом процессе, неясно. У мышей с определенными иммунодефицитами, связанными с Т-регуляторами, не наблюдается воспалительных заболеваний глаз, что может указывать на то, что либо Т-регуляторы не вносят вклад в иммунологическую привилегированность глаза, либо «подобные иммунологической привилегированности» тканеспецифические механизмы достаточны для поддержания иммунной толерантности в глазу [65].

Установлено увеличение числа Т-регуляторных лимфоцитов в образцах периферической крови и синовиальной жидкости пациентов с ЮИА [76, 77], тогда как у пациентов с увеитом число циркулирующих Т-регуляторных

клеток ниже в периферической крови [65]. Ретиноевая кислота, продуцируемая дендритными клетками слизистой оболочки кишечника CD103⁺ была определена как основной индуктор Т-регуляторов в кишечнике [78]. В исследованиях *in vitro* ретиноевая кислота, продуцируемая пигментными эпителиальными клетками сетчатки, обладала аналогичным действием [79]. Индуцирующее действие ретиноевой кислоты на Т-регуляторы осуществлялось через взаимодействие с TGF- β [80].

Мыши с дефицитом витамина А не могли трансформировать наивные Т-клетки в Т-регуляторные в невоспаленном глазу *in vivo* из-за отсутствия локально продуцируемой ретиноевой кислоты дендритными клетками глаза [81].

В условиях активного экспериментального аутоиммунного увеоретинита эффекторные Т-клетки не трансформировались в Т-регуляторы, что предполагает потерю этого компонента иммунной толерантности во время воспаления [65].

Предположение о потенциальной роли ретиноевой кислоты в иммунологической привилегированности глаза основано на высоких концентрациях ретиноидов, участвующих в зрительном цикле. Эпителий сетчатки вырабатывает один из ферментов (RALDh10), необходимый для превращения ретиналя (витамина А) в ретиноевую кислоту. All-транс-ретиаль способен индуцировать конверсию Т-регуляторных клеток *in vitro*, а ретиаль-индуцированные Т-регуляторные клетки более эффективно супрессировали Т-эффекторы [82].

Большая часть ретиноидов в пигментном эпителии сетчатки, если они не используются в зрительном цикле, хранятся в виде неактивных ретинолилов эфиров и превращаются в ретиаль ферментом RALDh10, если уровень витамина А в крови снижается. Доказательства *in vivo*, что ретиноиды зрительного цикла участвуют в иммунологической привилегированности, отсутствуют, вероятно, потому что их выход из зрительного цикла строго регулируется [65]. Необходимо отметить, что в тканях глаза существуют обширные сети резидентных дендритных клеток, которые, вероятно, могут быть источником ретиноидов для индукции Т-регуляторных клеток [83].

Разработано несколько лабораторных моделей, которые позволяют более подробно изучить патогенез аутоиммунных увеитов, в том числе ЮИА-ассоциированных [37].

Первой из таких моделей является экспериментальный аутоиммунный увеоретинит — это прототипическое Т-клеточно опосредованное аутоиммунное заболевание, при котором целевой тканью является нейроэпителий сетчатки. Заболевание характеризуется двусторонним увеитом, ретинитом и пинеалитом, которые развиваются через 2–3 нед после иммунизации фоторецептор-специфическими антигенами [84]. Различные очищенные фоторецепторные антигены включают ретиальный антиген S [85] и межфоторецепторный ретиноидсвязывающий белок (IRBP) [86], родопсин [87], опсин [88], рековерин [89] и фосдуцин [90]. Это заболевание, опосредованное Т-клетками CD4⁺, приводит к разрушению фоторецепторных клеток в течение месяца с преобладанием Th1-ответа [91]. Клинически наблюдаются негранулематозный передний увеит, витреит и очаговая инфильтрация сетчатки, а также субретиальные инфильтраты и перифлебит. В острой фазе происходит увеличение количества провоспалительных цитокинов, вырабатываемых Th1-клетками, в то время как экспрессия цитокинов, вырабатываемых Th2-клетками, таких как

интерлейкин (IL) 4 и IL-10, увеличивается одновременно или на более поздних стадиях, что указывает на важную роль этих цитокинов в разрешении заболевания [84, 91].

Введение ретинальных антигенов *per os* или интраназально оказывает защитное действие в модели экспериментального аутоиммунного увеита за счет повышения уровня цитокинов Th2 [84]. Эта модель довольно точно отражает заболевание у людей, возникающее без определяемого инфекционного триггера. В основе нарушения иммунологической толерантности в этой модели рассматриваются как ограниченная анергия Т-клеток, так и возможное уклонение антигенов от секвестрации [34, 92]. Первые воспалительные клетки, проникающие в ткани, представляют собой $\gamma\delta$ -подобные Т-клетки, секретирующие IL-17 [93]. Они участвуют в развитии IRBP-индуцированного аутоиммунного увеоретинита, который провоцируется введением эмульсии с пептидом IRBP из глаза, полным адъювантом Фрейнда, дополненным инактивированными клетками *Mycobacterium tuberculosis*, а также внутрибрюшинной инъекцией токсина *Bordetella pertussis* [94]. $\gamma\delta$ Т-клетки обладают регуляторной [95–97] и провоспалительной функциями [94] в патогенезе аутоиммунного увеоретинита. Интенсивность воспаления в модели экспериментального увеоретинита уменьшается обратно пропорционально увеличению числа регуляторных Т-клеток CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺, которые накапливаются и способствуют разрешению воспаления [65].

Другой важной моделью является экспериментальный аутоиммунный меланин-индуцированный передний увеит, вызванный сенсibilизацией к белку, ассоциированному с меланином крупного рогатого скота, происходящему из радужки и цилиарного тела. Эта модель напоминает острую переднюю форму увеита у человека. Морфологически это острый передний увеит с вовлечением хориоидеи, который разрешается в течение месяца [98]. Установлено преобладание Т-клеток CD4⁺ над Т-клетками CD8⁺ и макрофагами [99], что рассматривается как реакция гиперчувствительности замедленного типа, направленная против аутоантигенов, экспрессируемых эпителием передней камеры глаза [98, 100]. Эта модель является более точной моделью ЮИА-ассоциированного увеита у детей, так как иммуногистохимический анализ биоптатов глаза показал преобладание Т-клеток CD4⁺ по сравнению с Т-клетками CD8⁺ и В-клетками CD20⁺ [46]. Т-клетки CD4⁺ подтипов Th1 и Th17 продуцируют интерферон гамма (IFN- γ) и IL-17 соответственно [84, 101, 102]. Противовоспалительные эффекты этих клеток уравниваются регуляторными Т-клетками CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ и индуцированными Т-регуляторными клетками, однако точные роли подгрупп Т-клеток в патогенезе увеита еще полностью не определены [46, 103, 104].

Необходимо учитывать тот факт, что Т-клетки также принимают активное участие в патогенезе суставного поражения при ЮИА при помощи аналогичных провоспалительных цитокинов и сигнальных путей, что может быть связующим звеном в патогенезе увеита и артрита при ЮИА. При ЮИА Th1-клетки преобладают в синовиальной ткани, и цитокины, вырабатываемые ими, считаются ключевыми в патогенезе хронического артрита [105]. Была показана важность Th17-клеток, способных синтезировать IL-17, в патогенезе ЮИА [106–108]. К. Nistala и соавт. показали, что Th17-лимфоциты присутствуют в большом количестве в синовиальной жидкости у пациентов с ЮИА [109].

Несмотря на увеличенное число регуляторных Т-клеток в синовиальной жидкости детей с активным ЮИА по сравнению с периферической кровью, по-видимому, они не способны регулировать каскад воспалительных реакций в суставах у детей с длительным стажем болезни [109]. E.J. Wehrens и соавт. показали, что эффекторные Т-клетки, полученные из синовиальной жидкости у пациентов с олигоартикулярным ЮИА, становятся менее восприимчивыми к регуляции со стороны Т-регуляторных клеток в очаге воспаления. Это сопротивление подавлению со стороны Т-регуляторов связано с гиперактивацией протеинкиназы типа В (PKB/c-akt) в эффекторных Т-клетках [110]. Данное исследование показывает, что регуляторный компонент иммунологической толерантности утерян не только интраокулярно, но и экстраокулярно, что, вероятно, является связующим звеном в патогенезе воспалительного поражения глаз и суставов при ЮИА.

Установлено, что блокаторы фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) снижают активность PKB/c-akt в эффекторных Т-клетках, полученных из синовиальной жидкости пациентов с активным олигоартикулярным вариантом ЮИА *in vitro*, что приводило к более интенсивному их подавлению со стороны Т-регуляторных клеток. Лечение этанерцептом (блокаторы TNF- α) пациентов с ЮИА демонстрировало *ex vivo*, что эффекторные Т-клетки восстанавливают свою чувствительность по отношению к подавляющей функции Т-регуляторов после 2–3 мес лечения [111]. Вероятно, этот же процесс происходит и тканях глаза. Возможно, взаимодействие Т-регуляторов и Т-эффекторов определяет течение ЮИА, и будущие терапевтические вмешательства должны учитывать этот факт [37].

В патогенезе неинфекционного увеита важную роль играют не только Т-, но и В-лимфоциты. Доказательства роли В-лимфоцитов в патогенезе подтверждаются транскриптомным и протеомным анализом ткани радужки и водянистой влаги. У пациентов с увеитом, связанным с ЮИА, по сравнению с пациентами с первичной открытоугольной глаукомой значительно повышена экспрессия генов, ассоциированных с В-лимфоцитами, включая CD19 и CD20 [112]. На уровне белков также наблюдался более высокий уровень экспрессии компонентов иммуноглобулина, BAFF, APRIL, IL-6 и белка, связанного с В-лимфоцитами, MZB1.

В сравнении с образцами от здоровых людей и пациентов с ЮИА без увеита антитела у пациентов с ЮИА-ассоциированным увеитом значительно чаще связывались с белками радужки (белок теплового шока с молекулярной массой 71 кДа и кератин). Поскольку образцы крови были взяты после развития увеита, неясно, являются ли антиокулярные антитела частью причины или следствия заболевания. В будущем серийные образцы сыворотки, взятые от пациентов с ЮИА до и после начала увеита, могли бы позволить исследовать потенциальное прогностическое значение антител к белкам глаза.

Важная роль в патогенезе увеитов принадлежит хемокин-опосредованным сигнальным путям, связанным с провоспалительной активностью макрофагов в тканях глаза за счет секреции цитокинов и хемокинов [46]. Вероятно, системные сигналы от хемокинов и других молекул «подготавливают путь» через эндотелий для иммунокомпетентных клеток [113–115], благодаря чему активированные Т-клетки способны пересечь геморетинальный барьер, игнорируя механизмы иммунологи-

ческой толерантности. В исследовании детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА, уровни IL-2, IL-6, IL-13, IL-18, IFN- γ , TNF- α , растворимого ICAM-1 (также известного как CD54), CCL5 и CXCL10 в водянистой влаге были значительно выше, чем у контрольной группы без увеита [116].

Были получены весьма спорные данные о том, что аллергические болезни могут ассоциировать с более высоким риском развития увеита [117]. Пациенты с аллергическими и атопическими состояниями подвержены повышенному риску развития аутоиммунных заболеваний [118]. Учитывая патогенез аллергических/ атопических и аутоиммунных болезней, трудно установить, являются ли эти ассоциации причинно-следственными или же эта взаимосвязь — отражение нарушений функции иммунной системы, лежащих в основе заболевания. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на установление природы этой взаимосвязи [117] с учетом данных о более высоких рисках развития ЮИА у детей с аллергическими болезнями [119], в том числе с пищевой аллергией [120, 121].

Нельзя не отметить попытки определить новые факторы риска развития увеита, а именно связь с бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми антигенами, сезонностью, уровнем витамина D. Так, взаимосвязь между уровнем витамина D и ЮИА-ассоциированным увеитом можно предположить на основании результатов исследования, посвященного роли витамина D в патогенезе неинфекционного увеита у взрослых (3348 пациентов), в котором было обнаружено снижение риска развития увеита на 21% при нормальном уровне витамина по сравнению с низким (≤ 20 нг/мл) его содержанием [122]. Также было показано снижение частоты развития ЮИА-ассоциированного увеита осенью и повышение зимой [123]. С. Sengler и соавт. продемонстрировали, что достаточный уровень витамина D связан со снижением риска развития увеита [124], ассоциированного с ЮИА. Возможно, сезонность и уровень витамина D являются взаимосвязанными факторами, влияющими на риск развития увеита, по нескольким причинам:

- 1) в последние годы все больше становится известно о функциях витамина D и его связи с аутоиммунными заболеваниями, в связи с чем гиповитаминоз D может быть фактором риска увеита;
- 2) колебания уровня витамина D могут быть взаимосвязаны с сезонностью или каким-либо другим средовым фактором.

Однако к этим данным следует относиться с большой осторожностью, они требуют тщательной проверки и дальнейших исследований в связи с ограниченным пулом имеющихся сведений. Стоит учитывать, что время установления диагноза увеита, ассоциированного с ЮИА, может сильно разниться с моментом начала воспалительного процесса, таким образом, уровень витамина D в момент постановки диагноза может не отражать его реальный уровень на момент дебюта заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА

Симптомы и основные признаки увеита

Увеиты, встречающиеся у детей с ЮИА, можно разделить на две группы, различные по клинической манифестации.

1. Передний хронический бессимптомный/малосимптомный увеит, чаще встречающийся у пациентов с АНФ-позитивными вариантами ЮИА. Эти увеиты характеризуются дебютом в раннем возрасте, хро-

ническим бессимптомным течением, внешне «спокойным» глазом, без характерных симптомов, таких как фотофобия, боль, синдром «красного глаза» [5]. Эти увеиты приводят к последующим хирургическим осложнениям и сопровождаются риском необратимого снижения остроты зрения.

2. Острый передний увеит. Характеризуется яркой манифестацией в виде синдрома «красного глаза», фотофобии, с преимущественно односторонним поражением и обычно не причиняет сильного вреда зрению в долгосрочной перспективе. Однако часть острых увеитов также могут иметь серьезные течение и исход. Эти увеиты чаще ассоциируют с энтезит-ассоциированным артритом/спондилоартритом, носительством антигена HLA-B27.

Методы диагностики

Увеиты у детей сложны в диагностике в рутинной педиатрической практике — как из-за особенностей течения (бессимптомное/малосимптомное), так и из-за сложностей в вербальной коммуникации и обследовании (дети раннего возраста), что представляет серьезную клиническую проблему. Рекомендации по проведению скрининговых мероприятий у детей с артритом разработаны во многих странах: США [125], Великобритании [126], Германии [25, 127], Канаде [128], Финляндии [129], Российской Федерации [130].

Дети с подозрением на ЮИА должны быть обследованы офтальмологом в полном объеме, что включает в себя оценку остроты зрения с измерением внутриглазного давления, а также обязательное проведение биомикроскопии глаза в течение 6 нед с момента подозрения на ЮИА даже при отсутствии клинических признаков поражения глаз, а в случае если имеются какие-либо офтальмологические симптомы, то в течение недели [125].

С целью своевременной диагностики поражения глаз у детей с ЮИА пациенты разделены на две группы: группа низкого и умеренного риска, группа высокого риска развития увеита.

К группе с низким и умеренным риском относятся пациенты [125]:

- серонегативные по АНФ;
- с возрастом дебюта ЮИА 7 лет и старше;
- с продолжительностью ЮИА более 4 лет;
- с системным ЮИА, позитивным по ревматоидному фактору полиартритом и энтезит-ассоциированным артритом.

Дети с низким и умеренным риском должны проходить офтальмологическое обследование каждые 6–12 мес [125].

К группе высокого риска развития увеита относятся пациенты [125]:

- с олигоартикулярным, полиартикулярным серонегативным, псориатическим, недифференцированным подтипами ЮИА;
- с возрастом дебюта ЮИА до 7 лет [47, 125];
- серопозитивные по АНФ;
- со стажем заболевания менее 4 лет.

Все дети и подростки с высоким риском развития увеита должны проходить офтальмологический скрининг каждые 3 мес [125].

В настоящее время выделены следующие известные факторы риска для развития малосимптомного хронического переднего увеита: женский пол, олигоартикулярный подтип ЮИА, серопозитивность по АНФ и дебют

ЮИА ≤ 7 лет [7, 33, 131–133]. Однако ряд авторов уже не считают женский пол фактором риска развития увеита у пациентов с ЮИА [134]. Факторами риска острого симптоматического увеита у детей с ЮИА являются мужской пол и носительство антигена HLA-B27 [12].

Множество исследований были направлены на проверку и валидацию этих критериев [135]. Предпринимались попытки определить наиболее чувствительный титр антинуклеарных антител для прогнозирования риска увеита при ЮИА, однако из-за гетерогенности данных к ним следует относиться с осторожностью [136]. Факторами риска и предикторами тяжелого увеита с наличием осложнений были мужской пол, короткое время между постановкой диагнозов артрита и увеита либо увеит, предшествующий артриту, наличие синехий при первом осмотре [13, 137, 138]. Ретроспективное исследование продемонстрировало худшие исходы у мальчиков по сравнению с девочками в ходе наблюдения в течение 1 и 3 лет [138]. Факторы риска потери зрения изучались в ретроспективном исследовании, включавшем 596 пораженных глаз. Частота развития новых глазных осложнений была значительно ниже у тех, у кого не было осложнений при первичном осмотре. Двусторонний увеит, активный увеит, более длительная продолжительность увеита, наличие задних синехий, аномальное внутриглазное давление и предшествующие офтальмологические операции в анамнезе были связаны с ухудшением зрения в ходе наблюдения [139].

Были установлены факторы, протективные в отношении увеита: дебют ЮИА в возрасте старше 5 лет, терапия адалимумабом [140].

Важно отметить, что как применение топических глюкокортикоидов, так и воспаление увеличивают риск внутриглазной гипертензии и глаукомы, поэтому важно регулярно измерять внутриглазное давление. Повышение внутриглазного давления в ходе заболевания было отмечено даже при отсутствии активного воспаления в 25 (60%) из 42 пораженных глаз [141].

Методы оценки активности увеитов

Для правильной оценки активности внутриглазного воспаления и оценки эффективности проводимой терапии консенсусом (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated and Idiopathic Chronic Anterior Uveitis) [142] были установлены критерии

Таблица 6. Критерии оценки экссудации (опалесценции, феномена Тиндалля) во влаге передней камеры [10]

Table 6. Criteria for exudation evaluation (opalescence, Tyndall effect) in anterior chamber [10]

Активность	Описание
0	Нет
1+	Слабый — радужка и хрусталик за легким флером
2+	Умеренный — радужка и хрусталик за умеренным флером
3+	Средний — радужка и хрусталик за густым флером
4+	Интенсивный — хлопья, фибрин, детали не видны

(табл. 6) и стандартизированные термины на основании данных осмотра.

Терминология [142]

- Контролируемый увеит (Controlled uveitis) — неактивный или степени $< 1+$ клеток в передней камере без новых осложнений, вызванных активным воспалением, по критериям Стандартизации номенклатуры увеитов.
- Осложнения, связанные с активным воспалением (Complications due to active inflammation) — новое развитие передних синехий, задних синехий, воспалительных мембран или кистозного макулярно-го отека.
- Дополнительные признаки активного воспаления (Additional signs of active inflammation) — свежие кератиновые преципитаты, усиление флера, гипотония.
- Осложнения, являющиеся следствием длительного (кумулятивного) повреждения (Complications representing cumulative damage) — катаракта, глаукома / повышенное внутриглазное давление, гипотония или их последствия, кератиновые преципитаты (гигалинизированные пятна или прозрачные кератиновые преципитаты, «старые» пигментированные преципитаты и «тени» преципитатов на эндотелии роговицы).
- Потеря контроля (Loss of control) — повышение активности по количеству клеток в передней камере до $1+$ и выше, новые признаки воспаления, новые осложнения, связанные с воспалением.
- Новая активность увеита (New uveitis activity) — отсутствие анамнестических данных о наличии увеита или потери контроля над диагностированным контролируемым увеитом.

Когда речь идет о стандартной оценке изменений, выявляемых при биомикроскопии, в настоящее время выделяют несколько терминов.

- Неактивный увеит — активность 0 клеток.
- Усиление активности — повышение уровня активности на 2 ступени или повышение с $3+$ до $4+$.
- Улучшение — понижение уровня активности на 2 ступени или понижение до 0.
- Ремиссия — неактивное заболевание в течение 3 мес и более после отмены терапии [6].

В соответствии с консенсусом рабочей группы по изучению увеитов у детей рекомендуется применять термины «лекарственная» и «безлекарственная» ремиссия для описания ЮИА-ассоциированного увеита [143] — аналогично критериям ремиссии для ЮИА [144]. Под лекарственной ремиссией подразумевают наличие неактивного процесса продолжительностью не менее 6 мес на фоне проводимой терапии. Под безлекарственной ремиссией подразумевают наличие неактивного процесса не менее 3 мес после прекращения приема всех противовоспалительных средств лечения увеита.

Для установления статуса «неактивный увеит» необходимо, чтобы состояние каждого глаза соответствовало следующим условиям:

- отсутствие клеток во влаге передней камеры глаза при осмотре с помощью щелевой лампы (у пациентов с афакией некоторые клетки могут присутствовать в передней части стекловидного тела);
- отсутствие отека диска зрительного нерва;
- отсутствие макулярно-го отека;
- отсутствие помутнения стекловидного тела ($< 0,5+$);

- офтальмолог должен оценить общую активность увеита по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (в диапазоне от 0 до 100): результат должен быть 0.

Повреждение (Damage), связанное с увеитом, имеет следующие признаки:

- снижение прозрачности оптических сред (опалесценция влаги передней камеры и стекловидного тела);
- снижение остроты зрения;
- синехии (спайки);
- катаракта;
- макулопатия;
- отек диска зрительного нерва;
- внутриглазная гипертензия (> 21 мм рт. ст.).

Консенсусом (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated and Idiopathic Chronic Anterior Uveitis) [142] предлагаются отличительные и клинически значимые показатели активности, тяжести и повреждения при увеите, ассоциированном с ЮИА. Следующие параметры были выбраны в качестве индикаторов ответа на лечение:

- оценка с помощью щелевой лампы:
 - общее количество клеток передней камеры (АС);
 - количество клеток до расширения зрачка;
- степень увеличения количества клеток в передней камере в соответствии с критериями SUN;
- возникновение новых и течение структурных осложнений, связанных с воспалением:
 - возникновение новых задних синехий;
 - изменение степени отека диска зрительного нерва;
 - динамика макулярного отека;
 - помутнения стекловидного тела;
- общая оценка офтальмологом активности увеита на глазу с более тяжелым течением увеита, оцениваемая по ВАШ в диапазоне от 0 до 100 мм;
- общая оценка детским ревматологом активности заболевания по ВАШ в диапазоне от 0 до 100 мм;
- оценка родителями (для пациентов < 8 лет) / пациентами проблем со зрением по ВАШ в диапазоне от 0 до 100 мм;
- оценка родителями (для пациентов < 8 лет) / пациентами течения увеита за последние 3 мес по шкале Likert (лучше / что-то лучше / стабильно / что-то хуже / хуже);
- оценка родителями (для пациентов до 8 лет) / пациентами улучшения состояния глаза при лечении увеита за последние 3 мес по ВАШ в диапазоне от 0 до 100;
- изменение качества жизни, связанного со здоровьем (опросники PedsQL, EYEQ);
- пропущенные дни работы / учебы / детского сада из-за увеита в течение временного интервала.

Дифференциальная диагностика

В связи с маломанифестным течением, сложностью сбора анамнеза и проведения обследования, а также отсутствием патогномичных симптомов заболевания дифференциальная диагностика увеитов является трудной задачей, в том числе из-за многих этиологических агентов. В зависимости от локализации увеита в круг дифференциальной диагностики могут входить различные болезни и состояния [3]. Так, кроме заболеваний соединительной ткани передний увеит может вызываться сифилисом или травмой. Туберкулез, лаймский клещевой боррелиоз, рассеянный склероз, саркоидоз могут

иметь проявления в виде среднего увеита. Задний увеит характерен для токсоплазмоза, токсокароза, острой задней мультифокальной плакоидной пигментной эпителиопатии, саркоидоза, острого некроза сетчатки, сифилиса, болезни Илза. Панuveит может встречаться при саркоидозе, остром некрозе сетчатки, токсоплазмозе, грибковой инфекции, болезни Фогта – Коянаги – Харада (Vogt – Koyanagi – Harada disease), герпетической инфекции, туберкулезе.

В связи с тем, что увеит в этой возрастной группе может быть вызван патогенными микроорганизмами, вирусами или грибами, при дифференциальной диагностике важно исключить возможную инфекционную природу заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические увеиты детского возраста являются сравнительно редкой и малоизученной группой иммуновоспалительных заболеваний глаз. Увеиты имеют разную этиологию, часть из них ассоциированы с ревматическими заболеваниями, наиболее часто — с ЮИА. Знание патогенеза, своевременная диагностика и адекватная терапия позволяют купировать воспалительный процесс с минимальными осложнениями и нарушениями зрительной функции.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Яковлев — концептуализация, написание текста исследования, рецензирование и редактирование, написание — подготовка оригинального исследования.

Т.Н. Никитина — рецензирование и редактирование.

М.М. Костик — концептуализация, написание текста исследования, рецензирование и редактирование, написание — подготовка оригинального исследования, контроль и управление исследованием.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Alexandr A. Yakovlev — conceptualization, manuscript writing, reviewing and editing, preparation of original research.

Tatiana N. Nikitina — reviewing and editing.

Mikhail M. Kostik — conceptualization, manuscript writing, reviewing and editing, preparation of original research, study control and management.

ORCID

А.А. Яковлев

<https://orcid.org/0000-0002-1061-6074>

Т.Н. Никитина

<https://orcid.org/0000-0001-6758-6999>

М.М. Костик

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767–778. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60363-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60363-8)
2. Van Gelder RN, Sen HN, Tufail A, et al. Here Comes the SUN (Part 2): Standardization of Uveitis Nomenclature for Disease Classification Criteria. *Am J Ophthalmol*. 2021;228:A2–A6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.05.006>
3. Maleki A, Anesi SD, Look-Why S, et al. Pediatric uveitis: A comprehensive review. *Surv Ophthalmol*. 2022;67(2):510–529. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.06.006>
4. Егоров Е.А., Аветисов С.Э., Аклаева Н.А. *Офтальмология*. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. — 904 с. — (Национальное руководство). [Egorov EA, Avetisov SE, Aklaeva NA. *Oftalmologiya*. 2nd edn. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 904 p. (Natsional'noe rukovodstvo). (In Russ.)]
5. Kim L, Li A, Angeles-Han S, et al. Update on the management of uveitis in children: an overview for the clinician. *Expert Rev Ophthalmol*. 2019;14(4–5):211–218. doi: <https://doi.org/10.1080/17469899.2019.1663731>
6. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509–516. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1653933>
7. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, et al. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(3):281–290. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-005-0087-3>
8. Minden K, Niewerth M, Listing J, et al. The economic burden of juvenile idiopathic arthritis — results from the German paediatric rheumatologic database. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(5):863–869.
9. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, et al. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16(1):1–2. doi: <https://doi.org/10.1080/09273940801899822>
10. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group Recommendations for the Evaluation of Intraocular Inflammatory Disease. *Am J Ophthalmol*. 1987;103(2):234–235. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)74235-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)74235-7)
11. Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S, et al. Characteristics of a cohort of children with Juvenile Idiopathic Arthritis and JIA-associated Uveitis. *Pediatr Rheumatol*. 2015;13(1):19. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0018-8>
12. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol*. 2020;211:108322. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108322>
13. Edelsten C. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(1):51–56. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.86.1.51>
14. Päivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: Population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(1):84–88. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2000.078001084.x>
15. Siiskonen M, Hirn I, Pesälä R, et al. Prevalence, incidence and epidemiology of childhood uveitis. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(2):e160–e163. doi: <https://doi.org/10.1111/aos.14535>
16. Kim BH, Chang IB, Lee S, et al. Incidence and Prevalence of Pediatric Noninfectious Uveitis in Korea: A Population-Based Study. *J Korean Med Sci*. 2022;37(49):e344. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e344>
17. Markomichelakis NN, Aissopou EK, Chatzistefanou KI. Pediatric Non-Infectious Uveitis: Long-Term Outcomes and Complications. *Ocul Immunol Inflamm*. 2023;31(10):2001–2008. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2022.2162422>
18. Sun N, Wang C, Linghu W, et al. Demographic and clinical features of pediatric uveitis and scleritis at a tertiary referral center in China. *BMC Ophthalmol*. 2022;22(1):174. doi: <https://doi.org/10.1186/s12886-022-02404-z>
19. Shin Y, Kang JM, Lee J, et al. Epidemiology of pediatric uveitis and associated systemic diseases. *Pediatr Rheumatol*. 2021;19(1):48. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00516-2>
20. BenEzra D, Cohen E, Maftzir G. Uveitis in children and adolescents. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(4):444–448. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.050609>
21. Maccora I, Guly C, De Libero C, et al. Childhood Chronic Idiopathic Uveitis in a Multicentre International Cohort. *Ocul Immunol Inflamm*. 2024;32(3):310–319. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2023.2169715>
22. Катаргина Л.А., Бржеский В.В., Гусева М.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение увеитов, ассоциированных с ювенильным идиопатическим артритом» // *Российская педиатрическая офтальмология*. — 2016. — Т. 11. — № 2. — С. 102–111. — doi: <https://doi.org/10.18821/1993-1859-2016-11-2-102-111> [Katargina LA, Brzheskiy VV, Guseva MR, et al. The federal clinical guidelines on “The diagnostics and treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis”. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2016;11(2):102–111. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18821/1993-1859-2016-11-2-102-111>]
23. Wu PY, Kang EYC, Chen WD, et al. Epidemiology, Treatment, and Outcomes of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: A Multi-Institutional Study in Taiwan. *Ocul Immunol Inflamm*. 2023;31(10):2009–2017. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2022.2162927>
24. Minden K, Mingels A, Niewerth M, et al. Juvenile idiopathic arthritis and uveitis: epidemiology including data from a national database. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2007;224(6):469–472. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-963288>
25. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology*. 2007;46(6):1015–1019. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem053>
26. Nordal E, Rypdal V, Christoffersen T, et al. Incidence and predictors of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study. *Pediatr Rheumatol*. 2017;15(1):66. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0195-8>
27. Sahin S, Acari C, Sonmez HE, et al. Frequency of juvenile idiopathic arthritis and associated uveitis in pediatric rheumatology clinics in Turkey: A retrospective study, JUPITER. *Pediatr Rheumatol*. 2021;19(1):134. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00613-2>
28. Grassi A, Corona F, Casellato A, et al. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease. *J Rheumatol*. 2007;34(5):1139–1145.
29. Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, et al. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). *Pediatr Rheumatol*. 2019;17(1):15. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0318-5>
30. Martins A, Ganhão S, Oliveira Pinheiro F, et al. POS0761 Uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis patients and in juvenile spondyloarthritis/enthesitis-related arthritis — is there any difference? *Ann Rheum Dis*. 2023;82(Suppl 1):672. doi: <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2023.1561>
31. Bağlan E, Özdel S, Özdemir K, et al. Evaluation of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis from Rheumatology Perspective. *Turk J Pediatr Dis*. 2022;5:374–377. doi: <https://doi.org/10.12956/tchd.1009885>
32. Klotzsche J, Sengler C, Dressler F, et al. POS0336 Course of uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis: data from the inception cohort of newly diagnosed patients with JIA (ICON-JIA) study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(Suppl 1):420.2–421. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.5073>
33. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, et al. Review for disease of the year: epidemiology of juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis: the probable risk factors. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(3):180–191. doi: <https://doi.org/10.3109/09273948.2013.791701>
34. Gregerson DS, Heuss ND, Lehmann U, et al. Peripheral induction of tolerance by retinal antigen expression. *J Immunol*. 2009;183(2):814–822. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803748>
35. Lee RWJ, Nicholson LB, Sen HN, et al. Autoimmune and autoinflammatory mechanisms in uveitis. *Semin Immunopathol*. 2014;36(5):581–594. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-014-0433-9>
36. Uchiyama RC, Osborn TG, Moore TL. Antibodies to iris and retina detected in sera from patients with juvenile rheumatoid arthritis with iridocyclitis by indirect immunofluorescence studies on human eye tissue. *J Rheumatol*. 1989;16(8):1074–1078.

37. Vastert SJ, Bhat P, Goldstein DA. Pathophysiology of JIA-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014;22(5):414–423. doi: <https://doi.org/10.3109/09273948.2014.926937>
38. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2011;377(9783):2138–2149. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60244-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60244-4)
39. Waksman BH, Bullington SJ. Studies of arthritis and other lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvant. III. Lesions of the eye. *Arch Ophthalmol.* 1960;64:751–762. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.1960.01840010753018>
40. Stanford MR, Kasp E, Whiston R, et al. Heat shock protein peptides reactive in patients with Behçet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp Immunol.* 1994;97(2):226–231. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1994.tb06072.x>
41. Petty RE, Hunt DW. Immunity to ocular and collagen antigens in childhood arthritis and uveitis. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1989;89(1):31–37. doi: <https://doi.org/10.1159/000234919>
42. Aslan M, Kasapcopur O, Yasar H, et al. Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatol Int.* 2011;31(2):215–220. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1253-4>
43. Blanche P, Decrette C, Sicard D. Development of uveitis following vaccination for influenza. *Clin Infect Dis.* 1994;19(5):979. doi: <https://doi.org/10.1093/clinids/19.5.979>
44. de Groot-Mijnes JDF, de Visser L, Zuurveen S, et al. Identification of new pathogens in the intraocular fluid of patients with uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(5):628–636. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.05.015>
45. Julian K, Arévalo JF, Arevalo FA, et al. Uveitis related to juvenile idiopathic arthritis: familial cases and possible genetic implication in the pathogenesis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18(3):172–177. doi: <https://doi.org/10.3109/09273941003678837>
46. Kalinina Ayuso V, Makhotkina N, van Tent-Hoeve M, et al. Pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: the known and unknown. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(5):517–531. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2014.03.002>
47. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol.* 2019;46(2):190–197. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.180168>
48. Stastny P, Fink CW. Different HLA-D associations in adult and juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1979;63(1):124–130. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI109265>
49. Førre O, Dobloug JH, Høyeraal HM, et al. HLA antigens in juvenile arthritis. Genetic basis for the different subtypes. *Arthritis Rheum.* 1983;26(1):35–38.
50. Glass D, Litvin D, Wallace K, et al. Early-onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis associated with human leukocyte antigen-DRw5, iritis, and antinuclear antibody. *J Clin Invest.* 1980;66(3):426–429. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI109872>
51. Reekers P, Schretlen ED, van de Putte LB. Increase of HLA-“DRw6” in patients with juvenile chronic arthritis. *Tissue Antigens.* 1983;22(4):283–288. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1983.tb01204.x>
52. Hoffman RW, Shaw S, Francis LC, et al. HLA-DP antigens in patients with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1986;29(9):1057–1062. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780290901>
53. Oen K, Petty RE, Schroeder ML. An association between HLA-A2 and juvenile rheumatoid arthritis in girls. *J Rheumatol.* 1982;9(6):916–920.
54. Nepom BS, Glass DN. Juvenile rheumatoid arthritis and HLA: report of the Park City III workshop. *J Rheumatol Suppl.* 1992;33:70–74.
55. Giannini EH, Malagón C, Rivas-Chacón RF, et al. Longitudinal analysis of HLA associated risks for iridocyclitis in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991;18(9):1394–1397.
56. Melin-Aldana H, Giannini EH, Glass DN, et al. HLA-DRB1*1104 in the chronic iridocyclitis of pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1992;121(1):56–60. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82541-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82541-7)
57. Monestier M, Losman JA, Fasy TM, et al. Antihistone antibodies in antinuclear antibody-positive juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(12):1836–1841. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780331212>
58. Nordal EB, Songstad NT, Berntson L, et al. Biomarkers of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis: predictive value of antihistone antibodies and antinuclear antibodies. *J Rheumatol.* 2009;36(8):1737–1743. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.081318>
59. Massa M, De Benedetti F, Pignatti P, et al. Lack of temporal association of iridocyclitis with IgG reactivities to core histones and nucleosome subparticles in pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995;34(6):507–511. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/34.6.507>
60. Du L, Kijlstra A, Yang P. Immune response genes in uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17(4):249–256. doi: <https://doi.org/10.1080/09273940902999356>
61. Medawar PB. Immunological Tolerance. *Nature.* 1961;189(4758):14–17.
62. Cobbold SP. Future therapeutics for the induction of peripheral immune tolerance in autoimmune disease and organ transplantation. *Immunotherapy.* 2009;1(3):447–460. doi: <https://doi.org/10.2217/imt.09.9>
63. Huang L, Baban B, Johnson BA, et al. Dendritic Cells, Indoleamine 2,3 Dioxygenase and Acquired Immune Privilege. *Int Rev Immunol.* 2010;29(2):133–155. doi: <https://doi.org/10.3109/08830180903349669>
64. Streilein JW. Immune privilege as the result of local tissue barriers and immunosuppressive microenvironments. *Curr Opin Immunol.* 1993;5(3):428–432. doi: [https://doi.org/10.1016/0952-7915\(93\)90064-y](https://doi.org/10.1016/0952-7915(93)90064-y)
65. Forrester JV, Xu H. Good news–bad news: the Yin and Yang of immune privilege in the eye. *Front Immunol.* 2012;3:338. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00338>
66. Kaplan HJ, Streilein JW. Immune response to immunization via the anterior chamber of the eye. I. F. lymphocyte-induced immune deviation. *J Immunol.* 1977;118(3):809–814.
67. Ferguson TA, Kaplan HJ. The immune response and the eye. I. The effects of monoclonal antibodies to T suppressor factors in anterior chamber-associated immune deviation (ACAID). *J Immunol.* 1987;139(2):346–351.
68. Stuart PM, Griffith TS, Usui N, et al. CD95 ligand (FasL)-induced apoptosis is necessary for corneal allograft survival. *J Clin Invest.* 1997;99(3):396–402. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI119173>
69. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev.* 2010;236:219–242. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x>
70. Ferguson TA, Griffith TS. The role of Fas ligand and TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in the ocular immune response. *Chem Immunol Allergy.* 2007;92:140–154. doi: <https://doi.org/10.1159/000099265>
71. Usui Y, Okunuki Y, Hattori T, et al. Functional expression of B7H1 on retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res.* 2008;86(1):52–59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2007.09.007>
72. Sugita S, Keino H, Futagami Y, et al. B7+ iris pigment epithelial cells convert T cells into CTLA-4+, B7-expressing CD8+ regulatory T cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(12):5376–5384. doi: <https://doi.org/10.1167/jovs.05-1354>
73. Sugita S, Horie S, Nakamura O, et al. Retinal pigment epithelium-derived CTLA-2alpha induces TGFbeta-producing T regulatory cells. *J Immunol.* 2008;181(11):7525–7536. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.11.7525>
74. Stein-Streilein J. Immune regulation and the eye. *Trends Immunol.* 2008;29(11):548–554. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.08.002>
75. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). *J Immunol.* 1995;155(3):1151–1164. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.10.6435>
76. de Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, et al. CD4+CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol.* 2004;172(10):6435–6443. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.10.6435>
77. de Kleer IM, Kamphuis SM, Rijkers GT, et al. The spontaneous remission of juvenile idiopathic arthritis is characterized by CD30+ T cells directed to human heat-shock protein 60 capable of producing the regulatory cytokine interleukin-10. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):2001–2010. doi: <https://doi.org/10.1002/art.11174>

78. Nagy L, Szanto A, Szatmari I, et al. Nuclear hormone receptors enable macrophages and dendritic cells to sense their lipid environment and shape their immune response. *Physiol Rev.* 2012;92(2):739–789. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2011>
79. Kawazoe Y, Sugita S, Keino H, et al. Retinoic acid from retinal pigment epithelium induces T regulatory cells. *Exp Eye Res.* 2012;94(1):32–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.11.002>
80. Cong Y, Wang L, Konrad A, et al. Curcumin induces the tolerogenic dendritic cell that promotes differentiation of intestine-protective regulatory T cells. *Eur J Immunol.* 2009;39(11):3134–3146. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.200939052>
81. Zhou R, Horai R, Silver PB, et al. The living eye “disarms” uncommitted autoreactive T cells by converting them to Foxp3+ regulatory cells following local antigen recognition. *J Immunol.* 2012;188(4):1742–1750. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102415>
82. Jeon EJ, Yoon BY, Lim JY, et al. Adoptive transfer of all-trans-retinal-induced regulatory T cells ameliorates experimental autoimmune arthritis in an interferon-gamma knockout model. *Autoimmunity.* 2012;45(6):460–469. doi: <https://doi.org/10.3109/08916934.2012.682666>
83. Forrester JV, Xu H, Kuffová L, et al. Dendritic cell physiology and function in the eye. *Immunol Rev.* 2010;234(1):282–304. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00873.x>
84. Caspi RR. A look at autoimmunity and inflammation in the eye. *J Clin Invest.* 2010;120(9):3073–3083. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI42440>
85. Wacker WB, Donoso LA, Kalsow CM, et al. Experimental allergic uveitis. Isolation, characterization, and localization of a soluble uveitopathogenic antigen from bovine retina. *J Immunol.* 1977;119(6):1949–1958.
86. Gery I, Wiggert B, Redmond TM, et al. Uveoretinitis and pinealitis induced by immunization with interphotoreceptor retinoid-binding protein. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27(8):1296–1300.
87. Schalken JJ, Winkens HJ, van Vugt AH, et al. Rhodopsin-induced experimental autoimmune uveoretinitis: dose-dependent clinicopathological features. *Exp Eye Res.* 1988;47(1):135–145. doi: [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(88\)90030-9](https://doi.org/10.1016/0014-4835(88)90030-9)
88. Broekhuysse RM, Winkens HJ, Kuhlmann ED, et al. Opsin-induced experimental autoimmune retinitis in rats. *Curr Eye Res.* 1984;3(12):1405–1412. doi: <https://doi.org/10.3109/02713688409000836>
89. Adamus G, Ortega H, Witkowska D, et al. Recoverin: a potent uveitogen for the induction of photoreceptor degeneration in Lewis rats. *Exp Eye Res.* 1994;59(4):447–455. doi: <https://doi.org/10.1006/exer.1994.1130>
90. Dua HS, Lee WR, Lolley RN, et al. Induction of experimental autoimmune uveitis by the retinal photoreceptor cell protein, phosducin. *Curr Eye Res.* 1992;11(Suppl):107–111. doi: <https://doi.org/10.3109/02713689208999519>
91. Nussenblatt RB, Kuwabara T, de Monasterio FM, et al. S-antigen uveitis in primates. A new model for human disease. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(6):1090–1092. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.1981.03930011090021>
92. Lambe T, Leung JC, Ferry H, et al. Limited peripheral T cell anergy predisposes to retinal autoimmunity. *J Immunol.* 2007;178(7):4276–4283. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.7.4276>
93. Makinen K, Lambe T, Ferry H, et al. A mouse model of spontaneous autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(13):1779.
94. Nian H, Shao H, O'Brien RL, et al. Activated $\gamma\delta$ T cells promote the activation of uveitogenic T cells and exacerbate EAU development. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5920–5927. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6758>
95. Girardi M, Hayday AC. Immunosurveillance by $\gamma\delta$ T cells: focus on the murine system. *Chem Immunol Allergy.* 2005;86:136–150. doi: <https://doi.org/10.1159/000086658>
96. Nian H, Shao H, Zhang G, et al. Regulatory effect of $\gamma\delta$ T cells on IL-17+ uveitogenic T cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(9):4661–4667. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.09-5045>
97. Pennington DJ, Vermijlen D, Wise EL, et al. The integration of conventional and unconventional T cells that characterizes cell-mediated responses. *Adv Immunol.* 2005;87:27–59. doi: [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(05\)87002-6](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(05)87002-6)
98. Broekhuysse RM, Kuhlmann ED, Winkens HJ. Experimental autoimmune anterior uveitis (EAAU). III. Induction by immunization with purified uveal and skin melanins. *Exp Eye Res.* 1993;56(5):575–583. doi: <https://doi.org/10.1006/exer.1993.1071>
99. Kim MC, Kabeer NH, Tandhasetti MT, et al. Immunohistochemical studies on melanin-associated antigen (MAA) induced experimental autoimmune anterior uveitis (EAAU). *Curr Eye Res.* 1995;14(8):703–710. doi: <https://doi.org/10.3109/02713689508998498>
100. Shikishima K, Lee WR, Behan WM, et al. Uveitis and retinal vasculitis in acute experimental allergic encephalomyelitis in the Lewis rat: an ultrastructural study. *Exp Eye Res.* 1993;56(2):167–175. doi: <https://doi.org/10.1006/exer.1993.1024>
101. Levy RA, de Andrade FA, Foeldvari I. Cutting-edge issues in autoimmune uveitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;41(2):214–223. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-011-8267-x>
102. Nussenblatt RB, Gery I. Experimental autoimmune uveitis and its relationship to clinical ocular inflammatory disease. *J Autoimmun.* 1996;9(5):575–585. doi: <https://doi.org/10.1006/jaut.1996.0077>
103. Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med.* 2007;13(6):711–718. doi: <https://doi.org/10.1038/nm1585>
104. Ruggieri S, Frassanito MA, Dammacco R, et al. Treg lymphocytes in autoimmune uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012;20(4):255–261. doi: <https://doi.org/10.3109/09273948.2012.681830>
105. Wedderburn LR, Woo P. Type 1 and type 2 immune responses in children: their relevance in juvenile arthritis. *Springer Semin Immunopathol.* 1999;21(3):361–374. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00812262>
106. Hoeve MA, Savage ND, de Boer T, et al. Divergent effects of IL-12 and IL-23 on the production of IL-17 by human T cells. *Eur J Immunol.* 2006;36(3):661–670. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.200535239>
107. Miossec P. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: if T cells were to contribute to inflammation and destruction through synergy. *Arthritis Rheum.* 2003;48(3):594–601. doi: <https://doi.org/10.1002/art.10816>
108. Toh ML, Miossec P. The role of T cells in rheumatoid arthritis: new subsets and new targets. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(3):284–288. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32805e87e0>
109. Nistala K, Moncrieffe H, Newton KR, et al. Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers. *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):875–887. doi: <https://doi.org/10.1002/art.23291>
110. Wehrens EJ, Mijneer G, Duurland CL, et al. Functional human regulatory T cells fail to control autoimmune inflammation due to PKB/c-akt hyperactivation in effector cells. *Blood.* 2011;118(13):3538–3548. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-328187>
111. Wehrens EJ, Vastert SJ, Mijneer G, et al. Anti-tumor necrosis factor α targets protein kinase B/c-Akt-induced resistance of effector cells to suppression in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3279–3284. doi: <https://doi.org/10.1002/art.38132>
112. Wildschütz L, Ackermann D, Witten A, et al. Transcriptomic and proteomic analysis of iris tissue and aqueous humor in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Autoimmun.* 2019;100:75–83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.03.004>
113. Crane IJ, Xu H, Wallace C, et al. Involvement of CCR5 in the passage of Th1-type cells across the blood-retina barrier in experimental autoimmune uveitis. *J Leukoc Biol.* 2006;79(3):435–443. doi: <https://doi.org/10.1189/jlb.0305130>
114. Xu H, Manivannan A, Crane I, et al. Critical but divergent roles for CD62L and CD44 in directing blood monocyte trafficking in vivo during inflammation. *Blood.* 2008;112(4):1166–1174. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-098327>
115. Xu H, Manivannan A, Goatman KA, et al. Reduction in shear stress, activation of the endothelium, and leukocyte priming are all required for leukocyte passage across the blood — retina barrier. *J Leukoc Biol.* 2004;75(2):224–232. doi: <https://doi.org/10.1189/jlb.1002479>
116. Sijssens KM, Rijkers GT, Rothova A, et al. Cytokines, chemokines and soluble adhesion molecules in aqueous humor of children with uveitis. *Exp Eye Res.* 2007;85(4):443–449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2007.06.011>

117. Clarke SLN, Mageean KS, Carlton H, et al. Environmental risk factors associated with juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: a systematic review of the literature. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2021;11(1):15.
118. Krishna MT, Subramanian A, Adderley NJ, et al. Allergic diseases and long-term risk of autoimmune disorders: longitudinal cohort study and cluster analysis. *Eur Respir J.* 2019;54(5):1900476. doi: <https://doi.org/10.1186/s12348-021-00247-1>
119. Lin CH, Lin CL, Shen TC, et al. Epidemiology and risk of juvenile idiopathic arthritis among children with allergic diseases: a nationwide population-based study. *Pediatr Rheumatol.* 2016;14(1):15. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0074-8>
120. Muñoz-Urribarri AB, Delgado Godos AG, Castillo Durand R, et al. Juvenile "idiopathic" arthritis (JIA) as a manifestation of food allergy. Case Study. *Rev Gastroenterol Perú.* 2020;40(2):177–181.
121. Vähäsalo P, Arvonen M, Pokka T, et al. Cow's milk allergy in infancy and later development of juvenile idiopathic arthritis: a register-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(Suppl 2):267. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwx060>
122. Sobrin L, Stanwyck LK, Pan W, et al. Association of Hypovitaminosis D With Increased Risk of Uveitis in a Large Health Care Claims Database. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(5):548–552. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.0642>
123. 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):2446–2450.
124. Sengler C, Zink J, Klotsche J, et al. Vitamin D deficiency is associated with higher disease activity and the risk for uveitis in juvenile idiopathic arthritis — data from a German inception cohort. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):276. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1765-y>
125. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res.* 2019;71(6): 703–716. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40885>
126. Guidelines for Screening for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). 14 Feb 2006. In: *The Royal College of Ophthalmologists*: Official website. Available online: <https://www.rcophth.ac.uk/resources-listing/guidelines-for-screening-for-uveitis-in-juvenile-idiopathic-arthritis-jia>. Accessed on November 10, 2024.
127. Heiligenhaus A, Deuter C. Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis — Case Reports on Guideline-based Diagnostic Work-up and Treatment. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2022;239(5):676–685. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1686-5158>
128. Berard R. Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *J Rheumatol.* 2023;50: 390–399. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.220261>
129. Leinonen S. A Nordic screening guideline for juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2023;101(4):465–468. doi: <https://doi.org/10.1111/aos.15299>
130. Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом: клинические рекомендации / Ассоциация врачей-офтальмологов. — Минздрав России; 2017. — 35 с. [*Uveity, assotsiirovannnye s yuvenil'nyim idiopatcheskim artritom*: Clinical guidelines. Association of Ophthalmologists. Ministry of Health of the Russian Federation; 2017. 35 p. (In Russ.)]
131. Clarke SLN, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol.* 2016;14(1):27. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0088-2>
132. Moradi A, Amin RM, Thorne JE. The role of gender in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmol.* 2014;2014:461078. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/461078>
133. Qian Y, Acharya NR. Juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010;21(6):468–472. doi: <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e32833eab83>
134. Calandra S, Zannin ME, Ferrara G, et al. 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. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.131494>
135. Angeles-Han ST, Pelajo CF, Vogler LB, et al. 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. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.130302>
136. Storwick JA, Brett AC, Buhler K, et al. Prevalence and titres of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022;21(6):103086. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103086>
137. Chia A, Lee V, Graham EM, et al. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(6):757–762. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(03\)00225-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(03)00225-3)
138. Kalinina Ayuso V, Ten Cate HA, van der Does P, et al. Male gender and poor visual outcome in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(6):987–993. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.014>
139. Gregory AC 2nd, Kempen JH, Daniel E, et al. Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study. *Ophthalmology.* 2013;120(1):186–192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.07.052>
140. Heiligenhaus A, Klotsche J, Tappeiner C, et al. Predictive factors and biomarkers for the 2-year outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: data from the Inception Cohort of Newly diagnosed patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (ICON-JIA) study. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(6):975–986. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key406>
141. Heinz C, Schumacher C, Roesel M, Heiligenhaus A. Elevated intraocular pressure in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis, often detected after achieving inactivity. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(1):140–141. doi: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300731>
142. Angeles-Han ST, Lo MS, Henderson LA, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated and Idiopathic Chronic Anterior Uveitis. *Arthritis Care Res.* 2019;71(4):482–491. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.23610>
143. Foeldvari I, Klotsche J, Simonini G, et al. Proposal for a definition for response to treatment, inactive disease and damage for JIA associated uveitis based on the validation of uveitis-related JIA outcome measures from the Multinational Interdisciplinary Working Group for Uveitis in Childhood (MIWGUC). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):66. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0345-2>
144. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(7):929–936. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20497>