

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СЕВЕРО-ВОСТОЧНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ М.К. АММОСОВА»

*На правах рукописи*

Боескорова Саргылана Гаврильевна

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА  
У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Бурцева Татьяна Егоровна

Якутск, 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1 Этиология и патогенез ЮИА .....	13
1.2 Эпидемиология ЮИА в мире .....	15
1.3 Роль HLA-B27 антигена в развитии ЮИА .....	17
1.4 Увеиты, ассоциированные с ЮИА .....	21
1.5 Терапия ЮИА .....	23
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	28
2.1 Дизайн исследования и общая характеристика пациентов .....	28
2.2 Клиническая характеристика пациентов с ЮИА .....	33
2.3 Лабораторные и инструментальные исследования пациентов с ЮИА.....	34
2.4 Оценка проводившейся терапии.....	35
2.5 Методы статистической обработки материала .....	35
2.6 Этическая экспертиза исследования .....	37
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	38
3.1 Динамика заболеваемости юношеским артритом и организация медицинской помощи детскому населению по профилю «Ревматология» в Республике Саха (Якутия).....	38
3.2 Общая характеристика детей с ЮИА в Республике Саха (Якутия) .....	57
3.3 Особенности ЮИА у детей Республики Саха (Якутия) с учетом этнической принадлежности .....	65
3.3.1 Характеристика ЮИА у детей коренных этнических групп Республики Саха (Якутия) .....	65
3.3.2. Сравнительные характеристики ЮИА у детей коренных и некоренных этнических групп Республики Саха (Якутия).....	68
3.3.3. Характеристика ЮИА у детей коренных малочисленных народов Севера Республики Саха (Якутия) .....	73
3.3.4 Роль HLA-B27 антигена при ЮИА у детей коренных этнических групп Республики Саха (Якутия) .....	80

3.4 Ювенильный идиопатический артрит, ассоциированный с увеитом у детей Республики Саха (Якутия) .....	87
ОБСУЖДЕНИЕ .....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	105
ВЫВОДЫ .....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	130

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Ювенильный идиопатический артрит – это группа клинически гетерогенных артритов, развивающихся у детей, продолжительностью не менее 6 недель, при исключении другой патологии суставов (в соответствии с определением Международной лиги ревматологических ассоциаций ILAR) [95]. Согласно классификации ILAR, выделяют 7 подтипов ЮИА, отличающихся механизмами развития иммунного воспалительного процесса, характеристикой суставного синдрома и внесуставными проявлениями, подходами к терапии и исходами [95]. По данным литературы, заболеваемость ЮИА составляет от 1,6 до 23 случаев на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 3,8 до 400 случаев на 100 тыс. детей [145; 130; 117]. В Российской Федерации, по данным официальной медицинской статистической отчетности, показатели распространенности ювенильного артрита в регионах РФ достигают 100,3 на 100 000 детского населения [27]. По данным популяционных исследований, распространенность подтипов ЮИА в разных странах и отдельных этнических группах существенно отличается, и, возможно, зависит от этногенетических характеристик популяции [68; 69]. Эпидемиологические данные варьируют в широких пределах, что может быть связано как с особенностями ЮИА в различных популяциях, так и с методологией проведенных исследований.

По результатам многоцентровых исследований, эпидемиология ЮИА демонстрирует выраженные популяционные различия не только по общим показателям (заболеваемость: 2–20 на 100 000, распространенность: 16–150 на 100 000), но и по структуре клинических форм [122]. Проведенный анализ выявил, что

в западных странах лидирует олигоартрит, тогда как в странах Азии, в частности в Тайване и Индии, в странах Карибского региона (Коста-Рика) преобладают полиартикулярные и системные формы [135; 88; 145]. В литературе описана высокая частота энтезит-ассоциированного артрита в Индии, Мексике и Канаде, что, возможно, связано с этническими особенностями популяций и частотой антигена HLA-B27 [135; 57; 118; 100; 92].

В ряде исследований показано, что в азиатских популяциях такие ревматические заболевания как спондилоартрит, болезнь Такаясу, болезнь Бехчета, болезнь Kawasaki, системная красная волчанка встречаются чаще, чем в европейских странах [113].

Республика Саха (Якутия) является крупнейшим многонациональным регионом Российской Федерации с экстремальными условиями жизни, централизованной системой специализированной медицинской помощи детскому населению, что позволяет проводить популяционные исследования. Изучение клинико-эпидемиологических характеристик ЮИА у детей Республики Саха (Якутия) с учетом этнических особенностей позволит выявить особенности клинической картины, течения, ответа на терапию, исходов, и станет основой для совершенствования специализированной медицинской помощи, персонализации терапии, улучшения функциональных исходов, повышения качества жизни и снижения инвалидизации.

### **Степень разработанности темы**

Проблема ЮИА является предметом активного изучения как в международной, так и в отечественной медицинской науке. основополагающие работы по эпидемиологии ЮИА в России проведены ведущими учеными: д.м.н., проф. Е.И. Алексеевой, д.м.н., проф. В.А. Малиевским, д.м.н., проф. Жолобовой Е.С., д.м.н., проф. М.М. Костик, д.м.н. В. К. Севостьяновым.

На международном уровне накоплен значительный объем данных по эпидемиологии, клинике и лечению ЮИА. Работы таких известных авторов и исследовательских групп, как P. Woo, A. Ravelli, C. Wallace, S. Ozen, и данные

международных регистров позволили стандартизировать классификационные критерии, выявить различия в распределении клинических форм среди разных популяций и оценить эффективность современных генно-инженерных биологических препаратов. Установлено, что частота и структура ЮИА существенно различаются в странах Европы, Азии и Северной Америки, что подтверждает роль генетических и средовых факторов [122; 135; 88].

Комплексное изучение особенностей течения ЮИА у детей в Республике Саха (Якутия) до настоящего времени не проводилось. Имеющиеся публикации носят, как правило, фрагментарный характер и ограничиваются описанием отдельных клинических случаев или небольших серий наблюдений [18]. Научных работ с применением современных классификационных критериев ЮИА у детей в Республике Саха (Якутия) не проводилось.

В данном исследовании проведена масштабная работа по созданию регистра детей с ЮИА в Республике Саха (Якутия) с учетом этнической принадлежности ребенка, описаны субтипы, особенности течения и представлены этапы терапии до достижения клинико-лабораторной ремиссии. Полученные результаты дополняют недостающие сведения об особенностях ЮИА у детей в этнически гетерогенной популяции Республики Саха (Якутия). Установление этноспецифических особенностей течения ЮИА у детей в Республике Саха (Якутия), сопоставление полученных показателей с общероссийскими и мировыми данными определяют научную новизну и практическую значимость данного исследования.

**Цель исследования:** провести комплексный анализ клинико-эпидемиологических характеристик ЮИА у детей в Республике Саха (Якутия) и разработать научно-обоснованные рекомендации по совершенствованию специализированной медицинской помощи.

**Задачи исследования:**

1. Установить динамику изменений первичной и общей заболеваемости юношеским артритом в Республике Саха (Якутия) за 2015-2024 гг. по данным

официальной статистики и определить распространенность ювенильного идиопатического артрита по данным регистра кардиоревматологического отделения и консультативной поликлиники Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева».

2. Провести анализ клинико-эпидемиологических характеристик ЮИА у детей в Республике Саха (Якутия), включая особенности течения, терапии и исходов, по данным регистра кардиоревматологического отделения и консультативной поликлиники Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева».

3. Установить этнические особенности клинической картины, течения, терапии и исходов ЮИА у детей Республики Саха (Якутия).

4. Изучить клинические характеристики, терапию и исходы ЮИА, ассоциированного с увеитом, у детей Республики Саха (Якутия).

5. Разработать научно-обоснованные рекомендации по совершенствованию специализированной медицинской помощи детям с ЮИА в Республике Саха (Якутия).

### **Научная новизна исследования**

Впервые для Республики Саха (Якутия) на основе республиканского регистра дана комплексная клинико-эпидемиологическая характеристика детей с ювенильным идиопатическим артритом, включая структуру подтипов заболевания, особенности течения, терапии и исходов.

Впервые установлены этнические особенности клинической структуры и течения ювенильного идиопатического артрита у детей коренных и некоренных этнических групп в Республике Саха (Якутия), которые следует учитывать при подборе эффективных схем терапии.

Впервые описаны субтипы и клинические характеристики ювенильного идиопатического артрита у детей коренных малочисленных народов Севера Республики Саха (Якутия).

Показана ассоциация носительства HLA-B27 антигена у детей коренных этнических групп Республики Саха (Якутия) с особенностями клинического течения ювенильного идиопатического артрита и признаками более тяжелого течения заболевания.

Впервые для Республики Саха (Якутия) дана клиническая характеристика ювенильного идиопатического артрита, ассоциированного с увеитом, у детей, что расширяет представления о структуре внесуставных проявлений заболевания в регионе.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы заключается в том, что получены новые данные об особенностях дебюта, диагностики, клинических проявлений, терапии и исходах ЮИА у детей коренных и некоренных этнических групп Республики Саха (Якутия).

Практическая значимость результатов заключается в том, что определены особенности клинико-лабораторных характеристик ЮИА у детей коренных этнических групп, которые ассоциированы с тяжелым течением заболевания и требуют персонализированного подхода в терапии и наблюдении.

Создан единый республиканский регистр пациентов с ЮИА в Республике Саха (Якутия).

Результаты исследования внедрены в научный и учебный процесс на кафедре «Педиатрия и детская хирургия» Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова». Отдельные элементы диссертационной работы внедрены в работу кардиоревматологического отделения и консультативной поликлиники Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева», а также в работу

практикующих врачей-педиатров, врачей-ревматологов республиканских и городских лечебно-профилактических учреждений.

### **Методология и методы исследования**

Методологическую основу исследования составляют как общенаучные, так и специальные методы. Работа опирается на принципы доказательной медицины и комплексный клинико-эпидемиологический подход. Теоретическую базу исследования составляют современные представления об этиологии, патогенезе, особенностях клинического течения, факторах риска развития, диагностике, терапии и исходах ЮИА у детей коренных и некоренных этнических групп Республики Саха (Якутия). В качестве источников использованы научные труды отечественных и зарубежных авторов.

Для достижения поставленных цели и задач применялись следующие методы исследования: анализ клинико-anamnestических данных; анализ лабораторных показателей и данных инструментальных методов исследования; статистические методы с использованием программного обеспечения.

В исследование включены данные из историй болезни всех пациентов с диагнозом ЮИА, проходивших обследование и лечение в кардиоревматологическом отделении и консультативной поликлинике Педиатрического центра Республиканской больницы № 1 – Национального центра медицины им. М.Е. Николаева в 2016-2023 гг.

В ходе работы сформирована база данных, включающая в себя сведения о клинико-демографических, лабораторных характеристиках, а также данные о терапии пациентов. Применение комплексного подхода и использование современных методов исследования соответствуют поставленным цели и задачам и обеспечивают надежность полученных результатов.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. В Республике Саха (Якутия) за 2015-2024 гг. выявлена тенденция к росту первичной и общей заболеваемости юношеским артритом. Показатели в 2 раза и более превышают среднероссийские значения и характеризуются выраженной территориальной вариабельностью, наиболее значимой в арктических и северных районах. По данным республиканского регистра распространенность ювенильного идиопатического артрита у детей коренных этнических групп выше, чем у детей некоренных этнических групп.
2. Установлены этноспецифические характеристики ЮИА и его внесуставных проявлений. У детей коренных этнических групп чаще встречается энтезит-ассоциированный артрит и носительство антигена HLA-B27. При сопоставимой частоте назначения терапии биологическими препаратами реже достигается ремиссия на первом ГИБП.
3. Ювенильный идиопатический артрит, ассоциированный с увеитом, представляет клинически значимый вариант течения у детей Республики Саха (Якутия), требующий раннего выявления, междисциплинарного наблюдения и своевременной эскалации терапии с учетом риска неблагоприятных офтальмологических исходов.
4. Число врачей-ревматологов в амбулаторно-поликлинических учреждениях педиатрической службы Республики Саха (Якутия) не соответствует потребности, рассчитанной на основании порядков оказания медицинской помощи детям по профилю «Ревматология», при высокой обращаемости детского населения к врачу-ревматологу.

### **Апробация и внедрение результатов работы**

Материалы исследования доложены и обсуждены:

- на конгрессах и съездах: VIII национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (г. Санкт-Петербург, Россия, 2024), XXXI европейский конгресс детских ревматологов «PRES 2024» (Гетеборг, Швеция, 2024), Всероссийский конгресс с международным участием «Дни

ревматологии в Санкт-Петербурге – 2024» (Санкт-Петербург, Россия, 2024), XV конгресс «Экология и здоровье человека на Севере», секция: «Специализированная медицинская помощь детскому населению: достижения и возможности» (Якутск, Россия, 2024), XXVII азиатский конгресс ревматологов «APLAR 2025» (Фукуока, Япония, 2025), XXXII европейский конгресс детской ревматологии «PReS» (Хельсинки, Финляндия, 2025), XVI конгресс «Экология и здоровье человека на Севере», секция: «Актуальные проблемы педиатрии и неонатологии» (Якутск, Россия, 2025), IV всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Общественное здоровье, социология и организация здравоохранения: интеграция науки и практики» (Якутск, Россия, 2026).

- на научно-практических конференциях: «Актуальные вопросы педиатрии» (Якутск, Россия, 2024), «Ревматология Севера» (Якутск, Россия, 2025).

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, разработан план исследования, собраны анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные, сформирована электронная база данных, проведен статистический анализ, интерпретированы полученные данные, подготовлены результаты исследования и сформулированы выводы и практические рекомендации. Все пациенты, обследованные и получавшие лечение в кардиоревматологическом отделении и в консультативной поликлинике Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева», вошедшие в базу данных, осмотрены автором лично.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 статьи в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из которых 2 статьи в рецензируемых российских научных журналах (К1 - 1 статья, К2 - 1 статья), 2 полнотекстовые статьи на английском языке в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus: 1 статья в журнале первого квартиля (Q1), вторая статья в журнале второго квартиля (Q2).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация, изложенная на 134 страницах машинописи, включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты исследования, их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Работа содержит 9 рисунков и 16 таблиц. Список литературы включает 156 источников, из них 35 – российские, 121 – зарубежные источники.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### Общие сведения

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – это хроническое воспалительное заболевание суставов у детей [98; 2; 27]. Типы ЮИА различаются по механизму развития, характеристикам суставного вовлечения и внесуставным проявлениям [95].

Выделяют 7 категорий ЮИА:

- 1) олигоартрит,
- 2) полиартрит, позитивный по ревматоидному фактору,
- 3) полиартрит негативный по ревматоидному фактору,
- 4) системный артрит,
- 5) псориатический артрит,
- 6) энтезит-ассоциированный артрит,
- 7) недифференцированный артрит (артрит, не соответствующий по диагностическим критериям 6 ранее описанным подтипам или отвечающий критериям более чем двух подтипов из представленных категорий) [95].

### 1.1 Этиология и патогенез ЮИА

Разнообразие типов артрита при ЮИА связано со спецификой сложного патогенеза заболевания. Патогенетическую основу ЮИА составляют генетически детерминированные нарушения иммунологической толерантности [49; 101; 79].

В патогенезе ЮИА ключевую роль играют иммунологические механизмы, включающие выделение цитокинов иммунокомпетентными клетками. Показано, что основными цитокинами воспаления при развитии ЮИА являются: фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин- $1\beta$  и интерлейкин-6 [135].

Механизм повреждения костно-суставной системы начинается с выделения ферментов - металлопротеиназ и катепсинов, разрушающих белки внеклеточной жидкости внутри суставного хряща. Асептическое воспаление на фоне активного деления синовиоцитов и избыточного ангиогенеза приводят к утолщению синовиальной оболочки и формируется паннус [135]. Ядерный фактор каппа-В приводит к резорбции костной ткани остеокластами и развивается контрактура, анкилозирование суставов. Это приводит к нарушению функции суставов в виде активного суставного синдрома [135].

Системная форма ЮИА определяется активацией врожденной иммунной системы, что приводит к избыточной выработке цитокинов, таких как ИЛ- $1\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-18. Наблюдается гиперпродукция ФНО- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) и гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ). Системный вариант ЮИА считают аутовоспалительным заболеванием [10; 144; 132; 152]. Главную роль в развитии системного варианта ЮИА играет ИЛ-6 [134].

При суставных (несистемных) вариантах артрита нарушается система приобретенного иммунитета. В механизме развития суставных вариантов ЮИА описана роль интерлейкинов 1, 6, 8, 17, ФНО- $\alpha$  и выработка аутоантител [3; 85]. Препараты, воздействующие на ФНО- $\alpha$ , эффективны у большинства пациентов с ЮИА [75; 97; 103].

## 1.2 Эпидемиология ЮИА в мире

Эпидемиологические характеристики ЮИА демонстрируют существенные различия в разных регионах мира.

Согласно данным российских авторов, заболеваемость ЮИА составляет от 2 до 16 случаев на 100 тысяч детей [27]. Общая распространенность ЮИА в мире составляет от 0,05 до 0,6% среди детского населения [15].

Известно, что ЮИА чаще болеют девочки, среднее соотношение девочек к мальчикам составляет 1:0,57. Однако, в ряде популяционных исследований показана гендерная вариабельность ЮИА при подтипах: так, распространенность энтезит-ассоциированного варианта ЮИА выше у мальчиков, чем у девочек [95; 117].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что в странах Европы и Северной Америки заболеваемость ЮИА колеблется в пределах 2-20 случаев на 100 тысяч населения, а распространенность достигает 16-150 случаев на 100 тысяч человек [122]. Были выявлены различия в частоте подтипов ЮИА в разных географических регионах или этнических группах. В западных странах наиболее распространенным подтипом является олигоартрит, в то время как в Коста-Рике, Индии, Новой Зеландии и Южной Африке преобладает полиартрит [135; 43]. В Азии на долю системного артрита приходится большая часть случаев детского артрита [135; 78]. В Индии, Мексике и Канаде зарегистрировано большее число случаев энтезит-ассоциированного артрита, что, по крайней мере частично, отражает высокую распространенность человеческого лейкоцитарного антигена HLA-B27 в этих популяциях [135]. В Тайване ЮИА встречается с частотой 3,8 случая на 100 000 детского населения. Примечательно, что данное заболевание не имеет гендерной предрасположенности - мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой [88]. Проспективное исследование, проведенное с использованием критериев Международной лиги ассоциаций по ревматологии

(ILAR), выявило значительные показатели заболеваемости в скандинавских странах. Установлено, что заболеваемость ЮИА достигает 15 случаев на 100 000 детей. Диагностическое обследование включало анализ на антинуклеарный фактор (АНФ), из 315 обследованных пациентов у 129 (более 40%) получен положительный результат теста на АНФ [90].

В последнее время активно исследуется возможное влияние расовых и этнических различий на фенотипические проявления ЮИА, что может объяснять особенности генетической предрасположенности и механизмов развития заболевания [59].

Общая заболеваемость ЮИА в Российской Федерации в среднем составляет 62,3 случая на 100 тысяч детей [15], первичная заболеваемость ЮИА в Российской Федерации составляет 16,2 на 100 тыс. детского населения. У подростков - 116,4 и 28,3 на 100 тыс. детского населения, у детей до 14 лет – 45,8 и 12,6 на 100 тыс. детского населения соответственно [27]. Заболеваемость ЮИА в РФ выше у девочек. Смертность составляет в пределах 0,5–1% [27]. Количество отечественных исследований по эпидемиологии ювенильного артрита ограничено. Из научных работ среди республик с преобладающим азиатским населением отмечено, что в Республике Башкортостан первичная заболеваемость детей ЮИА составила 11,4 случая на 100 000 детей, распространенность – 79,7 случая на 100 000 [14].

В работе Севостьянова В.К. описано, что общая заболеваемость ЮИА в Центральном федеральном округе РФ составляет 62,2 на 100 000 детского населения. В Москве общая заболеваемость ЮИА составила 46,9 на 100 000 детского населения, первичная заболеваемость - 10,7. У детей в Центральном федеральном округе РФ выявлена следующая частота подтипов ЮИА:

- олигоартрит – у 40,0%,
- полиартрит, серопозитивный по РФ – у 33,0%,
- системный вариант - у 11,0%,
- энтезит-ассоциированный артрит – у 4,0%,

- недифференцированный вариант – у 10,0%,
- псориатический артрит – у 1%,
- полиартрит серонегативный по РФ – у 1% детей с ЮИА [5].

В Удмуртской Республике к 2020 г. распространенность ЮИА составила 110,2 на 100 000 детского населения. Наиболее распространенной формой ЮИА в Удмуртской Республике является олигоартрикулярный вариант (63%). Юношеский артрит с системным началом встречается в 4% случаев. Описано, что ЮИА чаще болеют девочки (57,4%) [23].

### **1.3 Роль HLA-B27 антигена в развитии ЮИА**

HLA-B27 - человеческий лейкоцитарный антиген, относится к семейству генов главного комплекса гистосовместимости (МНС - Major Histocompatibility Complex) I класса. Функция HLA заключается в представлении эндогенных антигенов, таких как пептиды вирусов или внутриклеточных патогенов, цитотоксическим Т-клеткам - CD8-лимфоцитам [47].

Существует несколько гипотез, объясняющих роль HLA-B27 в развитии анкилозирующего спондилита, однако ни одна из них не получила окончательного подтверждения. Уже были упомянуты две гипотезы. Первая гипотеза связана с неправильным сворачиванием (фолдинг) молекулы HLA-B27 внутри клетки.

Вторая гипотеза связана с тем, что свободные тяжелые цепи гомодимеров HLA-B27 формируют новую молекулу, подобную МНС класса II, которая способна стимулировать как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ.

Третья гипотеза основывается на предположении, что артритогенные пептиды, происходящие от микробов, презентуются с помощью HLA-B27 для

стимуляции CD8<sup>+</sup> Т-клеток. Впоследствии эти клетки взаимодействуют с собственными пептидами человека, связанными с HLA-B27 [48]. Анкилозирующий спондилит запускается презентацией антигенных пептидов адаптивной иммунной системе с помощью HLA-B27 [44].

Генетическая предрасположенность к различным патологиям, включая аутоиммунные заболевания, связана с определенными комбинациями антигенов HLA. Особенно значимым в этом контексте является ген HLA-B27. HLA-B27 имеет специфическую частоту в разных этнических группах [139].

Антиген HLA-B27 ассоциирован с такими заболеваниями, как передний увеит, реактивный артрит, анкилозирующий спондилит [47; 86].

В ходе исследования многоэтнической популяции детей с ЮИА было выявлено, что энтезит-ассоциированный артрит встречается чаще среди лиц азиатского происхождения [68]. В таблице 1 на Тайване, по итогам исследования ЭАА, преобладали мальчики (86%), антиген HLA-B27 выявлен у 97% исследуемых детей [66]. В недавнем многоцентровом когортном исследовании ЭАА, проведенном в США, преобладали мальчики (72,2%), среди которых 59,2% были носителями HLA-B27, у них чаще встречался сакроилиит и было большее число активных суставов [107]. В исследовании Сингапурской когорты пациентов с ЮИА, распространенность антигена HLA-B27 составила 82%, где также преобладали мальчики, чаще наблюдался сакроилиит и была высокая лабораторная активность заболевания [65]. В популяционном исследовании детей в Таиланде описано, что среди детей с ЮИА у 64,4% детей был положительный статус по HLA-B27, и именно у этих детей отмечалась более высокая активность воспалительного процесса и связанная с ней большая частота применения системных глюкокортикостероидов, более длительное применение метотрексата и более раннее назначение ГИБП. Исследование, проведенное во Франции, показало, что положительный статус по HLA-B27 встречается менее чем в 50% случаев [55]. Это указывает на потенциальную этническую вариативность, как

фактор, влияющий на различия в положительном результате теста на HLA-B27 [65; 87; 153; 76; 107; 155; 55; 66; 82].

HLA-B27-позитивные пациенты с ЮИА, как правило, хуже реагируют на стандартную терапию и нуждаются в более высоких дозах ингибиторов ФНО-а для контроля заболевания до наступления ремиссии [87; 153; 64].

Распространенность антигена HLA-B27 у взрослых с анкилозирующим спондилитом составляет 10–16% в скандинавских странах и 25–50% у инуитов, юпик-эскимосов и коренных жителей Северной Америки [80; 156], в то время как менее 60% чернокожих пациентов с анкилозирующим спондилитом являются носителями HLA-B27, а у чернокожих африканцев не смешанного происхождения этот антиген встречается крайне редко [71] (таблица 1).

Таблица 1 – Распространенность HLA-B27 антигена и характеристика пациентов с ЮИА по данным международных исследований

Страна	Год исследования	ЭАА, n	Доля ЭАА в структуре ЮИА, %	Положительный HLA-B27, %	Возраст дебюта, лет	Сакроилиит, %	Энтезит, %	Увеит, %	Источники
Таиланд	2024	59	33,1	64,4	10,8	23,7	59,3	8,5	[153]
Гонконг	2023	41	40	95	12	78	...	...	[82]
Таиланд	2022	66	...	75,8	10,2	18,6	43,9	3	[153]
Индия	2021	73	...	98	14	59	90	1,78	[83]
Сингапур	2021	146	30,8	82	11,9	39,7	24	3,4	[65]
Тайвань	2019	73	39,9	97	11	16	97	10	[66]
Индия	2018	127	...	86,5	14,3	43	...	...	[155]
Франция	2018	114	...	43	9,6	29	72	...	[55]
США	2017	234	...	59,2	11,6	55,6	75,2	5,6	[107]
Китай	2015	146	...	58,9	10,3	43,8	37	7,5	[76]
Индия	2015	107	...	79	12	21	59	12	[84]
Турция	2011	120	18,9	63,3	15,3	...	...	6,7	[140]

#### 1.4 Увеиты, ассоциированные с ЮИА

Увеит – это острое или хроническое воспалительное заболевание увеального тракта. Воспалительный процесс может поражать радужку, ресничное тело, сосудистые оболочки глаза (хориоидею) [96; 146]. Увеит часто бывает ассоциирован с такими хроническими иммуновоспалительными заболеваниями, как ЮИА, тубулоинтестициальный нефрит с увеитом (TINU-синдром), саркоидоз, синдром Блау, болезнь Бехчета [52]. Увеит является наиболее частым внесуставным проявлением ЮИА [124]. ЮИА-ассоциированные увеиты составляют от 8,1 до 61% от всех увеитов. Самым частым вариантом увеита при ЮИА является хронический передний увеит.

В Российской Федерации заболеваемость ЮИА, ассоциированным с увеитом, составляет 1,5-2,0 на 100000 детского населения, распространенность – 8,0-11,0 на 100 000 детского населения [26]. Увеит у пациентов с ЮИА чаще всего встречается в первые два года от начала суставного синдрома, однако возможен дебют как до артрита, так и спустя годы после начала суставного синдрома. Клинические проявления увеита, такие как, светобоязнь, симптом «красного глаза», нарушение зрительной функции, вплоть до тромбоза на фоне воспалительного процесса встречаются редко, чаще у подростков, носителей антигена HLA-B27 [141].

Различают передний, средний, задний и панувеит [96; 74]. Среди увеитов, ассоциированных с ЮИА, хронический передний увеит является самой распространенной формой. В 30% случаев он бывает односторонним, в 70% случаев двусторонним. Передний увеит составляет до 83% от общего числа случаев увеитов, ассоциированных с ЮИА. Остальные виды увеита встречаются значительно реже: средний увеит диагностируется у 9% пациентов, задний увеит выявляется лишь в 1% случаев, а панувеит регистрируется у 7% пациентов [136]. Общепринято, что увеиты классически делятся на острые, рецидивирующие

(часто обостряющиеся) и хронические. Описано, что наиболее часто в клинической офтальмологии увеит протекает как хроническое заболевание (68%), реже как острый процесс (16%), и еще реже по типу рецидивирующего хронического заболевания (12%) [74].

Клинические проявления увеита весьма разнообразны: от бессимптомного течения, как результат случайной находки при осмотре окулистом, до развернутой клинической картины в виде симптома «красных глаз», слезотечения, светобоязни, болевого симптома, снижения остроты зрения и зрительных функций. У детей с ЮИА увеит чаще протекает бессимптомно или малосимптомно [114], причем если это хронический передний увеит, то наиболее часто протекает бессимптомно [127]. В связи с этим, дети с ЮИА должны ежеквартально наблюдаться у ревматолога и окулиста с осмотром на щелевой лампе [36]. Наиболее агрессивное течение увеита описано при энтезит-ассоциированном подтипе ЮИА [129]. По мнению многих авторов, при ЮИА, ассоциированном с увеитом, наиболее неблагоприятными факторами риска и развития тяжелых отдаленных последствий для зрительной функции считают: время от начала артрита и последующего развития увеита, позитивный статус по АНФ, высокую параклиническую активность в виде высоких показателей СРБ, олигоартрит и ранний дебют артрита [142; 125; 129].

Именно увеит является наиболее тяжелым инвалидизирующим проявлением ЮИА при позднем назначении терапии и ее неэффективности [89], что несомненно снижает качество жизни пациентов и является причиной экономических потерь [137]. У 30–40% детей увеит приводит к резкому снижению и потере зрения [42; 150].

У детей с увеитом артрит протекает тяжелее, и соответственно, терапия у таких детей более агрессивная [149]. Принципиальное значение имеет раннее выявление увеита и своевременное начало терапии. Поскольку развитие увеита является одним из маркеров тяжести ЮИА, ведение этих пациентов должно быть междисциплинарным. Только комплексное ведение таких пациентов

ревматологом и офтальмологом может привести к длительной ремиссии и достижению благоприятных исходов по зрению и по суставному синдрому [36; 148; 138]. Общеизвестно, что терапия детей с ЮИА, ассоциированным с увеитом, нацелена на медикаментозную ремиссию с постепенной отменой препаратов при стойкой клинико-лабораторной ремиссии [56]. При ЮИА-ассоциированных увеитах терапия разделяется на несколько ступеней [36; 148; 56; 74]. Разработаны клинические рекомендации по лечению ЮИА, ассоциированных с увеитом [36; 58; 11]. В дебюте развития увеита у детей с ЮИА рекомендуются местные глюкокортикостероиды, мидриатики, нестероидные противовоспалительные препараты [129; 36]. Через 3 месяца, при неэффективности терапии переключают на цитостатические препараты, препараты 1 линии - метотрексат, микофенолат мофетил, лефлуномид [74; 126]. Резистентные к препаратам 1-й линии увеиты, а также тяжелые формы увеитов являются показанием к переключению на ГИБП или назначению комбинированной терапии ГИБП и цитостатиков. Монаотерапия ГИБП может быть рекомендована детям с непереносимостью цитостатических препаратов [126]. В терапии ЮИА, ассоциированного с увеитом, наиболее эффективным оказалось назначение ингибитора ФНО-а – адалимумаб [7]. В литературе описаны случаи хирургического лечения осложнений увеитов при ЮИА, наиболее часто это оперативное лечение катаракты и лечение глаукомы [104].

## **1.5 Терапия ЮИА**

Тактика лечения ЮИА определяется рядом факторов, включая тип и степень активности заболевания, наличие увеита, псориаза, сопутствующей патологии, а также факторов неблагоприятного прогноза и осложнений [2; 143].

По результатам масштабных клинических исследований изменение подходов к терапии ЮИА сопровождалось повышением ее эффективности. В лечении ЮИА в зависимости от активности аутоиммунного и аутовоспалительного процесса широко используют в виде монотерапии или в виде комбинированной терапии:

- нестероидные противовоспалительные препараты,
- глюкокортикостероиды (местные, внутрисуставные и системные),
- болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (БПВП),
- генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [97].

Международной ассоциацией детских ревматологов рекомендуются результативные, безопасные схемы терапии, которые существенно повышают качество жизни, рост и развитие ребенка. Современные подходы к лечению нацелены на достижение устойчивой клинико-лабораторной ремиссии, сохранение функции пораженных суставов, снижение детской инвалидности, недопущение развития тяжелых осложнений [143]. Причем, одним из важных моментов в терапии ЮИА является постоянное динамическое наблюдение за пациентами, получающими иммуносупрессивную терапию. В ряде работ описано развитие тяжелых необратимых изменений суставов и внесуставных осложнений и связанное с ними снижение качества жизни детей с ЮИА [50; 110; 8].

**Стратегия «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target).** С 2011 г. в ведении пациентов с ЮИА применяется стратегия «treat-to-target», направленная на достижение конкретных целей в установленные сроки. Согласно критериям Американского колледжа ревматологов (ACRpedi), к ним относятся:

1. При системном варианте ЮИА – купирование лихорадки в течение 7 дней.
2. В течение 3 месяцев от начала терапии - 50% улучшение по суставному синдрому и параклинической активности.
3. Через 6 месяцев от начала терапии - достижение неактивной стадии ЮИА (клинико-лабораторной ремиссии) по критериям С. Wallace [143].

**Общие подходы к фармакотерапии.** Терапия ЮИА при низкой активности заболевания может начинаться с назначения НПВП, однако монотерапия ими не должна превышать 2 месяцев [27; 38].

Препаратом первой линии базисной терапии является метотрексат. Исключения составляют системный ЮИА без активного артрита и энтезит-ассоциированный артрит [27; 38; 30]. При его непереносимости или неэффективности в течение 3 месяцев, препарат подлежит отмене с последующим переходом на ГИБП [105; 154; 27; 38].

Препаратами первой линии среди ГИБП являются ингибиторы ФНО $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ): этанерцепт (наиболее распространенный, за исключением случаев с поражением глаз), адалимумаб и голимумаб. При их неэффективности или развитии нежелательных явлений рекомендован переход на тоцилизумаб (ингибитор ИЛ-6) или абатацепт (блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов) или ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб). Далее при неэффективности вышеуказанных препаратов рекомендуется назначение ритуксимаба – это препарат анти-CD20 моноклональное антитело [27; 38].

В последние годы считается, что назначение глюкокортикостероидов (ГКС) при ЮИА рекомендовано в виде «bridge-терапии» для быстрого купирования активного воспаления и индукции ремиссии при ЮИА высокой и средней активности. При низкой активности воспалительного процесса при ЮИА ГКС нежелательны, так как длительное их применение приводит к необратимому развитию тяжелых побочных действий препарата [37].

### **Особые клинические ситуации.**

При увеите, рефрактерном к топическим ГКС и базисной терапии, препаратом выбора является адалимумаб. При его неэффективности терапию меняют на инфликсимаб, абатацепт или тоцилизумаб [79]. Рекомендации SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe) также включают ритуксимаб в список препаратов для лечения рефрактерного ревматоидного увеита [58].

При системном варианте ЮИА в дебюте заболевания рекомендуется использование НПВП, при развитии тяжелых системных поражений (выраженная стойкая лихорадка, кардит, серозит, пневмонит) назначаются системные ГКС. Дополнительно при тяжелом суставном синдроме показано внутрисуставное введение ГКС. Базисным препаратом при системном варианте ЮИА является метотрексат, альтернатива – лефлуномид. При неэффективности монотерапии метотрексатом или лефлуномидом на любом этапе терапии рекомендуется назначение ГИБП - тоцилизумаба или канакинумаба в комбинации с метотрексатом или лефлуномидом [27; 38].

При системном варианте ЮИА с поражением менее 4 суставов при неэффективности НПВП, внутрисуставных ГКС и метотрексата (или лефлуномида) рекомендовано назначение анакинры. Следующей линией терапии являются абатацепт, иФНО $\alpha$  или тоцилизумаб [38].

Схема терапии активных системных проявлений с артритом (ВАШ (визуальная аналоговая шкала)  $>5$  см): базисная терапия - анакинра или системные ГКС. Через 2 недели лечения системными ГКС и, если оценка по ВАШ остается  $> 5$  см, показано переключение на тоцилизумаб, канакинумаб или анакинру. При сохранении клинико-лабораторной активности на терапии анакинрой в течение 1 месяца показано переключение на тоцилизумаб или канакинумаб или переход на метотрексат или лефлуномида. При неэффективности ГИБП ингибиторов ИЛ-1 и ИЛ-6 показано назначение - абатацепта [38].

При рефрактерном течении ЮИА если на фоне терапии ГИБП второй линии (тоцилизумаб/канакинумаб с метотрексатом/лефлуномидом) через 3 месяца не достигнуто 50% улучшения по ACRpedi (American College of Rheumatology pediatric), через 6 месяцев – неактивной стадии по C. Wallace, либо сохраняются системные проявления, рекомендован переход на ритуксимаб [2].

При развитии такого тяжелого проявления как гемофагоцитарный синдром (ГФС) показано назначение высоких доз ГКС в комбинации с циклоспорином и

внутривенными иммуноглобулинами. ГИБП при ГФС: анакинра, канакинумаб, либо тоцилизумаб [38]. При неэффективности комбинации канакинумаба, ГКС и циклоспорина рекомендуется переход на ритуксимаб [2]. В зависимости от тяжести состояния ребенка возможно одновременное использование - анакинры, ингибиторов кальциневрина и/или системных ГКС [38].

### **Заключение**

Международные многоцентровые популяционные исследования показывают значительные различия в распространенности и распределении подтипов ЮИА среди детей разных этнических групп. В западных странах наиболее распространенной формой ЮИА является олигоартрит, тогда как полиартрит и ЭАА чаще встречаются в Азиатских странах. В России в целом отмечается высокая заболеваемость ЮИА с региональными и этническими различиями в частоте подтипов. Установлено, что ЭАА тесно связан с HLA-B27, особенно у азиатских популяций, где он коррелирует с более тяжелым течением заболевания и худшим ответом на лечение. Данные о распространенности ЮИА в этнических республиках ограничены. Анализ литературы позволил сделать заключение о том, что знание о распространенности, структуре, клиническом течении, лечении ЮИА позволяет персонализировать специализированную медицинскую помощь детскому населению по профилю «Ревматология».

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования и общая характеристика пациентов

Диссертационное исследование проведено на базе кафедры «Педиатрия и детская хирургия» Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (директор, канд. мед. наук Н.М. Гоголев) и на базе кардиоревматологического отделения и консультативной поликлиники Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1-Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева» (генеральный директор С.Н. Жирков). Работа проведена в рамках инициативной научно-исследовательской работы кафедры «Педиатрия и детская хирургия» Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» на тему: «Наследственное и приобретенное в формировании здоровья детского населения и оптимизация медицинского наблюдения детей в Республике Саха (Якутия)».

#### **Критерии включения в исследование:**

1. Дети от 0 до 18 лет.
2. Подтвержденный диагноз ювенильного идиопатического артрита согласно критериям ILAR [95].

**Критерии исключения:** диагностированные системные заболевания соединительной ткани, отличные от ювенильного идиопатического артрита.

Для проведения исследования и последующего мониторинга был сформирован регистр пациентов с диагнозом ЮИА на основе данных электронных медицинских документов: медицинская карта амбулаторного больного (форма 025-у) и историй болезни (форма 003/у) из системы «РТ

Медицинские Информационные Системы». В регистр включены данные пациентов в возрасте от 0 до 18 лет, проходивших обследование и лечение в 2016-2023гг. в кардиоревматологическом отделении и консультативной поликлинике Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева».

Всего в системе «РТ-МИС» за 2016-2023гг. найдены и внесены в регистр данные 225 пациентов с диагнозом «Ювенильный идиопатический артрит». Среди них 118 девочек и 107 мальчиков в возрасте от 1 года до 17 лет. Этническую принадлежность пациенты указывали по самоопределению. С использованием данных этногенетических исследований, проведенных ранее Федоровой С.А., дети якуты и дети коренных малочисленных народов Севера (КМНС) были отнесены к детям коренных этнических групп [45]. Дети русской, татарской, украинской национальности объединены как дети некоренных этнических групп. Остальные дети – буряты, кыргызы, авары, узбеки – выделены как дети пришлого населения.

Распределение пациентов по этнической принадлежности было следующим (таблица 2): дети некоренных этнических групп - 49 детей; коренных этнических групп 168 детей (якуты (саха) – 160, КМНС - 8 детей); дети пришлого населения - 8 детей. 139 детей, проживавших в городах Якутск, Мирный, Нерюнгри, отнесены к городскому населению. 86 детей, проживавших в районах Республики Саха (Якутия), были отнесены к сельскому населению. 8 детей пришлого населения были включены в общую выборку на 1 этапе исследования, на последующих этапах исследования в сравнительный анализ по этническим группам эти дети не включались.

Таблица 2 – Распределение детей с ЮИА по этнической принадлежности и полу

Группа	Этнический состав	n	Девочки	Мальчики	
Дети некоренных этнических групп	русские	43	27	16	
	татары	1	0	1	
	украинцы	5	3	2	
Дети коренных этнических групп	якуты (саха)	160	82	78	
	коренные малочисленные народы Севера	эвены	2	2	0
		эвенки	3	1	2
		долганы	1	0	1
		чукчи	1	0	1
		юкагиры	1	0	1
Дети пришлого населения (срок проживания в РС (Я) менее 5 лет)	буряты	2	0	2	
	кыргызы	4	1	3	
	авары	1	1	0	
	узбеки	1	1	0	
Итого		225	118	107	

В таблице 3 представлен дизайн исследования.

Таблица 3 – Дизайн исследования

Этап	Задача	Содержание этапа	Методы	Количество наблюдений и источник информации
1	2	3	4	5
I этап	Установить динамику изменений первичной и общей заболеваемости юношеским артритом в Республике Саха (Якутия) за 2015-2024гг. по данным официальной статистики и определить распространенность ювенильного идиопатического артрита по данным регистра кардиоревматологического отделения и консультативной поликлиники Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева».	Анализ данных официальной медицинской статистики первичной и общей заболеваемости по юношеским артритам в Республике Саха (Якутия).	Анализ официальных статистических данных; эпидемиологический анализ; статистический анализ.	Форма № 12 Федерального статистического наблюдения «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за период с 2015 по 2024 годы по РС (Я) и районам республики.
II этап	Провести анализ клинико-эпидемиологических характеристик ЮИА у детей в Республике Саха (Якутия), включая особенности течения, терапии и исходов, по данным регистра кардиоревматологического отделения и консультативной поликлиники Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева».	Сформирован регистр пациентов с диагнозом ЮИА за 2016-2023гг. Представлена описательная характеристика всех пациентов с ЮИА с 0-18 лет за 2016-2023гг. Проанализированы данные 225 детей с ЮИА.	Контент-анализ; личные наблюдения; выкопировка информации из медицинских документов; статистический анализ.	225 детей с ЮИА. Медицинская карта амбулаторного больного (форма 025-у) и история болезни (форма 003/у) из системы «РТ-МИС».

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5
III этап	Установить этнические особенности клинической картины, течения, терапии и исходов ЮИА у детей Республики Саха (Якутия).	Проведена сравнительная характеристика ЮИА у детей коренных и некоренных этнических групп.	Контент-анализ; личные наблюдения; выкопировка информации из медицинских документов; статистический анализ.	Проанализированы данные 49 детей некоренных этнических групп (русские, татары, украинцы) и 168 детей коренных этнических групп (якуты (саха) и КМНС). Отдельно описаны 8 детей КМНС. Медицинская карта амбулаторного больного (форма 025-у) и история болезни (форма 003/у) из системы «РТ-МИС».
IV этап	Изучить клинические характеристики, терапию и исходы ЮИА, ассоциированного с увеитом, у детей Республики Саха (Якутия).	Представлена описательная характеристика пациентов с ЮИА, ассоциированным с увеитом, оценка вариантов течения увеита при ЮИА и эффективности терапии.	Контент-анализ; личные наблюдения.	Описаны 23 пациента. Медицинская карта амбулаторного больного (форма 025-у) и история болезни (форма 003/у) из системы «РТ-МИС».
V этап	Разработать научно-обоснованные рекомендации по совершенствованию специализированной медицинской помощи детям с ЮИА в Республике Саха (Якутия).	Разработка научно-обоснованных рекомендаций.	Аналитический метод	Результаты I-IV этапов исследования

Оцениваемые параметры, полученные из медицинской документации:

1. Демографические характеристики.
2. Клинические характеристики.
3. Данные лабораторных исследований.
4. Данные инструментальных исследований.
5. Особенности госпитализации, наблюдения и проводимая терапия.

## **2.2 Клиническая характеристика пациентов с ЮИА**

Согласно критериям ILAR, определен подтип ЮИА [95]:

- системный артрит,
- олигоартрит,
- полиартрит, РФ (-),
- полиартрит, РФ (+),
- энтезит-ассоциированный артрит,
- псориатический артрит.

Анализировали возраст начала ЮИА, число активных суставов и наличие таких внесуставных проявлений, как увеит. Наличие увеита оценивали на основании данных биомикроскопии, выполненной врачом-офтальмологом Е.Ф. Сыроватской, сотрудником нейрохирургического отделения Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева».

### 2.3 Лабораторные и инструментальные исследования пациентов с ЮИА

Лабораторные анализы пациентов проведены на базе клиничко-диагностической, клиничко-иммунологической лабораторий Клиничко-диагностического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева».

Лабораторные анализы проведены на:

- Автоматических гематологических анализаторах: Sysmex XN550, XN350 и Mindray BC3000.
- Автоматических биохимических анализаторах: Beckman Coulter AU680, AU480 и Mindray.
- Автоматическом иммунохимическом анализаторе: Architect i2000.
- Автоматическом иммуноферментном анализаторе Mindray.

В базу данных включены следующие параметры клиничского анализа крови: уровень эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в дебюте ЮИА.

Из биохимических анализов крови в базу данных внесены: С-реактивный белок (СРБ), ферритин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), общий белок, альбумин, триглицериды, креатинин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), тропонин в дебюте.

Из параметров системы свертывания крови включены: фибриноген и Д-димер.

Из иммунологических исследований в базу данных включены: результаты анализов на носительство антигена HLA-B27, позитивность по антинуклеарному фактору (АНФ), ревматоидный фактор (РФ), уровни иммуноглобулинов классов А (IgA), М (Ig M), G (Ig G).

Все инструментальные исследования (ультразвуковое исследование, рентгенография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография)

проведены в отделе лучевой диагностики Клинико-диагностического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева».

## **2.4 Оценка проводившейся терапии**

В исследовании проведена оценка проводившейся терапии с учетом использованных лекарственных препаратов, длительности их применения. Противоревматическая терапия включала:

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС),
- глюкокортикостероиды (ГКС):
  - ✓ системные (пероральные и внутривенные),
  - ✓ локальные (внутрисуставное введение, для местного применения в офтальмологии),
- небиологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (нББМП),
- генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

В ходе исследования проведена оценка исходов заболевания:

- достижение ремиссии ЮИА по критериям С. Wallace,
- дата достижения ремиссии,
- наличие обострения ЮИА,
- дата обострения.

## **2.5 Методы статистической обработки материала**

Статистический анализ проводился с использованием языка программирования R версии 4.4.2 от 31.10.2024 г. в среде RStudio версии 2024.12.0, сборка 467.

Количественные показатели описывали с помощью медианы и интерквартильного размаха, Me [Q1; Q3]. Нормальность распределения проверяли с помощью теста Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах в зависимости от распределения использовали t-критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных значений, n (%). Для сравнения распределения категориальных признаков применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона, а при малых ожидаемых частотах - точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для количественной оценки временного тренда показателей заболеваемости за 2015-2024 гг. применяли метод линейной регрессии. В линейной модели зависимой переменной служил показатель заболеваемости юношеским артритом на 100000 детей 0-17 лет, независимой переменной - год наблюдения. Направление и величину тренда оценивали по угловому коэффициенту линейной регрессии.

Для оценки времени до достижения ремиссии на первом генно-инженерном биологическом препарате (ГИБП) использовали метод Каплана-Мейера. Событием считали достижение ремиссии на первом ГИБП. Время до события рассчитывали от даты начала терапии первым ГИБП до даты достижения ремиссии; при отсутствии ремиссии наблюдение цензурировали на дату последнего визита. Для сравнения кривых Каплана-Мейера в этнических группах применяли лог-ранговый тест. Влияние этнической принадлежности на время до достижения ремиссии оценивали с помощью однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса. Результаты модели Кокса представляли в виде отношения рисков (HR) с 95% доверительным интервалом; референсной категорией являлись дети некоренных этнических групп.

## **2.6 Этическая экспертиза исследования**

Диссертационное исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (заседание № 54 от 20.12.2021г., решение № 1).

Законные представители детей до 15 лет, дети в возрасте 15 лет и старше подписывали добровольное информированное согласие.

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Динамика заболеваемости юношеским артритом и организация медицинской помощи детскому населению по профилю «Ревматология» в Республике Саха (Якутия)

На I этапе проведен анализ данных официальной медицинской статистики по юношеским артритам в Республике Саха (Якутия). Динамика первичной и общей заболеваемости юношеским артритом с 2015 по 2024 гг. представлен на рисунке 1. Первичная заболеваемость юношеским артритом с 2015г. имеет тенденцию к повышению с 35,1 до 49,6 на 100 000 детей в 2024г. Отчетливая тенденция к повышению отмечается с 2021г. Общая заболеваемость юношеским артритом в динамике также имеет тенденцию к повышению с 122,5 в 2015г. до 210,8 на 100 000 детей в 2024г. Тенденция к повышению более выражена с 2021 г.

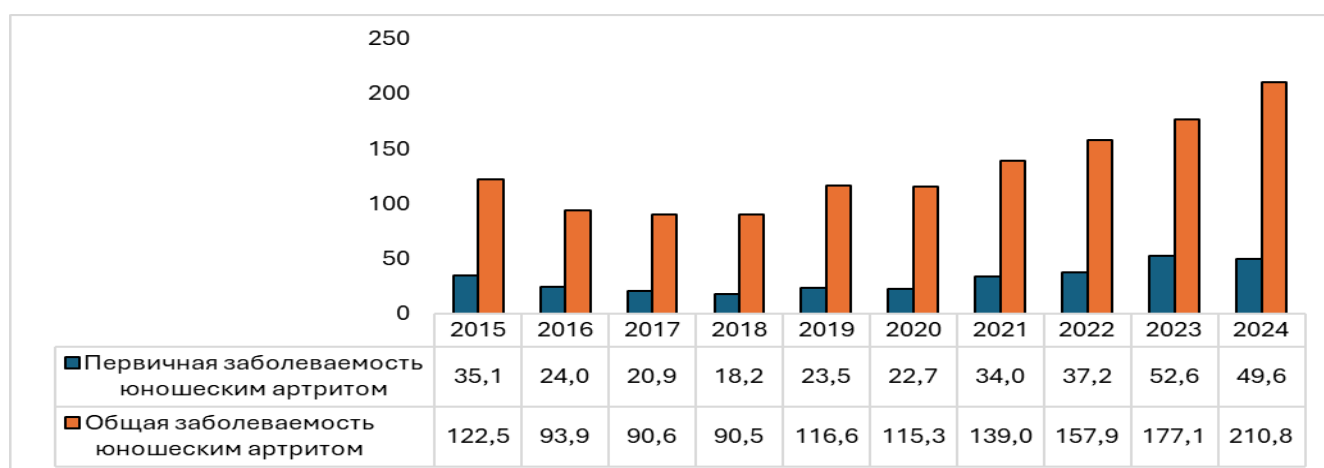


Рисунок 1. Динамика первичной и общей заболеваемости юношеским артритом на 100 000 детей от 0-17 лет в Республике Саха (Якутия)

Как показано на рисунках 2-5, показатели первичной и общей заболеваемости юношеским артритом детей 0-14 лет и 15-17 лет в Республике

Саха (Якутия) выше, чем в РФ и ДВФО. При этом у детей 0-14 лет показатель первичной заболеваемости юношеским артритом в Республике Саха (Якутия) в 2021г. и 2022г. выше, чем в РФ в 2,2 раза. У детей 14-17 лет показатель первичной заболеваемости юношеским артритом в Республике Саха (Якутия) в 2022г. выше в 2,4 раза, в 2023г. – в 3 раза, в 2024г. – в 4 раза, чем в РФ.

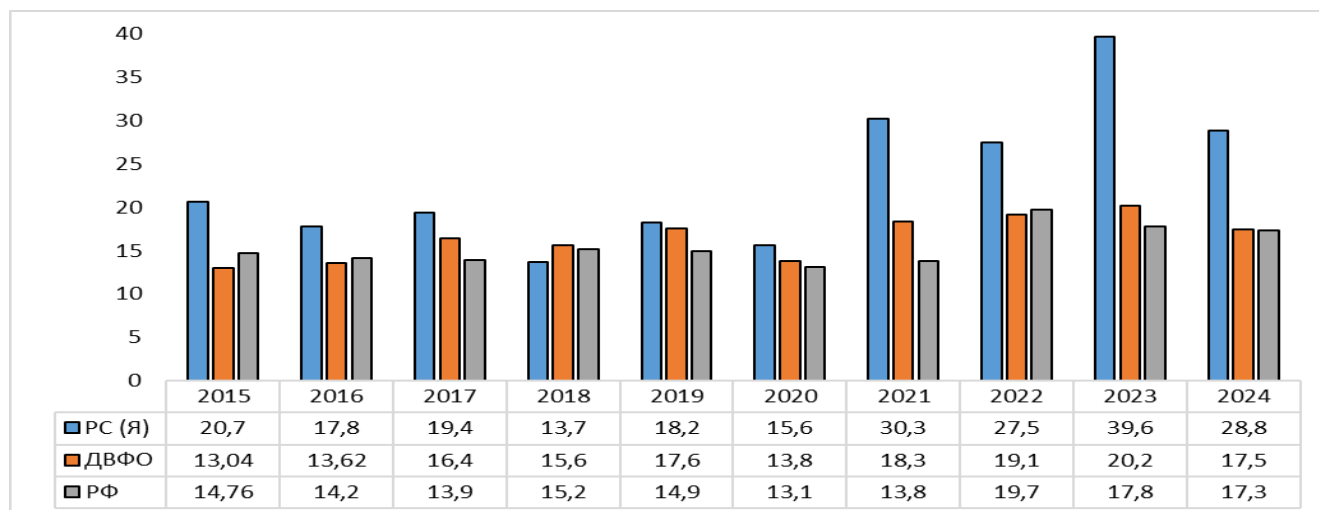


Рисунок 2. Динамика первичной заболеваемости юношеским артритом на 100 000 детей от 0-14 лет в Республике Саха (Якутия), ДВФО, РФ.

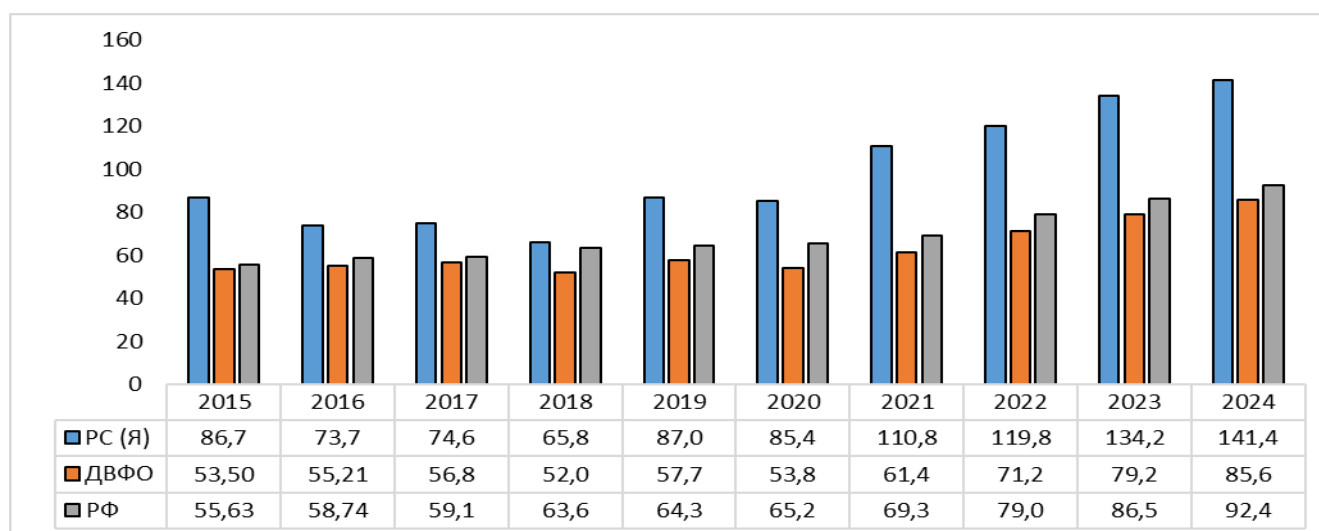


Рисунок 3. Динамика общей заболеваемости юношеским артритом на 100 000 детей от 0-14 лет в Республике Саха (Якутия), ДВФО, РФ.

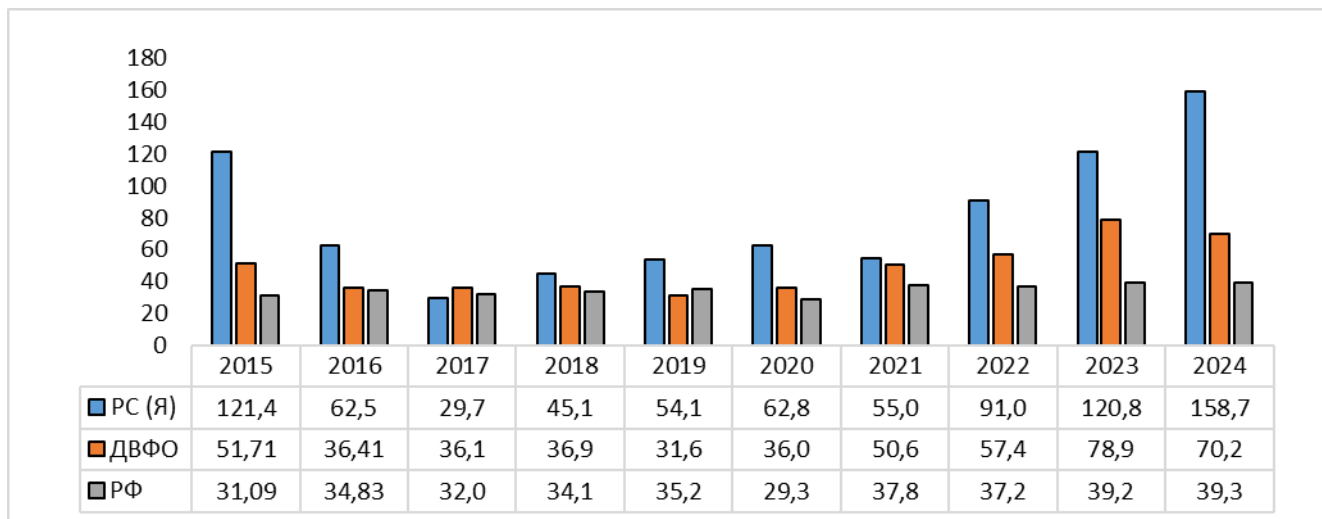


Рисунок 4. Динамика первичной заболеваемости юношеским артритом на 100 000 детей от 15-17 лет в Республике Саха (Якутия), ДВФО, РФ.

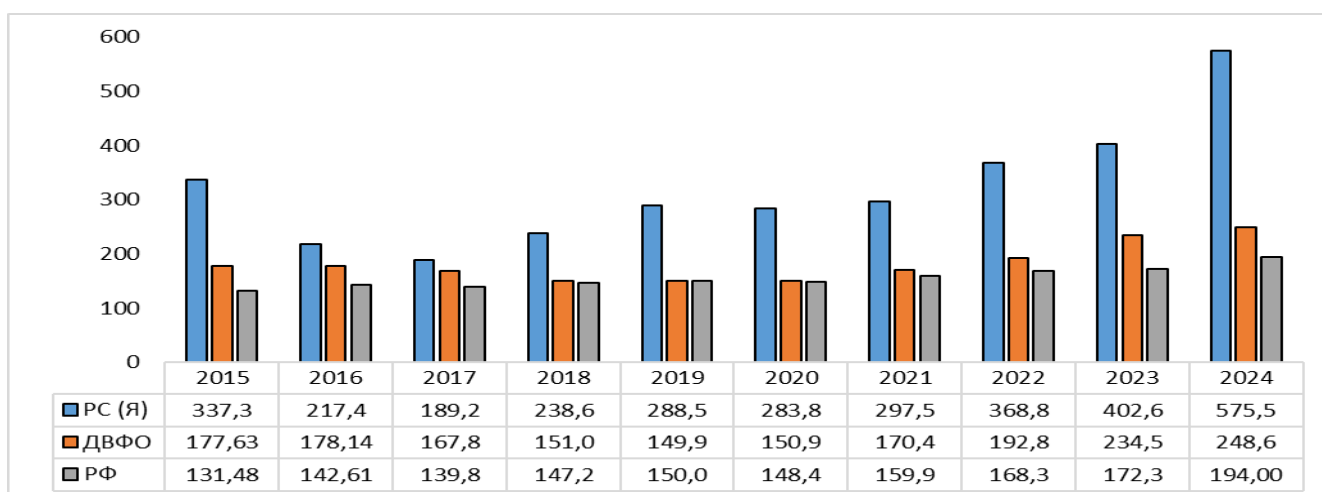


Рисунок 5. Динамика общей заболеваемости юношеским артритом на 100 000 детей от 15-17 лет в Республике Саха (Якутия), ДВФО, РФ.

Проведенный анализ первичной заболеваемости ЮИА у детей в Республике Саха (Якутия) за период 2016–2024 гг. по данным кардиоревматологического отделения Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева» выявил существенные закономерности: за 2016-2024гг. отмечается значительное повышение – рост в 4,2 раза. Показатель вырос с 9,8 случаев на 100 000 детского населения в 2017г. до 22,3 случая в 2024г., что соответствует совокупному приросту 127,5% (таблица 4).

Самые высокие показатели заболеваемости ЮИА в Республике Саха (Якутия) зарегистрированы в 2023г. (15,5 на 100 000 детского населения) и в 2024г. (22,3 на 100 000 детского населения).

Таблица 4 – Динамика заболеваемости юношеским артритом и ювенильным идиопатическим артритом в Республике Саха (Якутия) за период 2015-2024 гг.

Показатель	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Число зарегистрированных случаев юношеского артрита, М08	318	246	239	239	308	305	368	420	468	557
Общая заболеваемость юношеским артритом на 100 000 детей от 0-17 лет, М08	122,5	93,9	90,6	90,5	116,6	115,3	139,0	157,9	177,1	210,8
Число впервые зарегистрированных случаев юношеского артрита, М08	91	63	55	48	62	60	90	99	139	131
Первичная заболеваемость юношеским артритом на 100 000 детей от 0-17 лет, М08	35,1	24,0	20,9	18,2	23,5	22,7	34,0	37,2	52,6	49,6
Число впервые зарегистрированных случаев ювенильного идиопатического артрита по данным регистра КРО Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева»	...	14	26	24	22	18	31	26	41	59
Первичная заболеваемость ювенильным идиопатическим артритом на 100 000 детей от 0-17 лет	...	5,3	9,8	9,1	8,3	6,8	11,7	9,8	15,5	22,3

В таблице 5 представлена первичная заболеваемость юношеским артритом в районах Республики Саха (Якутия) за период 2015-2024 гг.

Выявлен широкий разброс показателя первичной заболеваемости юношеским артритом по районам республики: уровни заболеваемости (медиана) различаются кардинально – от 0 в нескольких районах (Абыйский, Анабарский, Верхнеколымский, Оймяконский и др.) до 72,4 в Усть-Янском и 64,5 в Оленекском районах.

В отдельные годы в некоторых районах наблюдались всплески первичной заболеваемости (max). Экстремально высокие показатели отмечались в арктических районах с малой численностью населения: более 400 на 100 тыс. в Аллаиховском и Нижнеколымском районах, более 250 в Чурапчинском и Эвено-Бытантайском районах.

Рост первичной заболеваемости (положительный тренд): наиболее выраженный рост наблюдается в Аллаиховском (+28,3), Чурапчинском (+21,8), Эвено-Бытантайском (+17,05) и Нижнеколымском (+15,9) районах. Это районы с самыми высокими темпами ежегодного прироста. Снижение заболеваемости (отрицательный тренд): наиболее значимое снижение – в Верхнеколымском (-15,3), Амгинском (-8,6) и Нюрбинском (-8,7) районах.

Стабильность (тренд около нуля): в ряде районов выраженный тренд не выявлен (Булунский, Ленский, Усть-Янский), что говорит об относительной стабильности показателя.

Медианная первичная заболеваемость по Республике Саха (Якутия) составляет 29,0 на 100 тыс. детей. Общий тренд по республике – положительный (+2,8), что указывает на постепенный рост первичной заболеваемости юношеским артритом в среднем на 2,8 случая на 100 тыс. детей ежегодно за анализируемый период.

Таблица демонстрирует, что проблема юношеского артрита в Республике Саха (Якутия) имеет ярко выраженную географическую специфику с очагами как высокой стабильной первичной заболеваемости, так и экстремальных всплесков.

Показатель первичной заболеваемости юношеским артритом в целом по республике имеет тенденцию к повышению, причем в ряде арктических районов (Аллаиховский, Нижнеколымский) этот рост наиболее интенсивен. Экстремальные всплески в этих районах обусловлены малой численностью детского населения.

Таблица 5 - Показатели первичной заболеваемости юношеским артритом в районах Республики Саха (Якутия) в период с 2015 по 2024 г. (на 100 000 детей от 0-17 лет) с оценкой линейного тренда

Район	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	min	max	Коэффициент наклона линейной регрессии (2015–2024 гг.)
1	2	3	4	5	6
Абыйский район	0	0-62	0	196,7	-3,5
Алданский район	51,3	28-57	11,2	109,7	-2,0
Аллаиховский район	123,9	0-149	0	441,8	28,3
Амгинский район	17,8	0-38	0	124,6	-8,6
Анабарский район	0	0-59	0	83,3	-2,6
Булунский район	21,9	0-44	0	90,4	0,1
Верхневиллюйский район	13,9	3-75	0	92,8	10,3
Верхнеколымский район	0	0-0	0	201,6	-15,3
Верхоянский район	0	0-31	0	120,7	-2,8
Виллюйский район	31,4	25-38	0	153,5	1,6
Горный район	24,7	24-45	0	76,8	5,7
Жиганский район	0	0-70	0	74,7	0,97
Кобяйский район	15,1	0-31	0	124,9	5,5
Ленский район	33,8	11-43	0	50,2	0,1
Мегино-Кангаласский район	48,4	22-52	0	73,6	5,3
Мирнинский район	11,0	6-16	0	35,8	2,3
Момский район	31,9	0-67	0	81,4	1,6
Намский район	31,6	13-51	0	113,3	2,8
Нерюнгринский район	8,8	0-45	0	65,1	7,2
Нижнеколымский район	37,2	0-82	0	416,7	15,9
Нюрбинский район	14,3	13-35	0	146,3	-8,7
Оймяконский район	0	0-0	0	0	0
Олекминский район	14,9	0-19	0	60,7	-3,0

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6
Оленекский район	64,5	0-71	0	249,1	5,7
Среднеколымский	41,3	0-51	0	81,2	2,5
Сунтарский район	33,0	25-43	0	63,3	1,0
Татгинский район	9,4	0-19	0	57,2	-2,4
Томпонский район	0	0-23	0	55,3	-1,4
Усть-Алданский район	21,9	0-43	0	56,6	1,2
Усть-Майский район	0	0-39	0	157,7	-6,97
Усть-Янский район	72,4	49-108	0	194,7	0,16
Хангаласский район	23,3	14-32	0	54,2	3,4
Чурапчинский район	14,3	0-39	0	251,5	21,8
Эвено-Бытантайский район	0	0-81	0	312,8	17,05
г. Якутск	28,2	21-44	18	52,0	3,4
Всего по РС(Я)	29,0	23-37	18,2	52,6	2,8

Примечание: Me - медиана, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> - интерквартильный размах (25-й и 75-й перцентили).

В таблице 6 представлена общая заболеваемость юношеским артритом в районах Республики Саха (Якутия).

Установлено, что показатели общей заболеваемости юношеским артритом (Me) на порядок выше, чем первичной. Медиана по республике составляет 119,6 на 100 000 детского населения.

Отмечается сильная территориальная неоднородность. Диапазон медианных значений показателя крайне широк: от 0 (Верхнеколымский, Оймяконский) и 41,8 (Кобяйский) до более 300 (Булунский - 308,3, Оленекский – 318,3, Аллаиховский – 365,2). Максимальные значения (max) достигают экстремальных величин: более 800 на 100 тыс. в Оленекском (871,7) и Эвено-Бытантайском (834,2) районах. Это указывает на наличие в отдельные годы значительного числа детей, состоящих на учете с ЮА.

Общий тренд по республике имеет положительное и высокое значение +11,3, что более чем в 4 раза выше тренда первичной заболеваемости (+2,8). Это

означает, что общее число детей с ЮА в Республике Саха (Якутия) ежегодно повышается в среднем на 11,3 случая на 100 тыс. за изучаемый период.

Наиболее стремительный рост общей заболеваемости наблюдается в Эвено-Бытантайском районе (+107,2). В Аллаиховском (+56,6), Намском (+30,7), Горном (+30,5), Булунском (+29,5), Чурапчинском (+25,8) районах показатели также высокие. Наиболее значимое снижение общей заболеваемости зафиксировано в Верхнеколымском районе (-34,98) – здесь медиана равна 0, что может говорить об отсутствии зарегистрированных больных в большинстве лет или о миграции. Также низкие показатели в Абыйском (-25,2) и Алданском (-23,3) районах.

Таким образом, показатели первичной и общей заболеваемости юношеским артритом в районах Республики Саха (Якутия) варьируют в широких пределах. Несмотря на то, что в некоторых районах общая заболеваемость снижалась, в целом по Республике Саха (Якутия) за 10 лет наблюдался значительный и устойчивый рост юношеского артрита (тренд +11,3).

Первичная заболеваемость ювенильным идиопатическим артритом по данным кардиоревматологического отделения ПЦ РБ№ 1-НЦМ в динамике с 2016г. также имеет тенденцию к повышению. Следует отметить, более высокие показатели первичной заболеваемости юношеским артритом по данным официальной статистики, что, возможно, говорит о том, что на уровне первичного звена – поликлиник, участковых больниц, неуточненные артриты все кодируются по шифру M08.

Это свидетельствует о возрастающей совокупной нагрузке на систему здравоохранения региона. Особого внимания требуют арктические и северные районы республики, где показатели и темпы роста наиболее высоки.

Таблица 6 - Показатели общей заболеваемости юношеским артритом с определением тренда в районах Республики Саха (Якутия) в период с 2015 по 2024 г. (на 100 000 детей от 0-17 лет)

Район	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	min	max	Коэффициент наклона линейной регрессии (2015–2024 гг.)
1	2	3	4	5	6
Абыйский район	227,2	170-336	0	429,9	-25,2
Алданский район	169,8	126-231	69,9	384,4	-23,3
Аллайховский район	365,2	262-471	119,6	736,4	56,6
Амгинский район	92,0	72-161	54,2	302,6	-17,9
Анабарский район	203,2	161-299	0	410,2	-8,8
Булунский район	308,3	264-428	177,1	497,1	29,5
Верхневиллюйский район	84,6	42-139	13,8	152,7	10,4
Верхнеколымский район	0	0-0	0	403,2	-34,98
Верхоянский район	217,9	120-261	83,1	272,4	22,1
Виллюйский район	138,7	106-158	61,6	255,8	0,1
Горный район	144,7	86-205	49,4	332,9	30,5
Жиганский район	69,6	0-125	0	149,5	12,4
Кобяйский район	41,8	30-96	27,6	176,5	-7,4
Ленский район	104,9	65-154	42,8	213,4	19,6
Мегино-Кангаласский район	142,9	74-192	49,1	252,4	20,3
Мирнинский район	60,7	53-66	32,6	107,5	4,7
Момский район	135,8	128-192	63,9	240,8	13,9
Намский район	201,6	163-279	12,6	496,2	30,7
Нерюнгринский район	47,8	43-130	30,4	161,0	13,9
Нижнеколымский район	276,1	172-403	0	523,6	18,3
Нюрбинский район	149,6	105-182	77,3	414,6	-10,7
Оймяконский район	0	0-0	0	106,2	-0,6
Олекминский район	84,5	59-109	30	151,8	2,6
Оленекский район	318,3	89-513	65,7	871,7	23,1
Среднеколымский	185,9	100-168	0	414,3	20,1
Сунтарский район	147,6	125-168	101,3	218,3	4,5
Таттинский район	57,4	43-58	19	116,7	6,8
Томпонский район	78,4	61-116	32,9	332,0	-16,3
Усть-Алданский район	66,8	61-74	44,9	191,4	-10,2
Усть-Майский район	58,7	13-117	0	262,9	-12,4

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
Усть-Янский район	245,8	200-390	168,7	479,6	-3,9
Хангаласский район	87,5	60-131	22,7	151,8	10,2
Чурапчинский район	84,8	72-98	57,3	355,0	25,8
Эвено-Бытантайский район	162,9	0-652	0	834,2	107,2
г. Якутск	129,2	81-157	60,5	288,9	18,5
Всего по РС(Я)	119,6	99-153	90,5	210,8	11,3

Примечание: Me - медиана, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> - интерквартильный размах (25-й и 75-й перцентили).

По данным регистра кардиоревматологического отделения и консультативной поликлиники Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева», показатель распространенности ЮИА в Республике Саха (Якутия) за 2023 г. достиг 84,5 на 100 000 детского населения (таблица 7). При разделении всех детей по месту жительства - распространенность ЮИА в селе - 102,8 на 100 000 детского населения, в городе - 73,6 на 100 000 детского населения. Следует отметить, что учитывались крупные города Республики Саха (Якутия) - Якутск, Нерюнгри, Мирный.

При разделении по полу детей с ЮИА в Республике Саха (Якутия) выявлено, что девочки болеют чаще, чем мальчики (86,8 против 81,9 на 100 000 детского населения соответственно).

При распределении ЮИА по подтипам у детей Республики Саха (Якутия) определена следующая структура по распространенности:

на 1 месте ЭАА с показателем распространенности 37,2 на 100 000 детского населения,

на 2 месте олигоартрит – с показателем распространенности 28,5 на 100 000 детского населения,

на 3 месте полиартрит РФ (-) – с показателем распространенности 12,4 на 100 000 детского населения.

Установлено, что показатель распространенности ЮИА у детей некоренных этнических групп в Республике Саха (Якутия) составил 69,4 на 100 000 детского населения, у детей коренных этнических групп 110,1 на 100 000 детского населения, что статистически достоверно ( $p < 0,001$ ).

При анализе по месту жительства выявлено, что у детей некоренных этнических групп наибольший показатель распространенности выявлен у тех, кто проживает в селе (406,2 на 100 000 детского населения), чем в городах республики (45,4 на 100 000 детского населения). Высокая распространенность ЮИА у детей некоренных этнических групп, проживающих в селе, связана с очень маленькой численностью их в сельской местности (4000) человек и эти данные не могут быть объективными.

Определены следующие половые особенности, так у детей некоренных этнических групп показатель распространенности ЮИА выше у девочек, чем у мальчиков (86,6 и 52,7 на 100 000 детского населения соответственно).

Показатель распространенности подтипов ЮИА у детей некоренных этнических групп Республики Саха (Якутия) следующий:

на 1 месте олигоартрит с распространенностью 36,8 на 100 000 детского населения,

на 2 месте ЭАА – 12,7 на 100 000 детского населения,

на 3 месте – полиартрит РФ (-) – 11,3 на 100 000 детского населения.

К примеру, в Европе наиболее частой формой заболевания является олигоартрит - суммарный показатель заболеваемости составил 3,7 и распространенность 16,8 на 100 000 детского населения. Прямой стандартизированный показатель заболеваемости составил 8,2, а распространенность – 70,2 на 100 000 детского населения [117].

У детей коренных этнических групп показатель распространенности выше в городе (139,3 на 100 000 детского населения), чем у детей, проживающих в селе (89,8 на 100 000 детского населения).

У детей коренных этнических групп: распространенность ЮИА выше у девочек, чем у мальчиков (113,6 и 106,6 на 100 000 детского населения).

Показатель распространенности подтипов ЮИА у детей коренных этнических групп Республики Саха (Якутия), следующий:

на 1 месте ЭАА с распространенностью 56,4 на 100 000 детского населения,

на 2 месте олигоартрит – 30,8 на 100 000 детского населения,

на 3 месте – полиартрит РФ (-) – 16,4 на 100 000 детского населения.

Показатель распространенности ЮИА был одинаково высоким у мальчиков и у девочек коренных этнических групп (106,6 и 113,6). Соотношение мальчиков к девочкам составило 1:1,1. Показатель распространенности ЮИА у детей некоренных этнических групп ниже, у мальчиков и девочек - 52,7 и 86,6 соответственно. Соотношение мальчиков к девочкам составило 1,1:1,6. Половые различия у детей коренных и некоренных этнических групп оказались статистически незначимы ( $p=0,198$ ).

Показатель распространенности ЭАА у детей коренных этнических групп составил 56,4 на 100 000 детского населения и в 4,4 раза выше, чем у детей некоренных этнических групп. Системная форма ЮИА у детей некоренных этнических групп более распространена (5,7 на 100 000 детского населения) и показатель распространенности в 2,9 раза выше, чем у детей коренных этнических групп ( $p<0,001$ ).

Таблица 7 – Распространенность ЮИА по данным регистра кардиоревматологического отделения и консультативной поликлиники Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева»

Показатель	Всего детей с ЮИА* (n=225)		Дети коренных этнических групп (n=168)		Дети некоренных этнических групп (n=49)		p
	n (%)	на 100 тыс. детей	n (%)	на 100 тыс. детей	n (%)	на 100 тыс. детей	
По проживанию							
Город	123 (54,7)	73,6	87 (51,8)	139,3	30 (61,2)	45,4	0,258
Село	102 (45,3)	102,8	81 (48,2)	89,3	19 (38,8)	406,2	
По полу							
Мальчики	107 (47,6)	81,9	83 (49,4)	106,6	19 (38,8)	52,7	0,198
Девочки	118 (52,4)	86,8	85 (50,6)	113,6	30 (61,2)	86,6	
По типу ЮИА*							
Системный артрит	8 (3,5)	3	3 (1,8)	2	4 (8,1)	5,7	<0,001
Олигоартрит	76 (33,8)	28,5	47 (28,0)	30,8	26 (53,0)	36,8	
Полиартрит, РФ (-)	33 (14,7)	12,4	25 (14,9)	16,4	8 (16,3)	11,3	
Полиартрит, РФ (+)	2 (0,9)	0,8	2 (1,2)	1,3	0 (0,0)	0	
ЭАА	99 (44,0)	37,2	86 (51,1)	56,4	9 (18,4)	12,7	
ПсА	7 (3,1)	2,6	5 (3,0)	3,3	2 (4,1)	2,8	

Примечание: \* - согласно классификации ILAR; n (%) - рассчитаны от числа пациентов в соответствующей группе; показатель на 100 тыс. – от численности детского населения на конец 2023 года (всего детей 266 293, из них коренных этнических групп 152 596; некоренных этнических групп 70 622); p - значимость различий между коренными и некоренными этническими группами; 8 детей не включены в сравнение коренных и некоренных этнических групп (см. раздел 2.1).

**Организация медицинской помощи детскому населению по профилю  
«Ревматология» в Республике Саха (Якутия)**

Согласно Приказу Министерства здравоохранения России от 25.10.2012г. №441н (ред. от 21.02.2020г.) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю «Ревматология»» (Зарегистрировано в Минюсте России 25.12.2012г. №26370), рекомендованные штатные нормативы врачей-ревматологов детских ревматологических кабинетов:

1 врач-ревматолог на 100 000 детей,

1 врач-ревматолог на 1 детский ревматологический кабинет.

На 1 января 2024г. численность детей в возрасте до 17 лет включительно в Республике Саха (Якутия) составила 263,4 тыс. человек. То есть по нормативам в Республике Саха (Якутия) должно быть 3 врача-ревматолога в первичном звене здравоохранения.

В целом медицинская помощь детскому населению Республики Саха (Якутия) трехуровневая и специализированная медицинская помощь централизована в г. Якутске (рисунок 6).



Рисунок 6 – Трехуровневая система оказания медицинской помощи детскому населению в Республике Саха (Якутия)

В Республике Саха (Якутия) стационарная специализированная медицинская помощь детскому населению по профилю «Ревматология» обеспечивается единственным кардиоревматологическим отделением Педиатрического центра Г А У РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный Центр Медицины им М.Е. Николаева». Кардиоревматологическое отделение открыто 1 сентября 2001г. на 20 коек. В структуре отделения 10 ревматологических коек (таблица 8).

Таблица 8 – Динамика показателей обеспеченности детского населения медицинской помощью по профилю «Ревматология» в Республике Саха (Якутия)

Показатель	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Обеспеченность участковыми педиатрами на 10 000 населения в РС (Я)	10,11	9,73	10,04	10,25	10,19	10,04	10,06	10,22	10,33	10,89
Штатных единиц врачей-ревматологов в первичном звене педиатрической службы РС(Я)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Число врачей-ревматологов в первичном звене педиатрической службы РС (Я)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Штатных единиц врачей-ревматологов в Педиатрическом центре ГАУ РС(Я) «РБ№ 1-НЦМ им. М.Е. Николаева»	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Число врачей-ревматологов в кардиоревматологическом отделении Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный Центр Медицины им М.Е. Николаева»	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Количество детских ревматологических коек	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Число посещений ревматолога на 100 000 детского населения	719,1	482,4	564,7	1161,3	1191,4	431,3	975,9	359,0	1533,2	1548,0

Амбулаторная медицинская помощь детскому населению по профилю «Ревматология» оказывается в Консультативной поликлинике Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный Центр Медицины им М.Е. Николаева» – 1 ставка врача-ревматолога, в клинко-диагностическом отделении детской поликлиники ГБУ РС (Я) «Якутская городская больница №3» - 0,5 ставки врача-ревматолога. Всего 1,5 ставки в специализированной амбулаторной помощи в Республике Саха (Якутия).

Амбулаторная медицинская помощь районному детскому населению по профилю «Ревматология» оказывается только в Консультативной поликлинике Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный Центр Медицины им М.Е. Николаева».

Таким образом, оказание специализированной медицинской помощи по профилю «Ревматология» в Республике Саха (Якутия) сталкивается с серьезными проблемами, обусловленными несколькими ключевыми факторами:

1. Масштабы территории создают значительные транспортно-логистические проблемы для своевременного доступа пациентов к специализированной медицинской помощи по профилю «Ревматология».

2. Сезонная изоляция населения из-за транспортной недоступности в отдаленных и труднодоступных населенных пунктах затрудняет своевременную госпитализацию, динамическое наблюдение и лечение детей с ревматологической патологией (в том числе доступность лекарственных препаратов).

3. В специализированном амбулаторном звене педиатрической службы РС (Я) недостаточно штатных единиц врачей-ревматологов, так, на конец 2025г. число ставок составляет 1,5 при потребности 3,0 ставки.

Все эти факторы формируют определенные проблемы в плане доступности и своевременности специализированной медицинской помощи детскому населению по профилю «Ревматология» и требуют особого внимания и разработки научно-обоснованных медико-организационных мероприятий. Специализированная медицинская помощь по профилю «Ревматология» в

Республике Саха (Якутия) централизована в г. Якутске. Это создает условия для проведения клинико-популяционных исследований.

### **Заключение**

Первичная и общая заболеваемость юношеским артритом в Республике Саха (Якутия) имеют тенденцию к повышению, показатели в 2 и более раз превышают среднероссийские значения.

Распространенность ЮИА по данным регистра кардиоревматологического отделения и консультативной поликлиники Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева» составила 84,5 случая на 100 000 детского населения.

У детей коренных этнических групп показатель распространенности ЮИА в 1,6 раза выше, чем у детей некоренных этнических групп (110,1 против 69,4 на 100 000 детского населения).

### 3.2 Общая характеристика детей с ЮИА в Республике Саха (Якутия)

На II этапе проведен анализ 225 историй болезни детей от 0-17 лет 11 мес. 30 дней, проходивших обследование и лечение в кардиоревматологическом отделении и консультативной поликлинике Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева» за 2016-2023 гг.

В исследуемую выборку включено 225 детей: 107 мальчиков (47,6%) и 118 девочек (52,4%). Медиана возраста дебюта составила 9 лет [5; 12]. По данным таблицы 9 из анамнеза болезни выявлено, что у 26,7% детей отмечался отягощенный преморбидный фон по иммуно-воспалительным и аутоиммунным заболеваниям, у 20,4% детей в анамнезе отмечен артрит у близкого родственника.

Структура распределения всех пациентов по подтипам ЮИА следующая:

На I месте - энтезит-ассоциированный артрит – 99 (44,0%),

На II месте - олигоартрит – 76 (33,8%),

На III месте - полиартрит, РФ (-) – 33 (14,7%),

На IV месте - системный артрит – 8 (3,5%),

На V месте - псориатический артрит – 7 (3,1%),

На VI месте - полиартрит, РФ (+) – 2 (0,9%).

Среднее число активных суставов составило 4 сустава. В целом поражение от 2 до 24 суставов. Чаще всего поражались крупные суставы нижних конечностей – коленные, голеностопные, тазобедренные суставы. Но, несмотря на доминирование поражения крупных суставов, стоит отметить высокую частоту поражения мелких суставов кистей (лучезапястные ~12-14%, пястно-фаланговые ~15%, межфаланговые ~14-16%), а также мелких суставов стоп. Сакроилиит подтвержден у 43 (19,1%), энтезит - у 34 (15,1%), поражение шейного отдела позвоночника диагностировали у 11 (4,9%) детей. Это говорит о том, что в популяции ведущим подтипом является ЭАА.

У 10,2% (23) детей выявлен ЮИА, ассоциированный с увеитом: 11 (47,8%) девочек и 12 (52,2%) мальчиков. Медиана возраста начала заболевания у детей с ЮИА, ассоциированным с увеитом, составила 11 лет, при интерквартильном размахе от 5 до 12 лет.

HLA-B27-позитивными были 87 из 220 обследованных детей (39,6%), АНФ-позитивными 30 из 45 обследованных детей (66,7%) (таблица 9).

Таблица 9 – Общая характеристика детей с ЮИА в Республике Саха (Якутия) (n=225)

Показатель	Значение
1	2
Мальчики, n (%)	107 (47,6)
Девочки, n (%)	118 (52,4)
Возраст дебюта, лет, Me (25-75%)	9 [5-12]
Отягощенная наследственность по иммуно-воспалительным заболеваниям, n (%)	60 (26,7)
Артриты у ближайших родственников, n (%)	46 (20,4)
Категории артритов, ILAR, n (%)	
Системный артрит	8 (3,5)
Олигоартрит	76 (33,8)
Полиартрит, РФ (-)	33 (14,7)
Полиартрит, РФ (+)	2 (0,9)
Энтезит-ассоциированный артрит	99 (44,0)
Псориатический артрит	7 (3,1)
Число активных суставов, Me (25-75%)	4 [2-10]
Пораженные суставы, в том числе n (%):	
Шейный отдел позвоночника	11 (4,9)
Височно-нижнечелюстной сустав, правый	5 (2,2)
Височно-нижнечелюстной сустав, левый	4 (1,8)
Поясничный отдел позвоночника	14 (6,2)
Грудино-ключичный сустав, правый	2 (0,8)
Грудино-ключичный сустав, левый	1 (0,4)
Плечевой сустав, правый	3 (1,3)
Плечевой сустав, левый	2 (0,8)

Продолжение таблицы 9

1	2
Локтевой сустав, правый	9 (4,0)
Локтевой сустав, левый	8 (3,5)
Лучезапястный сустав, правый	25 (11,1)
Лучезапястный сустав, левый	31 (13,7)
Пястно-фаланговые суставы, правые	33 (14,6)
Пястно-фаланговые суставы, левые	35 (15,5)
Проксимальные МФС, правые	32 (14,2)
Проксимальные МФС, левые	36 (16)
Дистальные МФС, правые	34 (15,1)
Дистальные МФС, левые	32 (14,2)
Тазобедренный сустав, правый	39 (17,3)
Тазобедренный сустав, левый	46 (20,4)
Крестцово-подвздошные сочленения, правые	43 (19,1)
Крестцово-подвздошные сочленения, левые	42 (18,7)
Коленный сустав, правый	125 (55,5)
Коленный сустав, левый	117 (52)
Голеностопный сустав, правый	82 (36,4)
Голеностопный сустав, левый	87 (38,6)
Таранно-пяточный сустав, правый	59 (26,2)
Таранно-пяточный сустав, левый	54 (24)
Суставы плюсны, правый	57 (25,3)
Суставы плюсны, левые	52 (23,1)
Плюснефаланговые суставы, правые	55 (24,4)
Плюснефаланговые суставы, левые	52 (23,1)
Межфаланговые пальцев стоп, правые	46 (20,4)
Межфаланговые пальцев стоп, левые	45 (20)
Сакроилиит	43 (19,1)
Энтезиты	34 (15,1)
Увеиты	23 (10,2)
Псориаз	7 (3,1)
АНФ-позитивность, N=45	30(66,7)
РФ-позитивность	1 (0,4)
HLA-B27 позитивность, N=220	87(39,6)

Примечание: Me - медиана, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>- интерквартильный размах (25-й и 75-й перцентили).

По данным анализа анамнестических характеристик детей триггерными и/или провоцирующими факторами развития ЮИА у детей были отмечены по частоте:

На I месте - травма сустава у 25 (11,1%),

На II месте - острые кишечные инфекции у 22 (9,8%),

На III месте - острые респираторные инфекции у 11 (4,9%),

На IV месте – вакцинация у 4 детей (1,7%).

В 168 историях болезни провоцирующий фактор не был указан (72,5%).

Наиболее значимым провоцирующим фактором была травма сустава, причем она выявлялась чаще:

- у мальчиков, чем у девочек (59,1% и 56,0% соответственно),
- у детей коренных этнических групп, чем у детей некоренных этнических групп (86,4%; 76,0%),
- у детей, проживающих в городе, чем у детей, проживающих в селе (63,6%; 56,0%),
- у позитивных по антигену HLA-B27, чем у негативных по антигену HLA B27 (81,0%; 62,5%,  $p < 0,001$ ),
- у детей с ЭАА, чем у остальных детей (77,3%; 64,0%,  $p = 0,161$ ), соответственно.

В таблице 10 представлены данные по терапии ЮИА у детей в Республике Саха (Якутия). В дебюте заболевания все дети получали базисную терапию метотрексатом – 205 детей (91,1%), из них у 29 (14,1%) детей – из-за непереносимости препарата (в виде тошноты, рвоты, гиперферментемии – повышения печеночных проб - АсТ, АлТ) произведена отмена препарата.

В связи с непереносимостью метотрексата (29) и в связи с тяжелым течением ЮИА (62) 91 ребенку из 225 (40,4%) инициирована биологическая терапия -генно-инженерными биологическими препаратами.

I линия терапии ГИБП распределилась следующим образом:

I место - этанерцепт - 60 (65,9%),

II место - адалимумаб - 21 (23,1%),

III место - тоцилизумаб - 7 (7,7%),

IV место - секукинумаб - 2 (2,2%),

V место - абатацепт - 1 (1,1%).

В среднем время до назначения I линии ГИБП составило 6 месяцев, в диапазоне данных от 3 до 18 месяцев. Ремиссию на I линии ГИБП достигли 34 ребенка из 86, что составляет 39,5%. Среднее время достижения ремиссии - 8,5 месяцев, с диапазоном от 6 до 24 месяцев. 40 детей (46,5%) из 86 достигли низкой клинико-лабораторной активности заболевания, и им не требовалось переключения на II линию ГИБП. II линия ГИБП оказалась необходима 12 пациентам (14%), имеющим тяжелое течение ЮИА и не достигшим клинико-лабораторной ремиссии. Перечень препаратов II линии ГИБП, назначенный детям с ЮИА:

I место - адалимумаб - 5 (41,7%),

II место - секукинумаб - 2 (16,7%),

III место - упадацитиниб - 2 (16,7%),

IV место - этанерцепт - 1 (8,3%),

V место - тоцилизумаб - 1 (8,3%),

VI место - абатацепт - 1 (8,3%).

Среднее время до назначения II линии ГИБП от дебюта заболевания составило 24 месяца, разброс времени составил от 2 до 38 месяцев.

Клинико-лабораторную ремиссию на препарате II линии ГИБП достигли 5 детей из 11 (45,5%). Среднее время достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии составила 6 месяцев. 6 пациентов (54,5%) достигли состояния низкой клинико-лабораторной активности заболевания.

Таким образом, в общем на I и II линии ГИБП клинико-лабораторную ремиссию достигли 39 пациентов (45,4%), низкая клинико-лабораторная активность наблюдается у остальных 54,6% пациентов.

Таблица 10 – Терапия ЮИА у детей Республики Саха (Якутия) (n=225)

Показатель	Значение
НПВС, n (%)	225 (100)
Глюкокортикостероиды, n (%)	
Не получали	180 (80)
Внутривенные	11 (4,8)
Пероральные	5 (2,2)
Внутрисуставные	22 (9,7)
Сульфасалазин, n (%)	8 (3,6)
Метотрексат, n (%)	205 (91,1)
Отмена метотрексата, n (%)	29 (14,1)
Лефлуномид, n (%)	1 (0,4)
Циклоспорин А, n (%)	5 (2,2)
ГИБП, n (%)	91 (40,4)
Первая линия ГИБП n=91	
Этанерцепт, n (%)	60 (65,9)
Адалимумаб, n (%)	21 (23,1)
Тоцилизумаб, n (%)	7 (7,7)
Секукинумаб, n (%)	2 (2,2)
Абатацепт, n (%)	1 (1,1)
Время до назначения первого ГИБП, мес.	6 [3; 18]
Ремиссия на первом ГИБП (N=86), n (%)	34 (39,5)
Время до ремиссии на первом ГИБП, мес., Ме [25-75%]	8,5 [6-24]
Увеит de-novo на этанерцепте (N=60), n (%)	4 (6,7)
Вторая линия ГИБП n=12	
Вторая линия ГИБП, n (%)	12 (13,8)
Этанерцепт, n (%)	1 (8,3)
Адалимумаб, n (%)	5 (41,7)
Тоцилизумаб, n (%)	1 (8,3)
Секукинумаб, n (%)	2 (16,7)
Абатацепт, n (%)	1 (8,3)
Упадацитиниб, n (%)	2 (16,7)
Время до второго ГИБП, мес., Ме [25-75%]	24 [2-38]
Ремиссия на втором ГИБП (N=11), n (%)	5 (41,7)
Время до ремиссии на втором ГИБП, мес., Ме [25-75%]	6 [6-6]

По данным нашего анализа за 2019-2023гг., на фоне повышения первичной заболеваемости детей ЮИА с 2021 по 2023гг., наибольшая частота назначения ГИБП по данным регистра выявлена в 2022-2023 г. (рисунок 7). Так, в 2019 г. ГИБП получали 7 детей из 22 (31,8%), в 2020 г. – 6 детей из 18 (33,3%), в 2021 г. –

17 детей из 31 (54,8%), в 2022 г. – 14 детей из 26 (53,9%), и в 2023 г. 12 детей из 41 (29,3%). Среднее время назначения ГИБП существенно снизилось с 2019 г. Время от начала заболевания до назначения ГИБП сокращалось в течение последних 5 лет наблюдения и наименьший интервал зафиксирован в 2023 г. (с 12 месяцев в 2019 г. до 2,0 месяцев в 2023 г.)

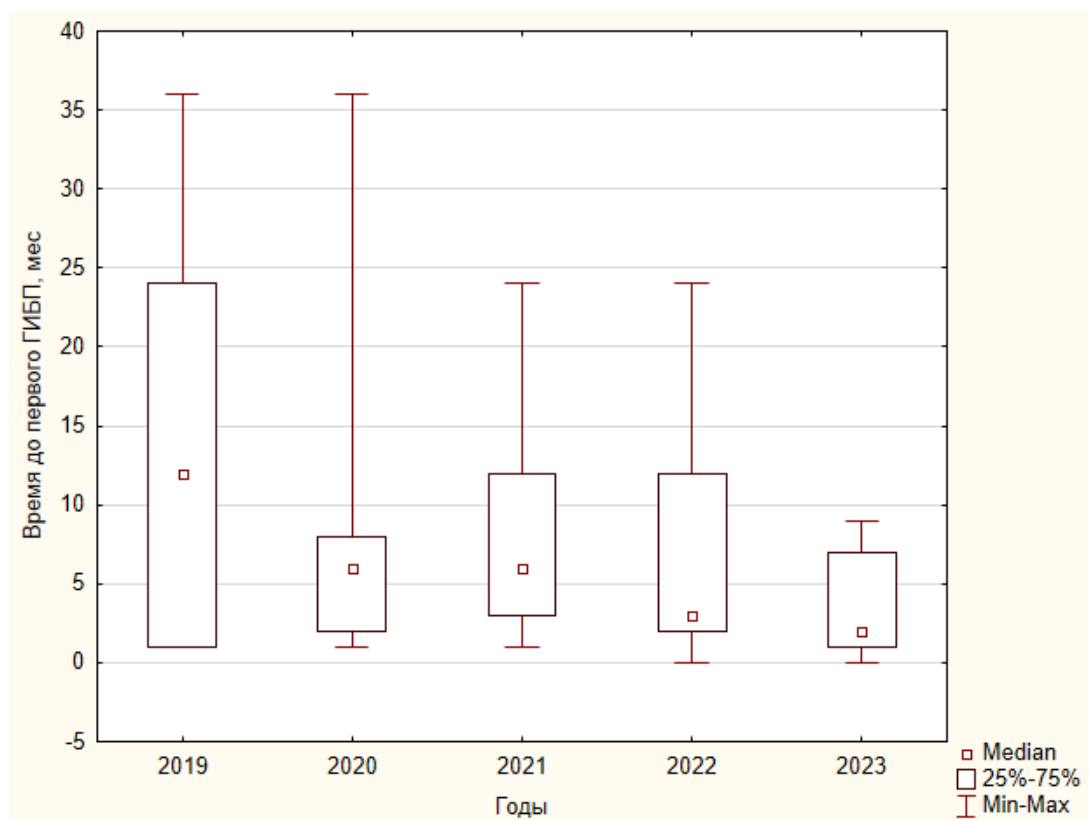


Рисунок 7 – Динамика времени от начала заболевания до назначения генно-инженерной биологической терапии у детей с ЮИА в Республике Саха (Якутия).

### Заключение

Таким образом, за период с 2016-2023гг. с диагнозом ЮИА обследовано и пролечено 225 детей, распределение по полу оказалось практически равное: 118 девочек (52,4%) и 107 мальчиков (47,6%). Медиана возраста дебюта заболевания составила 9 лет. У 26,7% пациентов отмечался семейный анамнез иммуновоспалительных заболеваний, включая 20,4% случаев родственниками первой линии, страдающими артритом. Распределение по типам ЮИА

продемонстрировало преобладание энтезит-ассоциированного артрита (44,0%), за которым следовали олигоартрит (33,8%) и РФ-негативный полиартрит (14,7%). Системный вариант ЮИА встречался редко (3,5%). Среднее количество активных суставов при первичном обращении составляло 4, с преимущественным поражением крупных суставов нижних конечностей. Аксиальное вовлечение значительно: сакроилиит выявлен у 19,1% пациентов, поражение шейного отдела позвоночника - у 4,9%. Поражения глаз отмечались у 10,2% больных, причем у 74% из них увеит развивался после появления суставных симптомов. Антиген HLA-B27 обнаружен у 39,6% обследованных пациентов, тогда как антинуклеарные антитела - у 66,7% тестируемых. Провоцирующие факторы были установлены в 27,5% случаев, преимущественно травмы суставов (11,1%) и кишечные инфекции (9,8%), причем эти триггеры чаще встречались среди детей якутов, городских жителей и носителей HLA-B27. Анализ по терапии ЮИА показал, что 14,1% пациентов прекратили лечение метотрексатом из-за его непереносимости. ГИБП-терапия потребовалась 40,4% больным, преимущественным было назначение этанерцепта (65,9% среди ГИБП). Наиболее часто ГИБП назначался при системном артрите (100%), в 57,1% при псориатическом артрите, в 49,5% при ЭАА, в 39,4% при полиартрите и в 22,4% при олигоартрите ( $p < 0,001$ ). Большинство пациентов достигали ремиссии и низкой клинико-лабораторной активности по ЮИА.

Полученные результаты подтверждают наличие этноспецифических особенностей течения ЮИА в детской популяции Республики Саха (Якутия). Наши данные расширяют сведения о роли генетически-детерминированных механизмов развития аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, к которым относится ЮИА и обосновывают необходимость разработки персонализированных подходов при оказании специализированной медицинской помощи по специальности «Ревматология» в Республике Саха (Якутия) и других регионах РФ.

### **3.3 Особенности ЮИА у детей Республики Саха (Якутия) с учетом этнической принадлежности**

На III этапе нами изучены особенности ЮИА у детей Республики Саха (Якутия) с учетом этнической принадлежности ребенка.

#### **3.3.1 Характеристика ЮИА у детей коренных этнических групп Республики Саха (Якутия)**

В таблице 11 представлена характеристика ЮИА у детей коренных этнических групп (якуты и коренные малочисленные народы Севера). Дети коренных этнических групп составили 74,67% от общего числа обследованных (168 из 225), из них преобладали дети якуты (160), дети коренных малочисленных народов Севера – 8. Распределение по полу практически равное. Более половины детей коренных этнических групп проживали в городах (87/51,8%).

Распределение пациентов по подтипам ЮИА было следующим:

I место – энтезит-ассоциированный артрит – у 86 (51,2%),

II место - олигоартрит – у 47 (27,9%),

III место – полиартрит – у 27 (16,1%),

IV место - системный артрит – у 3 детей (1,8% случаев).

Семейный анамнез аутоиммунных заболеваний отмечен у 30% пациентов. Увеит был диагностирован у 10,7% детей, причем в большинстве случаев (88,2%) он был передним. У 17,4% пациентов с увеитом он развился *de novo* (после установления диагноза ЮИА). Наиболее частыми триггерными факторами заболевания были травма и инфекции ЖКТ (по 11,3%), в то время как у большинства пациентов (73,2%) триггерный фактор выявить не удалось.

Лабораторные показатели характеризовались следующими медианными значениями: положительный статус HLA-B27 выявлен у 46,3% пациентов,

положительные АНА – у 66,7% от тестированных. Медиана уровня IgA составила 2,4 г/л, IgG – 15,0 г/л, IgM – 2,5 г/л. Уровень анти-ЦЦП антител был низким – 4,0 Ед/мл. Показатели активности заболевания были повышены: СОЭ – 27,0 мм/ч, СРБ – 4,4 мг/л, число активных суставов – 4,0.

Абсолютное большинство пациентов (91,6%) получали метотрексат, причем его отмена потребовалась 15,7% из них. Биологическую терапию (ГИБП) применяли у 41,7% пациентов. Наиболее часто назначаемым препаратом был этанерцепт (67,2% от получавших ГИБП), затем адалимумаб (25,7%). Медиана времени от начала заболевания до назначения первой биологической терапии составила 8,0 месяцев. Ремиссия на первом ГИБП была достигнута у 28,5% пациентов, с медианным временем до ремиссии 11 месяцев.

Таблица 11 – Общая характеристика ЮИА у детей коренных этнических групп Республики Саха (Якутия)

Показатель		Значение
1		2
Пол, женский, n (%)		85 (50,6)
Пол, мужской, n (%)		83 (49,4)
Возраст начала ЮИА, Ме [25-75%]		9,0 [5,0-12,0]
Азиатская этническая принадлежность, n (%)		168 (100)
Место проживания (город), n (%)		87 (51,8)
Тип артрита	Олигоартрит, n (%)	47 (27,9)
	РФ-негативный полиартрит, n (%)	25 (14,9)
	РФ-позитивный полиартрит, n (%)	2 (1,2)
	Энтезит-ассоциированный артрит, n (%)	86 (51,2)
	Системный артрит, n (%)	3 (1,8)
	Псориатический артрит, n (%)	5 (3,0)
Наличие энтезита, n (%)		32 (19)
Этническая принадлежность	Якуты, n (%)	160 (95,2)
	Коренные малочисленные народы Севера, n (%)	8 (4,8)
Наличие семейного анамнеза аутоиммунных заболеваний, n (%)		48 (30)

Продолжение таблицы 11

1		2
Наличие сакроилиита, n (%)		40 (23,8)
Наличие увеита, n (%)		18 (10,7)
Увеит de novo, n /N (%)		4/18 (22,2)
Триггерный фактор	Отсутствует, n (%)	123 (73,2)
	Инфекция верхних дыхательных путей, n (%)	7 (4,17)
	Желудочно-кишечные симптомы, n (%)	19 (11,3)
	Травма, n (%)	19 (11,3)
Наличие псориаза, n (%)		5 (3,0)
Наличие ревматоидного фактора, n (%)		1 (0,6)
Положительный статус HLA-B27, n (%)		76 (46,3)
Положительные АНА, n (%)		24 (66,7)
IgA (г/л), Me [25-75%]		2,4 [1,3-3,8]
IgG (г/л), Me [25-75%]		15,0 [9,6-24,0]
IgM (г/л), Me [25-75%]		2,5 [1,8-3,2]
Анти-ЦЦП антитела (Ед/мл), Me [25-75%]		4,0 [2,4-7,2]
СОЭ (мм/ч), Me [25-75%]		27,0 [1,0-117,0]
СРБ (мг/л), Me [25-75%]		4,4 [0,0-303,0]
Активные суставы, Me [25-75%]		4,0 [2,0-10,0]
Применение метотрексата, n (%)		153 (91,6)
Отмена метотрексата, n (%)		24 (15,7)
Применение ГИБП, n (%)		70 (41,7)
Название ГИБП	Адалимумаб, n (%)	18 (25,7)
	Абатацепт, n (%)	1 (1,4)
	Секукинумаб, n (%)	1 (1,4)
	Тоцилизумаб, n (%)	3 (4,3)
	Этанерцепт, n (%)	47 (67,2)
Время до назначения ГИБП (мес.), Me [25-75%]		8 [0-60,0]
Ремиссия на первом ГИБП, n (%)		20 (28,5)
Время до ремиссии на первом ГИБП (мес.), Me [25-75%]		11 [1,0-84,0]

Примечание: Me [25-75%] – медиана [интерквартильный размах].

### **3.3.2. Сравнительные характеристики ЮИА у детей коренных и некоренных этнических групп Республики Саха (Якутия)**

Проведен сравнительный анализ особенностей ЮИА у детей коренных этнических групп (168 детей) и детей некоренных этнических групп (49 детей) (таблица 12).

У детей коренных этнических групп ЮИА начинался в более позднем возрасте (9,0 [6,0 – 12,0] лет) по сравнению с некоренными детьми (6,0 [4,0 – 11,0] лет),  $p=0,024$ . Доля мальчиков в коренной группе была выше, но различия не достигали уровня статистически значимых (49,4% против 38,8%,  $p=0,198$ ).

Среди детей коренных этнических групп преобладала категория артритов, связанных с энтезитом (51,2% против 18,3%), тогда как среди детей некоренных - преобладал олигоартрит (53,1% против 27,9%,  $p < 0,001$ ). Энтезит (19% против 2,0%,  $p=0,003$ ) и сакроилиит (23,8% против 2,0%,  $p < 0,001$ ) чаще наблюдались у детей коренных этнических групп, чем у некоренных.

Среди лабораторных показателей только антиген HLA-B27 статистически значимо чаще наблюдался у детей коренных этнических групп с ЮИА (46,3% против 14,6%,  $p < 0,001$ ). Другие лабораторные показатели в дебюте заболевания, включая содержание гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов, СОЭ, СРБ, АССР, РФ и АНФ, существенно не различались между этническими группами.

Между группами не выявлено существенных различий в частоте системного или местного применения глюкокортикостероидов, метотрексата или биологического препарата ГИБП. Прием метотрексата чаще прекращали у детей коренных этнических групп (15,7%) по сравнению с некоренными детьми (8,9%), но различия не достигали уровня статистически значимых ( $p=0,333$ ). Отмена была связана с плохой переносимостью препарата и недостаточным терапевтическим эффектом. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с приемом метотрексата, были тошнота, рвота, токсический гепатит и тромбоцитопения.

Получали биологические препараты 41,8% детей из коренной этнической группы и 36,7% из некоренной ( $p=0,621$ ). Время до назначения биологической терапии в коренной группе составило 8,0 [0–60,0] мес., в некоренной – 4,0 [0–60,0], но различия не достигали уровня статистически значимых ( $p=0,153$ ) из-за небольшого размера группы некоренных.

При этом структура первого ГИБП различалась: дети коренных этнических групп чаще получали адалимумаб (25,7% против 5,6%), дети некоренных этнических групп чаще получали тоцилизумаб (22,2% против 4,3%;  $p=0,027$ ). Более частое назначение тоцилизумаба соответствует более высокой частоте системного варианта ЮИА в данной группе.

У детей коренных этнических групп медиана времени до достижения ремиссии на первом ГИБП составила 11,0 [1,0-84,0] мес., у детей некоренных этнических групп - 6,0 [4,0-72,0] мес., но различия не достигали уровня статистически значимых ( $p=0,171$ ). Среди пациентов, получавших первый ГИБП, ремиссия была достигнута у 20 из 70 детей коренных этнических групп (28,5%) и у 13 из 18 детей некоренных этнических групп (72,2%;  $p=0,002$ ). Вместе с тем выявленные различия следует интерпретировать с осторожностью, поскольку группы различались по структуре подтипов ЮИА и, соответственно, по профилю назначения первого ГИБП. При разделении по категориям ЮИА у детей коренных этнических групп сохранялась более низкая частота достижения ремиссии на первом ГИБП ( $p=0,008$ ), однако интерпретация различий требует осторожности из-за малой численности отдельных подгрупп (таблица 12).

Таблица 12 - Сравнительная характеристика особенностей ЮИА в коренных и некоренных этнических группах

Показатель		Дети коренных этнических групп, n =168	Дети некоренных этнических групп, n =49	p
1		2	3	4
Пол, мужской, n (%)		83 (49,4)	19 (38,8)	0,198
Возраст начала заболевания, лет, Me [25-75%]		9,0 [6,0–12,0]	6,0 [4,0–11,0]	0,024
Азиатская этническая принадлежность, n (%)		168 (100,0)	0 (0,0)	–
Место проживания, город, n (%)		87 (51,8)	30 (61,2)	0,259
Подтип ЮИА, n (%)	Олигоартрит	47 (27,9)	26 (53,1)	<0,001
	РФ-негативный полиартрит	25 (14,9)	8 (16,3)	
	РФ-позитивный полиартрит	2 (1,2)	0 (0,0)	
	Энтезит-ассоциированный артрит	86 (51,2)	9 (18,3)	
	Системный артрит	3 (1,8)	4 (8,2)	
	Псориатический артрит	5 (3,0)	2 (4,1)	
Наличие энтезита, n (%)		32 (19,0)	1 (2,0)	0,003
Наличие сакроилиита, n (%)		40 (23,8)	1 (2,0)	<0,001
Наличие увеита, n (%)		18 (10,7)	4 (8,2)	0,790
Наличие псориаза, n (%)		5 (3,0)	2 (4,1)	0,658
Активные суставы, Me [25-75%]		4,0 [1,0–24,0]	3,0 [1,0–24,0]	0,328
РФ-позитивность, n (%)		1 (0,6)	0 (0,0)	1,0
HLA-B27-позитивность, n /N (%)		76/164 (46,3)	7/48 (14,6)	<0,001
АНА-позитивность, n/N (%) (среди тестированных)		24/36 (66,7)	5/8 (62,5)	1,0
Гемоглобин, г/л, Me [25-75%]		119,0 [107,5–128,5]	122,0 [111,0–127,0]	0,322
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л, Me [25-75%]		7,8 [6,1–10,0]	7,6 [6,0–9,7]	0,744
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л, Me [25-75%]		379,0 [325,0–469,0]	350,0 [291,0–455,0]	0,081
СОЭ при дебюте, мм/ч, Me [25-75%]		27,0 [1,0–117,0]	20,0 [0,0–65,0]	0,304
СРБ при дебюте, мг/л, Me [25-75%]		4,4 [0,0–303,0]	3,0 [0,0–59,0]	0,645
Терапия, n (%)				
Глюкокортикостероиды	Без	132 (78,6)	41 (83,7)	0,886
	кортикостероидов			
	Внутривенные	9 (5,4)	2 (4,1)	
	Пероральные	3 (1,8)	1 (2,0)	
	Внутрисуставные	18 (10,7)	3 (6,1)	
	Интравитреальные	6 (3,6)	2 (4,1)	

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4
Метотрексат	153 (91,6)	45 (91,8)	1,0
Отмена метотрексата	24 (15,7)	4 (8,9)	0,333
Пациенты на ГИБП	70 (41,7)	18 (36,7)	0,621
Первый ГИБП, n (%)			
Адалимумаб	18 (25,7)	1 (5,6)	0,027
Абатацепт	1 (1,4)	0 (0,0)	
Секукинумаб	1 (1,4)	1 (5,6)	
Тоцилизумаб	3 (4,3)	4 (22,2)	
Этанерцепт	47 (67,2)	12 (66,6)	
Время до назначения первого ГИБП, мес., Me [25-75%]	8,0 [0–60,0]	4,0 [0–60,0]	0,153
Частота назначения ГИБП по категориям ЮИА, n/N (%)			
Олигоартрит	8/47 (17,0)	7/26 (26,9)	<0,001
РФ-негативный полиартрит	9/25 (36,0)	4/8 (50,0)	
РФ-позитивный полиартрит	0/2 (0,0)	0/0 (0,0)	
Энтезит-ассоциированный артрит	45/86 (52,3)	3/9 (33,3)	
Системный артрит	3/3 (100,0)	4/4 (100,0)	
Псориатический артрит	5/5 (100,0)	0/2 (0,0)	
Ремиссия на первом ГИБП, n (%)	20 (28,5)	13 (72,2)	0,002
Достижение ремиссии на первом ГИБП по категориям ЮИА, n/N (%)			
Олигоартрит	2/8 (25,0)	4/7 (57,1)	0,008
РФ-негативный полиартрит	3/9 (33,3)	3/4 (75)	
РФ-позитивный полиартрит	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	
Энтезит-ассоциированный артрит	13/45 (28,8)	2/3 (66,6)	
Системный артрит	1/3 (33,3)	4/4 (100)	
Псориатический артрит	1/5 (20,0)	0/0 (0,0)	
Время до ремиссии на первом ГИБП, мес., Me [25-75%]	11,0 [1,0–84,0]	6,0 [4,0–72,0]	0,171

Примечание: Me [25-75%]– медиана [интерквартильный размах].

С учетом выявленных различий по частоте ремиссии на первом ГИБП был проведен анализ времени до достижения ремиссии в зависимости от этнической принадлежности. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по медиане времени достижения ремиссии, анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера выявил межгрупповые различия по кумулятивной вероятности достижения ремиссии в течение периода наблюдения (рисунок 8). У детей коренных этнических групп кумулятивная вероятность достижения ремиссии на

первом ГИБП была ниже, чем у детей некоренных этнических групп. Различия между группами были статистически значимыми по данным лог-рангового теста ( $p=0,005$ ). Результаты однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса показали, что принадлежность к коренным этническим группам ассоциировалась с более низкой интенсивностью достижения ремиссии на первом ГИБП (HR = 0,36; 95% ДИ 0,18-0,71;  $p=0,004$ ).

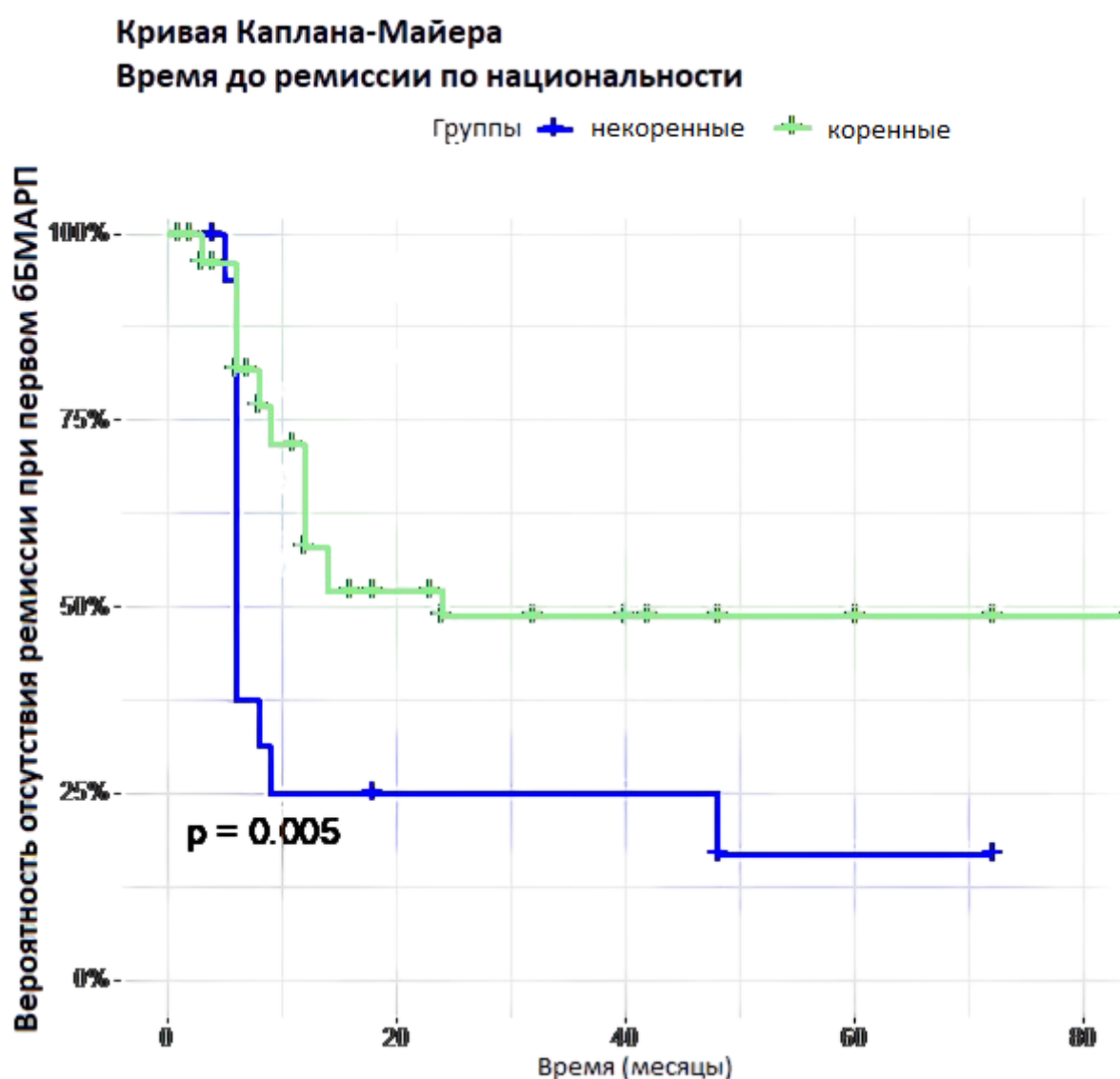


Рисунок 8 – Кривые Каплана-Мейера времени до достижения ремиссии на первом ГИБП у детей коренных и некоренных этнических групп.

### **3.3.3. Характеристика ЮИА у детей коренных малочисленных народов Севера Республики Саха (Якутия)**

В таблице 13 представлены характеристики 8 детей коренных малочисленных народов Севера (КМНС), с диагнозом ЮИА, проживающих в арктических районах Республики Саха (Якутия). Доля пациентов, относящихся к группе КМНС составила 3,5% (8/225).

По этнической принадлежности дети распределились следующим образом: эвенки – 3, эвены – 2, юкагиры - 1, чукчи -1, долганы - 1. Распределение по полу: 5 мальчиков (62,5%) и 3 девочки (37,5%).

В арктических районах Республики Саха (Якутия) проживало 7 детей из 8: Эвено-Бытантайский район - 1 ребенок, Аллаиховский - 1, Нижнеколымский - 3, Оленекский - 1, Момский – 1. Все дети проживают в местах компактного проживания коренных малочисленных народов Севера, отдаленных труднодоступных населенных пунктах. Один ребенок проживал в Усть-Майском районе (северный район Республики Саха (Якутия)).

Медиана возраста дебюта заболевания в исследуемой группе составила 9,5 лет (межквартильный диапазон от 2 до 15 лет). Дебют заболевания в возрасте старше 9 лет отмечен у 5 детей (62,5%).

Подтипы ЮИА в исследуемой группе распределились следующим образом: ЭАА установлен у 5 детей (62,5%); пауциартикулярный юношеский артрит у 2 детей (25%), юношеский артрит с системным началом у 1 ребенка (12,5%).

Анализ распространенности антигена HLA-B27 показал его высокую частоту в исследуемой группе. Позитивный антиген HLA-B27 выявлен у 62,5% (5 из 8 детей). Среди пациентов с ЭАА 80% детей были HLA-B27 позитивны (4/5). Также носителем антигена являлся один ребенок с пауциартикулярным артритом. Это подтверждает ведущую роль генетического фактора HLA-B27 в

формировании фенотипа артрита у детей КМНС, предрасполагая к развитию преимущественно спондилоартропатий.

Клиническая картина у большинства пациентов (6 из 8) характеризовалась тяжелым суставным синдромом. У 4 детей с ЭАА в дебюте или в течение заболевания диагностирован сакроилиит (у двоих – тяжелый). Преобладало поражение крупных суставов нижних конечностей: коленные (7 детей), голеностопные (3 ребенка), тазобедренные (1 ребенок). У одного пациента (мальчик чукча, ЮАС) наблюдался тяжелый артрит мелких суставов кистей с формированием контрактур пальцев. У пациента с системным вариантом (девочка эвенка) в дебюте лихорадка, полиартрит, сыпь. В данное время ребенок получает терапию тоцилизумабом и тофацитинибом. Тофацитиниб добавлен спустя 3 года терапии тоцилизумабом из-за сохранения активности заболевания: у ребенка периодически обостряется суставной синдром, появляется сыпь.

Лабораторная активность (повышение СОЭ, СРБ) была высокой у пациентов с ЭАА и системным вариантом.

7 из 8 детей с момента установления диагноза получали небиологическую базисную противовоспалительную терапию (БПВП), в качестве которой у всех применялся метотрексат. 1 ребенку с системным вариантом ЮИА сразу назначен тоцилизумаб. Однако эффективность и переносимость небиологической БПВП-терапии оказались ограничены: непереносимость метотрексата отмечена у 2 (25%) детей (девочка эвенкийка и мальчик долган). Недостаточная эффективность/отсутствие эффекта метотрексата (прогрессирование заболевания, тяжелые обострения, рецидивы артрита) зафиксировано у 4 (50%) пациентов. Только у одного пациента (мальчик долган с HLA-B27-негативным пауциартикулярным артритом) удалось ограничиться терапией метотрексатом без перехода на ГИБП.

Терапия ГИБП назначена 7 детям (87,5%). Препаратом первого выбора в 6 (75%) случаях являлся ингибитор фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) - этанерцепт. Пациентке с системным вариантом ЮИА назначен ингибитор

рецептора интерлейкина-6 - тоцилизумаб. Среднее время от дебюта заболевания до назначения ГИБП составил 1,5 года и варьировало от 3 месяцев до 3 лет.

На фоне комбинированной терапии метотрексатом и этанерцептом (5/62,5%) или монотерапии этанерцептом (1 ребенок) клинико-лабораторная ремиссия достигнута у 83,3% детей (5 из 6 пациентов), получавших этот препарат. Сроки достижения ремиссии после инициации ГИБП составили от 1 месяца до 1 года. Наиболее быстрый ответ (через 1 месяц) отмечен у пациента с ранним назначением ГИБП. У одного пациента (мальчик с ЭАА) на фоне этанерцепта ремиссия не достигнута ввиду недавнего начала лечения (данные на момент анализа). У пациента с системным вариантом ЮИА на терапии тоцилизумабом ремиссия также не была достигнута.

Таблица 13 – Характеристики ювенильного идиопатического артрита у детей коренных малочисленных народов Севера Республики Саха (Якутия)

№	Пол	Национальность	Район	Возраст дебюта (лет)	Клиническая картина	HL A-B27	Семейный анамнез	Субтип ЮИА	Терапия	Сроки назначения ГИБП (мес. от дебюта)	Результат терапии
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Женский	Эвенк	Эвено-Бытантайский р-н, пос. Батагай Алтыта	12	Сакроилиит; артрит коленных, голеностопных, тазобедренных суставов; высокая лабораторная активность; увеита нет	+	Неотягощен	ЭАА	Метотрексат (плохая переносимость) → этанерцепт (ГИБП)	36	Ремиссия через 12 мес. после назначения ГИБП
2	Женский	Эвен	Аллаиховский р-н, с. Чокурдах	9	Тяжелый суставной синдром: артрит коленных, голеностопных суставов, сакроилиит, лихорадка; высокая лабораторная активность; увеита нет	–	Неотягощен	ЭАА	Метотрексат + этанерцепт (ГИБП)	3	Ремиссия через 1 мес. после назначения ГИБП

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
3	Мужской	Эвенк	Нижнеколымский р-н, с. Андрюшкино	9	Артрит коленных суставов, увеита нет	+	Не отягощен	ЭАА	Метотрексат → этанерцепт (ГИБП)	36	Активность заболевания 1 ст.
4	Мужской	Юкагир	Нижнеколымский р-н, пос. Черский	2	Артрит коленных суставов, высокая лабораторная активность, увеита нет	+	Не отягощен	ОА	Метотрексат + этанерцепт (ГИБП)	12	Ремиссия через 6 мес. После назначения ГИБП
5	Мужской	Чукча	Нижнеколымский р-н, пос. Черский	15	Энтезит, тяжелый дактилит с контрактурами пальцев, артрит тазобедренных, голеностопных суставов, тарзит, высокая лабораторная активность	+	Болезнь Бехтерева, ревматоидный артрит в семье	ЭАА	Метотрексат + этанерцепт (ГИБП)	3	Ремиссия через 6 мес. После назначения ГИБП
6	Мужской	Долган	Усть-Майский р-н, с. Усть-Мая	11	Артрит коленных суставов, увеита нет	-	Не отягощен	ОА	Метотрексат (базисная терапия)	-	Ремиссия через 6 мес. После назначения метотрексата

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
7	Мужской	Эвенк	Оленекский р-н, с. Оленек	15	Тяжелый сакроилиит, увеита нет	+	Болезнь Бехтерева, увеит у отца	ЭАА	Метотрексат (отменен через 2 мес. из-за непереносимости и отсутствия эффекта) → этанерцепт (ГИБП)	2	Ремиссия через 12 мес. после назначения ГИБП
8	Женский	Эвен	Момский р-н, с. Чумпу-Кытыл	5	Юношеский артрит с системным началом	–	Не отягощен	С ЮИА	Тоцилизумаб (ГИБП) + тофацитиниб (добавлен спустя 3 года терапии тоцилизумабом месяц назад)	0 (в дебюте)	Ремиссия еще не достигнута – 3 года терапии, (периодически обострение суставного синдрома, сыпь)

## Заключение

Сравнительный анализ данных 217 детей с ЮИА в Республике Саха (Якутия) (дети коренных этнических групп -168, дети некоренных этнических групп – 49) выявило существенные этнические различия в клинических проявлениях и исходах заболевания. У детей коренных этнических групп заболевание начиналось в более позднем возрасте (медиана возраста начала заболевания 9,0 лет против 6,0 лет у детей некоренных этнических групп), у них чаще выявлялись энтезит-ассоциированный артрит (51,2% против 18,3%), сакроилиит (23,8% против 2,0%) и HLA-B27 позитивности (46,3% против 14,6%).

Несмотря на сходные подходы к лечению с сопоставимой частотой применения метотрексата (91,6% против 91,8%) и биологической терапии (41,7% против 36,7%), у детей коренных этнических групп ремиссия на первом ГИБП достигалась реже (28,5% против 72,2%). По данным однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса принадлежность к коренным этническим группам была связана с более низкой интенсивностью достижения ремиссии на первом ГИБП (HR 0,36, 95% ДИ 0,18-0,71,  $p=0,004$ ). Вместе с тем этот результат следует интерпретировать с осторожностью, поскольку сравниваемые группы различались по структуре подтипов ЮИА и отдельные подгруппы были малочисленными.

У детей КМНС в структуре ювенильного идиопатического артрита преобладают HLA-B27-ассоциированные формы, прежде всего энтезит-ассоциированный вариант (62,5% случаев). Заболевание характеризуется поздним дебютом (чаще после 9 лет), тяжелым суставным синдромом с частым развитием сакроилиита и поражением крупных суставов нижних конечностей. Увеит не выявлен у всех 8 детей. Отмечается высокая частота HLA-B27 антигена (62,5%). У детей КМНС выявлена низкая эффективность и плохая переносимость стандартной терапии метотрексатом, что в 87,5% случаях привело к раннему или отсроченному назначению генно-инженерных биологических препаратов.

Ингибиторы ФНО $\alpha$  (этанерцепт) в составе комбинированной терапии демонстрируют высокую эффективность в достижении ремиссии у большинства пациентов.

### **3.3.4 Роль HLA-B27 антигена при ЮИА у детей коренных этнических групп Республики Саха (Якутия)**

HLA-B27 антиген является одним из наиболее значимых генетических маркеров, предрасполагающих к развитию спондилоартропатий. У детей носительство HLA-B27 ассоциировано с повышенным риском развития энтезит-ассоциированного артрита (ЭАА).

Нами проведен комплексный анализ влияния HLA-B27 на клинические проявления, лабораторные показатели и ответ на терапию у детей с ЮИА в Республике Саха (Якутия). В исследование включено 162 пациента коренных этнических групп с ЮИА, все дети разделены на две группы: HLA-B27 позитивные (n=71) и HLA-B27 негативные (n=91).

Анализ демографической структуры выявил существенные различия между группами (таблица 14). Среди HLA-B27 позитивных пациентов доля мальчиков была статистически значимо выше, чем в группе HLA-B27 негативных (59,2 и 39,6% соответственно,  $p=0,017$ ). Это согласуется с опубликованными данными о большей предрасположенности лиц мужского пола к HLA-B27-ассоциированным спондилоартропатиям.

В группе HLA-B27 позитивных детей доля лиц с отягощенной наследственностью по иммуновоспалительным заболеваниям была выше, чем в группе HLA-B27 негативных (40,8% и 19,8% соответственно,  $p=0,005$ ). При этом не выявлено различий в частоте артритов у ближайших родственников, что может указывать на то, что наследственная отягощенность при ЮИА может быть

связана не только с патологией суставов, но и с другими иммуноопосредованными заболеваниями.

Распределение по категориям ЮИА различалось ( $p < 0,010$ ). Энтезит-ассоциированный артрит наблюдался у 39,4% пациентов с положительным статусом HLA-B27 (среди HLA-B27 негативных у 4,4%). Это указывает на наличие ассоциации HLA-B27 с энтезит-ассоциированной формой ЮИА.

По данным исследования, олигоартрит был преобладающей формой среди HLA-B27-негативных пациентов (63,7%). Среди носителей HLA-B27 олигоартрит наблюдался у 36,6% пациентов. РФ-негативный полиартрит был распределен относительно равномерно в обеих группах, с небольшим преобладанием в группе без HLA-B27 (25,3% против 21,1%). Редкие формы артрита (системный, РФ-позитивный полиартрит и псориатический артрит) не показали статистически значимой связи с носительством HLA-B27 и встречались спорадически в обеих группах. При этом системный артрит и РФ-позитивный полиартрит зарегистрированы только среди пациентов, не имеющих антигена HLA-B27.

При анализе поражения суставов выявлены статистически значимые различия в частоте поражений тазобедренных суставов ( $p = 0,028$ ,  $p = 0,003$ ) и крестцово-подвздошных сочленений ( $p = 0,013$ ,  $p = 0,035$ ), которые чаще наблюдались у HLA-B27 позитивных детей. Сакроилиит, подтвержденный инструментально, диагностирован у 47,9% HLA-B27 позитивных детей (среди HLA-B27 негативных у 6,6%,  $p < 0,001$ ).

Различия наблюдались также в поражении суставов среднего и заднего отделов стоп. Частота артрита таранно-пяточного сустава, суставов плюсны и плюснефаланговых суставов в группе HLA-B27 позитивных детей была примерно в 2 раза выше, чем у HLA-B27-негативных пациентов ( $p < 0,001$ ). Энтезиты выявлены у 39,4% HLA-B27 позитивных пациентов и у 4,4% пациентов в группе HLA-B27 негативных ( $p < 0,001$ ).

Сравнительный анализ лабораторных данных показал, что HLA-B27 позитивные пациенты имели более высокую лабораторную активность. Уровень

СОЭ был статистически значимо выше в группе HLA-B27 позитивных (35 мм/ч против 28 мм/ч,  $p=0,027$ ), уровень СРБ также выше (18,8 мг/л против 13,2 мг/л), но различия не были статистически значимыми ( $p=0,360$ ). Частота позитивности по АНФ и РФ была низкой и сопоставимой между группами, что подтверждает серонегативный характер артрита у большинства пациентов, независимо от статуса по HLA-B27 антигену.

Таблица 14 – Сравнительная характеристика пациентов с ЮИА с учетом носительства HLA- B27 антигена, n (%)

Показатель	HLA-B27 позитивные (N=71)	HLA-B27 негативные (N=91)	p
1	2	3	4
Пол, мальчики	42 (59,2%)	36 (39,6%)	0,017
Отягощенная наследственность по иммуно-воспалительным заболеваниям	29 (40,8%)	18 (19,8%)	0,005
Артриты у ближайших родственников	1 (1,4%)	0 (0%)	0,438
Категории артритов, ILAR			
Системный артрит	0	2 (2,1)	0,010
Олигоартрит	26 (36,6)	58 (63,7)	
Полиартрит, РФ (-)	15 (21,1)	23 (25,3)	
Полиартрит, РФ (+)	0	1 (1,1)	
Энтезит-ассоциированный артрит	28 (39,4)	4 (4,3)	
Псориатический артрит	2 (2,8)	3 (3,2)	
Пораженные суставы, в том числе:			
Шейный отдел позвоночника	7 (9,8)	3 (3,2)	0,100
Височно-нижнечелюстной сустав, правый	2 (2,8)	2 (2,1)	1,0
Височно-нижнечелюстной сустав, лев	1 (1,4)	1 (1,1)	1,0
Поясничный отдел позвоночника	7 (9,8)	6 (6,5)	0,560
Грудино-ключичный сустав, правый	0	2 (2,1)	1,0
Грудино-ключичный сустав, левый	0	1 (1,1)	1,0
Плечевой сустав, правый	1 (1,4)	0	0,450
Плечевой сустав, левый	1 (1,4)	1 (1,1)	1,0
Локтевой сустав, правый	3 (4,2)	5 (5,4)	0,120

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4
Локтевой сустав, левый	1 (1,4)	6 (6,5)	0,100
Лучезапястный сустав, правый	6 (8,4)	9 (9,8)	0,750
Лучезапястный сустав, левый	9 (12,6)	12 (13)	0,923
Пястно-фаланговые суставы, правые	9 (12,6)	13 (14,2)	0,768
Пястно-фаланговые суставы, лев	9 (12,6)	13 (14,2)	0,768
Проксимальные МФС, правые	9 (12,6)	13 (14,2)	0,768
Проксимальные МФС, левый	10 (14,1)	15 (16,4)	0,676
Дистальные МФС, правые	10 (14,1)	14 (15,3)	0,813
Дистальные МФС, левый	10 (14,1)	12 (13,2)	0,877
Тазобедренный сустав, правый	20 (28,2)	12 (13,2)	0,028
Тазобедренный сустав, левый	25 (35,2)	13 (14,3)	0,003
Крестцово-подвздошные сочленения, правые	22 (31,0)	13 (14,3)	0,013
Крестцово-подвздошные сочленения, лев	21 (29,6)	14 (15,4)	0,035
Коленный сустав, правый	39 (54,9)	50 (54,9)	1,000
Коленный сустав, левый	35 (49,3)	48 (52,7)	0,752
Голеностопный сустав, правый	30 (42,2)	27 (29,6)	0,107
Голеностопный сустав, левый	28 (39,4)	32 (35,1)	0,600
Таранно-пяточный сустав, правый	29 (40,8)	15 (16,5)	0,001
Таранно-пяточный сустав, левые	28 (39,4)	13 (14,3)	<0,001
Суставы плюсны, правые	28 (39,4)	14 (15,4)	0,001
Суставы плюсны, левые	27 (38,0)	12 (13,2)	<0,001
Плюснефаланговые суставы, правые	28 (39,4)	13 (14,3)	<0,001
Плюснефаланговые суставы, левые	27 (38,0)	12 (13,2)	<0,001
Межфаланговые пальцев стоп, правые	17 (23,9)	15 (16,4)	0,280
Межфаланговые пальцев стоп, левый	17 (23,9)	14 (15,3)	0,200
Сакроилиит	34 (47,9)	6 (6,6)	<0,001
Энтезиты	28 (39,4)	4 (4,4)	<0,001
Увеиты	7 (9,8)	10 (10,9)	1,0
Псориаз	3 (4,2)	2 (2,1)	0,600
АНФ-позитивность	11 (15,4)	11 (12)	0,647
РФ-позитивность	0	1 (1,09)	1,0

Примечания: ILAR – международная лига противоревматических ассоциаций, АНФ – антинуклеарный фактор, МФС – межфаланговые суставы РФ – ревматоидный фактор.

При сравнении особенностей терапии у детей с ЮИА в зависимости от HLA-B27-статуса статистически значимых различий по частоте применения глюкокортикостероидов в различных формах, сульфасалазина и циклоспорина А не выявлено (таблица 15). Метотрексат являлся основным базисным препаратом в обеих группах. В то же время метотрексат статистически значимо чаще применялся у HLA-B27-позитивных пациентов, чем у HLA-B27-негативных (98,6% против 85,7% соответственно,  $p=0,004$ ). Частота отмены метотрексата была выше в HLA-B27-позитивной группе, однако различия не достигали уровня статистической значимости (21,4% против 11,5%,  $p=0,121$ ).

Выявлены различия во времени от дебюта заболевания до назначения первого ГИБП. HLA-B27 позитивные пациенты начинали биологическую терапию в среднем через 10 месяцев, в то время как HLA-B27 негативные – через 17 месяцев ( $p=0,040$ ). Это свидетельствует о более агрессивном и резистентном к стандартной терапии течении заболевания в группе HLA-B27 позитивных детей.

Среди пациентов, получавших первую линию генно-инженерной биологической терапии, в группе HLA-B27-позитивных детей статистически значимо чаще, чем у HLA-B27-негативных пациентов, назначался этанерцепт (77,8% против 50,0%,  $p=0,029$ ). Напротив, тоцилизумаб как препарат первой линии назначался только HLA-B27-негативным детям - в 12,5% случаев, тогда как в HLA-B27-позитивной группе он не применялся ( $p=0,039$ ). По частоте назначения адалимумаба, секукинумаба и абатацепта статистически значимых различий не выявлено.

Частота достижения ремиссии на первом ГИБП в группах была сопоставимой: 28,9% у HLA-B27-позитивных и 25,0% у HLA-B27-негативных детей ( $p=0,785$ ). Время до достижения ремиссии также статистически значимо не различалось (22 мес. против 19 мес.,  $p=0,650$ ). При этом увеит *de novo* на фоне терапии этанерцептом чаще регистрировался у HLA-B27-негативных пациентов - 25,0% против 2,9% ( $p=0,046$ ), однако этот результат требует осторожной интерпретации ввиду малого числа наблюдений.

Во второй линии ГИБП статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таким образом, по результатам исследования в группе HLA-B27 позитивных детей с ЮИА статистически значимо чаще, чем в группе HLA-B27 негативных детей, были мальчики ( $p=0,017$ ) и отягощенная наследственность по иммуновоспалительным заболеваниям ( $p=0,005$ ). Для HLA-B27 позитивных пациентов с ЮИА характерен специфический фенотип: энтезит-ассоциированный артрит, сакроилиит, а также более частое поражение аксиального скелета и суставов стопы. В лабораторных показателях в этой группе отмечались более высокие показатели СОЭ и IgA. В группе HLA-B27-позитивных детей метотрексат применялся чаще, чем в группе HLA-B27 негативных детей ( $p=0,004$ ). HLA-B27-позитивные пациенты с ЮИА статистически значимо раньше начинали терапию ГИБП ( $p=0,040$ ). Частота увеита de novo на этанерцепте была выше у HLA-B27-негативных пациентов ( $p=0,046$ ).

Таблица 15 – Особенности терапии детей с ЮИА с HLA-B27 позитивным и негативным статусом, n/ N (%)

Показатель		HLA-B27 позитивные	HLA-B27 негативные	p
1		2	3	4
Глюкокортикостероиды	Внутривенные	6/71 (8,5)	3/91 (3,3)	0,182
	Пероральные	2/71 (2,8)	1/91 (1,1)	0,582
	Внутрисуставные	6/71 (8,5)	12/91 (13,2)	0,452
Сульфасалазин		2/71 (2,8)	3/91 (3,3)	1,000
Метотрексат		70/71 (98,6)	78/91 (85,7)	0,004
Отмена метотрексата		15/70 (21,4)	9/78 (11,5)	0,121
Циклоспорин А		0/71 (0,0)	3/91 (3,3)	0,257
<b>Первая линия ГИБП</b>				
Этанерцепт		35/45 (77,8)	12/24 (50,0)	0,029
Адалимумаб		9/45 (20,0)	8/24 (33,3)	0,251
Тоцилизумаб		0/45 (0,0)	3/24 (12,5)	0,039
Секукинумаб		1/45 (2,2)	0/24 (0,0)	1,000
Абатацепт		0/45 (0,0)	1/24 (4,2)	0,348

## Продолжение таблицы 15

1	2	3	4
Время до назначения первого ГИБП, мес.	10	17	0,040
Ремиссия на первом ГИБП	13/45 (28,9)	6/24 (25,0)	0,785
Время до ремиссии на первом ГИБП, мес.	22	19	0,650
Увеит de-novo на этанерцепте	1/35 (2,9)	3/12 (25,0)	0,046
<b>Вторая линия ГИБП</b>			
Этанерцепт	1/6 (16,7)	0/5 (0,0)	1,000
Адалimumаб	2/6 (33,3)	2/5 (40,0)	1,000
Тоцилизумаб	0/6 (0,0)	1/5 (20,0)	0,455
Секукинумаб	2/6 (33,3)	0/5 (0,0)	0,455
Абатацепт	0/6 (0,0)	1/5 (20,0)	0,455
Упадацитиниб	1/6 (16,7)	1/5 (20,0)	1,000
Время до второго ГИБП, мес.	8	8	0,990
Ремиссия на втором ГИБП	3/6 (50,0)	2/5 (40,0)	1,000
Время до ремиссии на втором ГИБП, мес.	6	9	0,270

Примечания: НПВС – нестероидный противовоспалительный препарат; ГИБП – генно-инженерный биологический препарат; для общих терапевтических показателей проценты рассчитаны от числа HLA-B27-позитивных (n = 71) и HLA-B27-негативных (n = 91) пациентов; для строк «Отмена метотрексата» проценты рассчитаны от числа пациентов, получавших метотрексат (70 и 78 соответственно); для строк первой линии ГИБП проценты рассчитаны от числа пациентов, получавших первую линию ГИБП (45 и 24 соответственно); для строки «Увеит de novo на этанерцепте» — от числа пациентов, получавших этанерцепт (35 и 12 соответственно); для строк второй линии ГИБП проценты рассчитаны от числа пациентов, получавших вторую линию ГИБП (6 и 5 соответственно).

### Заключение

У детей коренных этнических групп Республики Саха (Якутия) с ЮИА носительство антигена HLA-B27 ассоциировано с формированием более тяжелого клинического фенотипа, характеризующегося поражением аксиального скелета, энтезитами и артритом суставов нижних конечностей.

Полученные данные подчеркивают значение рутинного определения HLA-B27 для ранней стратификации риска и более тщательного клинического наблюдения таких пациентов.

### **3.4 Ювенильный идиопатический артрит, ассоциированный с увеитом у детей Республики Саха (Якутия)**

На IV этапе из 225 детей увеит выявлен у 23 (10,2%): у детей коренных этнических групп - у 18 (10,7%), у детей некоренных этнических групп - у 4 из 49 (8,2%), и один случай у ребенка узбекской национальности.

Показатель распространенности увеита у детей Республики Саха (Якутия) составил 8,6 на 100 000 детского населения, при распределении по этническим группам у детей коренных этнических групп – 11,8 на 100 000 детского населения, у детей некоренных этнических групп – 5,6 соответственно.

15 детей из 23 (65,2%) проживали в городах Республики Саха (Якутия), 8 в районах (34,8%).

Частота встречаемости увеита при подтипах ЮИА:

- при олигоартрите у 10 из 76 (13,2%),
- при полиартрите у 4 из 33 (12,1%),
- при ЭАА у 9 из 99 (9,1%).

Структура подтипов ЮИА у детей с увеитами:

- олигоартрит 10 из 23 (43,5%),
- ЭАА 9 из 23 (39,4%),
- полиартрит 4 из 23 (17,4%).

Медианное значение возраста начала ЮИА составило 8 лет, при интерквартильном размахе от 4 до 12 лет, а медиана возраста развития увеита - 10 лет при размахе от 6 до 13 лет. Медианный возраст развития увеита у мальчиков – 11,5 лет, у девочек – 10 лет. У 3 детей ЮИА и увеит дебютировали одновременно, у 3 детей увеит появился ранее суставного синдрома и у 17 детей в дебюте был суставной синдром с более поздним развитием увеита. Медиана возраста начала артрита и увеита у детей позитивных по HLA-B27 антигену составила 12 лет.

При ЭАА медианные значения возраста начала артрита (12,0 лет) и возраста начала увеита (12,0 лет) были наибольшими.

При полиартрите медиана возраста развития артрита составила 9,5 лет, увеита – 11,5 лет. При олигоартрите медианный возраст развития артрита – 4,5 лет, увеита – 6,0 лет (рисунок 9).

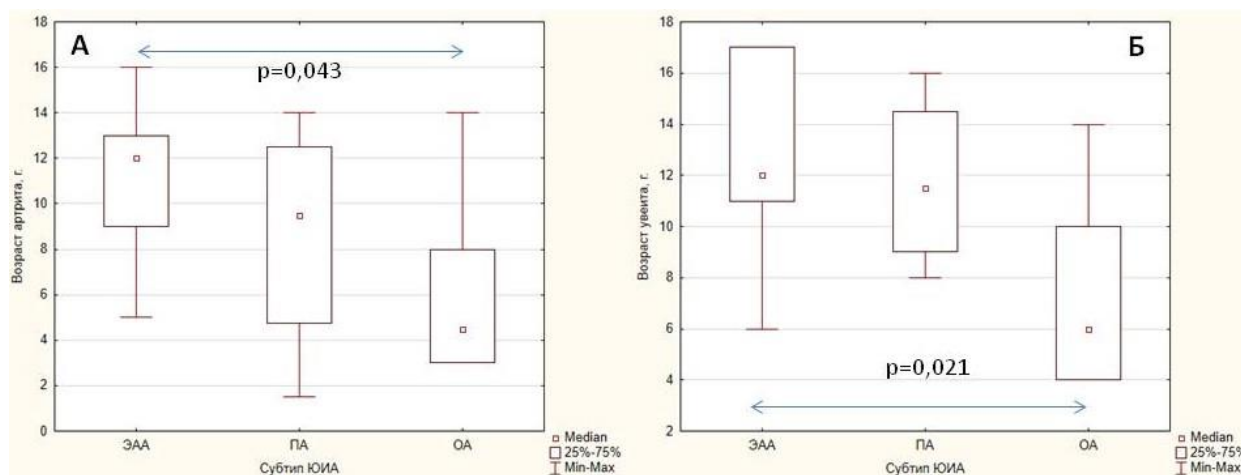


Рисунок 9 – Возраст начала артрита (А) и увеита (Б) у детей в зависимости от подтипа ЮИА

Данные 23 детей с увеитами в структуре ЮИА представлены в таблице 16.

Клинические проявления увеита следующие:

- Манифестный увеит, в виде синдрома «красного глаза» выявлен у 5 из 23 (21,7%), все дети якуты, 4 мальчика, 1 девочка, в 80% (4 пациента из 5) случаях выявлен у детей с ЭАА и был ассоциирован с HLA-B27 антигеном, 1 случай у ребенка с олигоартритом.

- Хронический увеит у 18 из 23.

Типы увеитов:

- передний увеит – у 15 из 23 (65,2%),
- панувеит – у 2 из 23 (8,7%), 1 ребенок с полиартикулярным и 1 ребенок с олигоартикулярным подтипом ЮИА,
- двусторонний увеит у 13 из 23 (56,5%).

Хронический малосимптомный увеит развился на фоне:

- олигоартрита у 9 из 18 пациентов (50%),
- ЭАА у 5 из 18 (27,8%),
- полиартрита у 4 из 18 (22,2%).

Увеит de novo развился у 4 детей и составил 17,4%.

Параклиническая активность у детей с увеитами и без увеитов отличалась. Положительный АНФ несколько чаще наблюдался у детей без увеита (у 28 из 41 - 68,3%), чем у детей с увеитом (у 7 из 23 - 30,4%), но различия не достигали уровня статистически значимых ( $p=0,459$ ). Не выявлено различий по остальным параметрам воспаления между детьми с увеитами и без увеитов.

Частота носительства антигена HLA-B27 у детей с увеитом (9/23, 39,1%) и без увеита (79/198, 39,9%) была сопоставимой.

У детей с псориазом и псориатическим артритом случаев увеита не зарегистрировано. Не установлено связи между наличием увеита и поражением определенных групп суставов.

Осложненное катарактой течение увеита выявлено у 6 из 23 детей (2 случая панuveита, 4 переднего увеита), осложненное отслойкой сетчатки течение увеита - у 1 ребенка, и у 1 ребенка - дистрофия сетчатки. Среди детей с осложненным течением увеита преобладали дети некоренных этнических групп. Катаракта развилась у детей с олигоартритом не ассоциированным с HLA-B27 антигеном, пятеро детей прооперированы по поводу катаракты.

Таблица 16 – Характеристики пациентов с ЮИА, ассоциированным с увеитом

№, п/п	Возраст дебюта,	Возраст увеита, Г.	Пол	Национальность	АНФ	HLA-B27	Тип ЮИА, IAR	Манифестный	Тип увеита	Последовательность терапии	Отмена метотрексата	Текущая терапия	Осложнения	Ремиссия артрит	Ремиссия увеит	Увеит de novo
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1	7	11	М	Я	НД	+	ЭАА	О	НД	МТТ>ГКС+МТТ> МТТ	-	МТТ	-	+	+	-
2	3	4	Ж	Р	НД	-	ОА	Х	ПАН	МТТ>ЦсА>ГКС+ЦсА>ЦсА	+(НЯ)	ЦсА	АФ, ОС	+	+	-
3	3	5	Ж	У	НД	-	ОА	Х	НД	МТТ>МТТ+ЦсА+ГКС> МТТ+ЦсА	-	МТТ+ЦсА	-	+	+	-
4	12	13	М	Я	+	+	ЭАА	О	П	МТТ>ГКС+МТТ+АДА> МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	-	+	+	-
5	8	10	Ж	Р	-	-	ОА	Х	П	МТТ>ГКС+МТТ> МТТ	-	МТТ	-	+	+	-
6	9	12	М	Я	+	+	ЭАА	Х	П	МТТ>МТТ+ГКС+АДА> МТТ+АДА>АДА	+(РЕМ)	АДА	-	-	+	-
7	8	8	Ж	Я	+	-	ПА	Х	П	МТТ>МТТ+ЦсА>ГКС+МТТ+ЦсА>ЦсА>АДА	+(НЯ)	АДА	-	-	+	-
8	4	4	Ж	Р	НД	-	ОА	Х	П	МТТ>ГКС+МТТ> МТТ	-	МТТ	АФ,КАТ	+	+	-
9	16	17	М	Я	-	+	ЭАА	О	П	МТТ>ГКС+МТТ> МТТ	-	МТТ	-	-	+	-
10	5	6	М	Р	-	+	ЭАА	Х	НД	МТТ>МТТ+ГКС>МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	КАТ,АФ	+	+	-
11	5	6	М	Я	+	-	ОА	Х	П	МТТ>ГКС+АДА>АБА>ЦсА+ТОЦ>ЦсА+ТОФ	+(НЯ)	ЦсА+ТОФ	ДР	-	+	-
12	11	13	Ж	Я	НД	-	ПА	Х	НД	МТТ>МТТ+ЦсА>ГКС+МТТ+ЦсА>МТТ+АДА	-	МТТ+АДА	-	+	+	-

Продолжение таблицы 16																
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
13	9	9	М	Я	-	-	ОА	Х	П	ГКС+МТТ> МТТ+АДА	-	МТТ+АД А	АртФ, КАТ, ДР	+	+	-
14	10	10	М	Я	+	+	ЭАА	О	П	МТТ>МТТ+ГКС>МТТ+АДА	-	МТТ+АД А	-	-	+	-
15	14	16	Ж	Я	+	-	ПА	Х	ПАН	МТТ>МТТ+ГКС>МТТ+АДА	-	МТТ+АД А	КАТ	-	-	-
16	16	17	М	Я	-	+	ЭАА	Х	П	МТТ>МТТ+ГКС>МТТ+АДА	-	МТТ+АД А	-	+	+	-
17	14	14	Ж	Я	-	-	ОА	Х	П	ГКС> ГКС+ММФ>ММФ+АДА	-	ММФ+А ДА	КАТ,Р Ш, АртФ	+	-	-
18	4	4	Ж	Я	+	-	ОА	О	П	МТТ>МТТ+ГКС>МТТ+АДА	-	МТТ+АД А	-	-	-	-
19	13	12	Ж	Я	-	+	ЭАА	Х	П	ГКС> МТТ	-	МТТ	-	+	+	-
20	1, 5	10	Ж	Я	НД	-	ПА	Х	НД	МТТ>МТТ+ЦсА>ЭТА> ГКС+АДА>АДА	+(НЭ)	АДА	-	+	+	+
21	7	12	М	Я	-	-	ОА	Х	П	МТТ>МТТ+ЭТА>ГКС+МТТ+АДА>МТ Т+АДА	-	МТТ+АД А	-	+	+	+
22	12	17	М	Я	-	+	ЭАА	Х	НД	МТТ>МТТ+ЭТА> ГКС+ МТТ+ЭТА>МТТ+ЭТА	-	МТТ+ЭТ А	-	-	+	+
23	3	6	М	Я	-	-	ОА	Х	П	МТТ>МТТ+ЭТА> ГКС+МТТ+АДА>МТТ+АДА>АДА	+(РЕ М)	АДА	-	+	+	+

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

Дети с увеитами, ассоциированными с ЮИА получали следующую терапию:

- 22 ребенка получали базисную терапию метотрексатом (95,6%).
- Циклоспорин добавлен к терапии метотрексатом у 5 детей: у 3 в связи с активностью суставного синдрома, у 2 в связи с развитием увеита на фоне артрита.
- У 1 ребенка метотрексат заменен на циклоспорин в связи с развитием непереносимости метотрексата.
- 1 ребенок получает комбинацию метотрексата с тофацитинибом.
- 1 ребенок получает мофетила микофенолат.

В динамике 5 детей имели однократный эпизод увеита и стабильно получали базисную терапию метотрексатом, а эпизод увеита был купирован местными ГКС. Рецидивов увеита у этих детей не было выявлено.

ГИБП получали 16 детей с ЮИА, ассоциированным с увеитом:

- 6 – получали ГИБП из-за тяжести течения артрита и рецидивирующего увеита, из них 3 увеит de novo.
- 8 – рецидивирующий и тяжелый увеит.
- 2 – непереносимость метотрексата и тяжелое течение артрита.

Структура полученных ГИБП у детей с ЮИА, ассоциированным с увеитом:

- Адалимумаб - 14 детей (87,5%), из них 9 детей (56,2%) на комбинированной терапии - метотрексат и адалимумаб, 1 ребенок на комбинированной терапии – мофетила микофенолат и адалимумаб, монотерапия - 4 детей (25%).
- Этанерцепт – 1 ребенок получает комбинированную терапию метотрексат и этанерцепт.
- Тофацитиниб – 1 ребенок получает комбинированную терапию циклоспорин и тофацитиниб.

Ремиссия увеита на фоне получения адалимумаба достигнута у 12 из 14 детей через 2 недели от начала терапии, эффект от терапии возникал через 2-8 недель.

На фоне ГИБП у 13 (81,3%) наступила ремиссия увеита, а 3 детей наблюдаются с вялотекущим увеитом с низкой активностью, полной ремиссии не достигнуто. Меж тем у 9 (56,3%) купирован суставной синдром, у 7 детей добились низкой клинико-лабораторной активности суставного синдрома.

Ремиссия чаще достигнута у всех мальчиков и у 72% девочек, при неосложненном течении увеита (93,8%), чаще с ремиссией суставного синдрома (70%), особенно среди пациентов с ЭАА (40%) и олигоартритом (40%). Ремиссия при манифестном увеите – 80%, при хроническом увеите – 88,9%. У детей с передним увеитом - 86,7%, у пациентов с панувеитом - 50,0%.

По нашим данным на фоне терапии этанерцептом у 4 детей якутов развился увеит de novo - хронический неосложненный неманифестный передний увеит (2,4% от всех детей якутов с ЮИА). Медиана возраста развития артрита у этих детей составила 5 лет (9 лет у детей с ЮИА, ассоциированным с увеитом), возраста начала увеита – 11 лет (10 лет у детей с ЮИА, ассоциированным с увеитом).

Подтипы ЮИА у детей с увеитом de novo:

- 1 ребенок с ЭАА,
- 1 ребенок с полиартритом,
- 2 детей с олигоартритом.

Параклинически все 4 ребенка серонегативные по АНФ, связи с носительством антигена HLA-B27 не выявлено ( $p=0,601$ ).

На фоне терапии ремиссия достигнута у всех детей с увеитом de novo.

### **Клинические примеры увеита de novo**

Пациент 1. Девочка якутка, HLA-B27 позитивный - ранее начало ЮИА в 1,5 года, дебют увеита в 8,5 лет. Стартовая базисная терапия – метотрексат. Непереносимость метотрексата. Назначена 2 линия базисной терапии –

циклоsporин. Через 6 лет переведен на ГИБП этанерцепт. Через 2 года терапии этанерцептом – дебют увеита de novo. Переключен на адалимумаб в комбинации с метотрексатом с достижением клинико-лабораторной ремиссии.

Пациент 2. Мальчик якут, HLA-B27 негативный, АНФ отрицательный – начало ЮИА в 7 лет. Первая линия базисной терапии – метотрексат. В связи с рецидивирующим суставным синдромом и лабораторной активностью через 2 года к терапии добавлен ГИБП – этанерцепт. Через 3 года на фоне терапии – в 12 лет дебют увеита de novo. Переключение ГИБП на адалимумаб с достижением клинико-лабораторной ремиссии.

3 пациент. Мальчик якут, HLA-B27 позитивный, АНФ отрицательный. Дебют ЮИА в 12 лет. Иницирована первая линия терапии – метотрексат. Через 1 месяц из-за высокой активности суставного синдрома к терапии добавлен ГИБП – этанерцепт. Дебют увеита de novo в 17 лет, купировали топическими ГКС. Ремиссия по увеиту и низкая активность по артриту.

4 пациент. Мальчик якут, HLA-B27 негативный, АНФ отрицательный – начало ЮИА в 3 года, 2 года базисная терапия метотрексат. Через 2 года - в связи с активностью суставного синдрома – переведен на этанерцепт. Через 2 года дебют увеита de novo. Переведен на адалимумаб с достижением клинико-лабораторной ремиссии.

### **Заключение**

Анализ увеита как одного из самых тяжелых внесуставных проявлений ЮИА показал, что среди 225 детей, увеит развился у 23 (у 10,2%). Показатель распространенности увеита в структуре ЮИА у детей Республики Саха (Якутия) составил 8,6 на 100 000 детского населения.

У детей коренных этнических групп увеит выявлялся несколько чаще, чем у детей некоренных этнических групп (10,7% против 8,2%), а показатель распространенности составил 11,8 и 5,6 на 100 000 детского населения соответственно.

Медиана возраста развития увеита составила 10 лет, причем в 76% случаях он развился на фоне суставного синдрома, а в 13% случаев дебют ЮИА начинался с увеита с последующим поражением суставов.

В 65,2% случаев был описан передний увеит, панувеит у 8,7%. В 21,7% случаев наблюдался синдром «красного глаза», в основном у детей с энтезит-ассоциированным артритом с HLA-B27 позитивным статусом. Наиболее частым осложнением увеита была катаракта, развившаяся у 30,4%.

По данным настоящего исследования, наилучший клинический эффект при ЮИА, ассоциированном с увеитом, показал адалимумаб. Ремиссия увеита была достигнута у 12 из 14 детей, получавших этот препарат.

Увеит *de novo* был описан у 4 детей якутской национальности на фоне терапии этанерцептом. Во всех случаях после смены ГИБП на адалимумаб или его применения в сочетании с метотрексатом был достигнут контроль воспаления.

При сравнении течения увеитов у детей на фоне ЮИА выявлено, что у HLA-B27 позитивных детей увеит развивался в более старшем возрасте (12 лет, HLA-B27 негативных -8,5 лет). Показатели ремиссии по увеиту и суставному синдрому выше у мальчиков (100%), чем у девочек (72,2%) [9].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведен анализ первичной и общей заболеваемости юношеским артритом в Республике Саха (Якутия). В динамике с 2015 по 2024гг. выявлен рост первичной и общей заболеваемости юношеским артритом в Республике Саха (Якутия). В литературе за последние годы описана такая же тенденция к повышению как первичной, так и общей заболеваемости юношеским артритом в ряде регионов Российской Федерации и в мире [2; 27; 22; 92; 93].

По данным официальной статистики показатели первичной и общей заболеваемости юношеским артритом в Республике Саха (Якутия) в 2 и более раз выше, чем общероссийские показатели. Так, по официальным данным в РФ в 2023г. общая заболеваемость юношеским артритом составила 100,3 на 100 000 детского населения, а первичная заболеваемость составила 21,2 на 100 000 детского населения [22].

Более высокие показатели в Республике Саха (Якутия) по сравнению с общероссийскими значениями, вероятно, отражают как реальную нагрузку заболевания, так и особенности организации специализированной помощи, при которой основная часть детей с ревматологической патологией концентрируется в одном республиканском центре.

Ряд авторов обсуждают возможную связь роста заболеваемости и распространенности аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний с перенесенной новой коронавирусной инфекцией [39]. В литературе также отмечено, что снижение выявляемости таких заболеваний в 2020г. могло быть связано с ограничительными мерами и снижением обращаемости населения, тогда как повышение заболеваемости с 2021 года рассматривается в связи как с перенесенной коронавирусной инфекцией, так и с восстановлением обращаемости [91; 22].

По результатам нашего анализа, первичная заболеваемость ЮИА у детей из сельской местности была выше, чем у детей, проживающих в городах. Сходная тенденция ранее описана исследователями Республики Башкортостан [14]. В то же время в Республике Саха (Якутия) значительную долю пациентов составляют дети коренных этнических групп, проживающие в городах. По данным настоящего исследования, у детей коренных этнических групп ЮИА выявлялся примерно в 1,6 раза чаще, чем у детей некоренных этнических групп. Это позволяет обсуждать вклад этнических особенностей популяции в формирование структуры ревматической патологии в регионе. По данным литературы, в азиатских популяциях ревматические заболевания встречаются чаще, чем в европейских, что может быть связано с различиями иммуногенетического профиля [113]. Косвенно эту особенность подтверждают и данные по другим ревматическим заболеваниям в Республике Саха (Якутия), в частности по системной красной волчанке [9]. Так, по сведениям главного внештатного детского ревматолога ДВФО В.М. Аргуновой показатель распространенности системной красной волчанкой в РС (Я) намного выше, чем в регионах Дальневосточного федерального округа. Показатель распространенности системной красной волчанки в Республике Саха (Якутия) в 20 раз выше, чем в Хабаровском крае и в 6 раз выше, чем в Приморском крае [9].

Среди обследованной группы (225 детей) преобладали девочки, а возраст дебюта заболевания и распределение подтипов ЮИА были связаны с этнической принадлежностью детей. В качестве возможных провоцирующих факторов ЮИА у детей Республики Саха (Якутия) отмечались респираторные и кишечные инфекции, травмы. В литературе описана высокая частота развития энтезит-ассоциированного артрита у детей, носителей HLA-B27 антигена, после перенесенного энтероколита [53].

При анализе подтипов ЮИА выявлено, что в детской популяции Республики Саха (Якутия) фенотипически наиболее частым подтипом ЮИА был энтезит-ассоциированный подтип, который в общей группе составил 44% из всех

случаев артрита. Ранее, в работах Фефеловой В.В. (2010) описана высокая частота носительства антигена HLA-B27 при популяционных исследованиях якутов среди здоровых лиц (частота носительства данного антигена 25%) и лиц со спондилоартритами, что характерно для азиатских популяций [29]. Также, есть работы зарубежных авторов, подтверждающих высокую частоту носительства данного антигена и связь его с высокой распространенностью хронических артритов у лиц азиатского происхождения [108; 81; 66]. По нашим данным, распространенность энтезит-ассоциированного артрита у детей коренных этнических групп была выше примерно в 4,4 раза, чем у детей некоренных этнических групп Республики Саха (Якутия). У детей некоренных этнических групп в Республике Саха преобладал олигоартрит, что характерно для европейского населения [92]. Тем самым выявленные различия касаются не только частоты заболевания, но и его клинического фенотипа.

Для сравнения, в Центральном федеральном округе РФ выявлено, что в структуре ЮИА преобладает олигоартрит – у 40,0%, на втором месте полиартрит, серонегативный по РФ – у 33,0% [5]. В Удмуртской Республике наиболее распространенной формой ЮИА является олигоартритический вариант (63%).

В структуре подтипов ЮИА достаточно низкая доля детей с олигоартритами, полиартритами, системным артритом и псориатическим артритом. Хотя по данным популяционных исследований в Европейских странах, у детей европейского происхождения наиболее частым подтипом ЮИА является олигоартрит, частота которого в разных популяциях достигает до 50% от общего числа, на долю полиартритов приходится 20-30%. На долю системного артрита приходится 10-15%, и 5-10% от общего числа детей с ЮИА приходится на псориатический и энтезит-ассоциированный артриты [92]. Результаты популяционных исследований в странах Африки и Ближнего Востока сопоставимы с данными европейских стран [67]. По данным литературы, наиболее высокая доля лиц, страдающих энтезит-ассоциированным артритом описана в Турции. Так, в Западной Анталье и Стамбуле частота данного подтипа

составляет 32% [99; 131], в более ранних исследованиях турецких ревматологов частота данного подтипа составляет 10-20% [140; 147; 72]. Среди стран Ближнего Востока и Африки самый высокий показатель распространенности ЮИА зарегистрирован в Турции (64 на 100 000 детского населения) [119]. В Индии, Пакистане, Сингапуре энтезит-ассоциированный артрит также описан как самый наиболее часто встречающийся подтип ЮИА [57; 118; 100].

Также выявлено, что в Индии, Мексике и Канаде отмечено большее число случаев энтезит-ассоциированного артрита [135]. В исследовании многоэтнической канадской группы было выявлено, что энтезит-ассоциированный артрит встречается чаще среди лиц азиатского происхождения [68].

Якуты (саха), по данным этногенетических исследований, имеют общие черты происхождения с рядом тюркоязычных и северных популяций. Эти данные приведены в работах Федоровой С.А. (2011) и Максимовой Н.Р. (2010).

Результаты популяционных исследований в Японии выявили, что у японцев наиболее частым вариантом ЮИА является системный артрит [133; 135; 78].

Клинико-эпидемиологическая характеристика ЮИА в Сингапуре сопоставима с нашими данными. Так, выявлены следующие характеристики ЮИА: в структуре подтипов ЮИА наиболее частым подтипом является энтезит-ассоциированный артрит, на его долю приходится 32,8%, доля мальчиков - 60,6%, частота носительства антигена HLA-B27 среди пациентов с энтезит-ассоциированным артритом достигает 79,8%, низкая частота развития увеита (2,8%) [100].

По данным исследований в Индии частота носительства антигена HLA-B27 у пациентов с энтезит-ассоциированным артритом, связанным с сакроилиитом, составила 87%. Показано, что антиген HLA-B27 был выявлен у детей с псориатическим артритом (66% у HLA-B27 позитивных детей), недифференцированным артритом (40%), RF-негативным полиартритом (26%),

(RF)-позитивным полиартритом (16%), олигоартритом (10,3%). Отмечено, что все дети с системным вариантом ЮИА были HLA-B27 негативными [84].

В исследованиях, проведенных в Великобритании, отмечена вариабельность распространенности ЮИА в разных этнических группах: у детей азиатского происхождения - 42,1 на 100 000 детского населения, у темнокожих детей - 46,3, у детей белой расы - 71,1. Наименьший показатель распространенности ЮИА выявлен у детей от смешанных браков (29,4 на 100 000 детского населения) [123].

Высокая распространенность ЮИА у детей коренных этнических групп (якуты и КМНС) сопоставима с ранее полученными данными по Республике Башкортостан [14]. Распространенность ЮИА в Республике Саха (Якутия) выше, чем у индейцев Аляски (85,4 против 79 на 100 000 детского населения) и во многих азиатских странах мира. Самый высокий показатель распространенности описан в Германии (133-168 на 100 000 детского населения) [92; 102].

По нашим данным, выявлено, что и мальчики, и девочки коренных этнических групп (якуты и КМНС) одинаково часто болеют ЮИА, что согласуется с результатами эпидемиологических исследований, проведенных на Аляске [102].

По результатам популяционных исследований в Азии выявлена низкая частота псориаза, ассоциированного со спондилоартритом (6-8%), и по нашим данным псориаз, ассоциированный со спондилоартритом, составил 3,5% [115].

Работ по изучению распространенности ЮИА у детей в городах северных и арктических регионов мира, имеющих экстремальные условия жизни и постоянную экспозицию холодом, к сожалению, практически нет. Настоящее исследование относится к числу первых работ, в которых представлено описание характеристик ЮИА в популяции Республики Саха (Якутия). Это придает настоящему исследованию дополнительное значение, поскольку полученные данные характеризуют не только региональную частоту ЮИА, но и особенности его структуры в популяции, проживающей в экстремальных климатогеографических условиях.

Изучение клинических характеристик ЮИА у детей Республики Саха (Якутия) показало, что у детей коренных этнических групп заболевание чаще протекало с более выраженной клинической и параклинической активностью. В части наблюдений стартовая базисная терапия метотрексатом была недостаточно эффективной, а у 15,7% пациентов отмечалась его непереносимость в виде повышения уровня трансаминаз в первые недели лечения. В доступной литературе подобные особенности у детей коренных этнических групп подробно не описаны. Это требует дальнейшего изучения. В качестве одной из возможных гипотез могут рассматриваться межпопуляционные различия систем метаболизма лекарственных веществ [112].

По результатам исследования, низкая эффективность стартовой базисной терапии и ее непереносимость у части пациентов сопровождались более частым переходом к генно-инженерной биологической терапии: показания к назначению ГИБП имели 40,4% детей. Вероятно, этому способствовала и высокая доля энтезит-ассоциированного артрита в структуре подтипов ЮИА у детей коренных этнических групп.

По литературным данным, есть сведения о частоте использования генно-инженерных биологических препаратов в мире. Наиболее активно их назначают в Северной Европе (46,0%), Северной Америке (38,6%), Южной Европе (34%), Латинской Америке (32,4%) и Западной Европе (30,5%). Самая низкая частота назначения генно-инженерных биологических препаратов описана в странах Восточной Европы (25,1%), Африки и Ближнего Востока (24,4%) и Юго-Восточной Азии (21,1%) [115]. По результатам клинических исследований популяции Тайваня выявлено, что ЮИА имеет более агрессивное течение и неблагоприятные исходы даже при терапии ГИБП, особенно подтипы, ассоциированные с HLA-B27 [66; 153].

По результатам нашего исследования выявлена четкая зависимость частоты назначения ГИБП от подтипа ЮИА. При системном артрите частота назначения ГИБП достигает 100%, при псориатическом артрите - 57,1%, при энтезит-

ассоциированном артрите - 49,5%, при полиартритах - 39,4%, при олигоартритах – 22,4% ( $p < 0,001$ ). Достижение ремиссии при ЮИА напрямую зависит от подтипа и нами выявлено, что наиболее часто ремиссию достигли дети с системным артритом (85,7%), затем с полиартритом (50%), энтезит-ассоциированным артритом (30%), олигоартритом (30%), псориатическим артритом (30%) ( $p = 0,097$ ). Время от дебюта ЮИА до инициации ГИБП распределилось следующим образом: наиболее быстрое назначение у детей с системным артритом (до 2,5 мес.), затем у детей с энтезит-ассоциированным артритом (в среднем 5,0 мес.), полиартритом (10,0 мес.), олигоартритом (12 мес.), псориатическим артритом (15,0 мес.) ( $p = 0,047$ ). Эти данные показывают, что терапевтические подходы в исследуемой группе определялись прежде всего клиническим подтипом заболевания. При этом различия в частоте достижения ремиссии между группами следует интерпретировать с осторожностью, поскольку они могли зависеть не только от этнической принадлежности, но и от различий в структуре подтипов ЮИА и профиле первого биологического препарата.

По данным литературы, частота увеитов в структуре ЮИА весьма гетерогенна и варьирует в широких пределах, так в Северной Европе достигает 19,1%, в Южной Европе – 18,8%, в Западной Европе и Северной Америке – 11,3%, Восточной Европе – 6,4%, Латинской Америке – 6,4%, Африке и Ближнем Востоке – 5%, Юго-Восточной Азии – 5% [115]. По нашим данным, частота увеитов, ассоциированных с ЮИА составила в общей группе 10,2%, у детей коренных этнических групп – 10,7%, у детей некоренных этнических групп – 8,2%.

Медиана возраста начала увеита на фоне ЮИА в настоящем исследовании составила 10,0 лет, при диапазоне от 6 до 13 лет, что сопоставимо с литературными данными [54; 73; 151]. По результатам нашего исследования, наиболее часто увеит ассоциирован с олигоартикулярным вариантом ЮИА или энтезит-ассоциированным вариантом, в литературе описано сочетание увеита с другими подтипами. Так, описана высокая частота увеитов в структуре ЮИА при

псориатическом артрите и недифференцированных подтипах ЮИА, однако в нашей выборке такие варианты не наблюдались [137; 51; 77].

При ЮИА, ассоциированных с увеитом, описана эффективность базисной терапии (метотрексат) и ГИБП. По данным систематического обзора ремиссия достигалась примерно в 73% случаев [62]. В настоящем исследовании монотерапию метотрексатом получали 22,7% детей с ЮИА, ассоциированным с увеитом. Остальные пациенты получали сочетанную терапию с ГИБП либо были переключены на ГИБП в связи с активностью суставного процесса и рецидивами увеита.

В нашей выборке наиболее выраженный клинический эффект отмечен при применении адалимумаба: стабильная клиничко-лабораторная ремиссия была достигнута у 87,5% детей с увеитом в структуре ЮИА. Полученные данные также подтверждают эффективность комбинации адалимумаба с метотрексатом. В литературе результативность такой схемы подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях [61; 40; 120; 7].

По данным литературы, этанерцепт не рассматривается как препарат выбора у детей с ЮИА, ассоциированным с увеитом [74; 128; 94; 60]. Более эффективным считается адалимумаб [61]. В нашем исследовании у 1 девочки и 3 мальчиков якутов (17,4%) описано развитие увеита *de novo* на фоне терапии этанерцептом. Установить роль самого препарата в развитии увеита по данным настоящей работы не представляется возможным, что согласуется с мнением других исследователей [103]. Среди детей якутов частота увеита *de novo* составила 22,2%, что выше ранее опубликованных популяционных данных, где этот показатель составляет 6,7% [116].

Среди пациентов описан 1 ребенок, получавший комбинированную терапию циклоспорина с тофацитинибом (ингибитор янус-киназ) с хорошим эффектом и достижением клиничко-лабораторной ремиссии. В литературе есть единичные статьи, в которых описано использование ингибиторов янус-киназ в лечении пациентов с увеитами [46].

Наиболее частые осложнения увеитов - катаракта, глаукома, передние и задние синехии, требующие хирургического лечения. По литературным данным, около 29% пациентов нуждаются в лечении осложненного увеита [111]. Среди наших пациентов частота хирургического лечения составила 21%, что сопоставимо с литературными данными.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать ограничения настоящего исследования. Работа выполнена ретроспективно и в рамках одного региона. Регистр формировался на базе кардиоревматологического отделения и консультативной поликлиники Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1-Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева». Отдельные подгруппы были малочисленными, особенно при анализе по категориям ЮИА и по отдельным вариантам терапии. Кроме того, различия между сравниваемыми группами могли частично определяться неоднородностью структуры подтипов заболевания. Это требует осторожности при обобщении отдельных выводов.

Изучение характеристик ЮИА в Республике Саха (Якутия) выявило существенные эпидемиологические, клинические и лабораторные особенности, связанные с этнической гетерогенностью населения и носительством антигена HLA- B27.

По данным республиканского регистра (за 2016-2023гг.), у детей коренных этнических групп Республики Саха (Якутия) распространенность ЮИА выше, чем у детей некоренных этнических групп. Наиболее частым вариантом ЮИА являлся энтезит-ассоциированный артрит. Увеит является клинически значимым внесуставным проявлением ЮИА, ассоциированным с риском тяжелых офтальмологических осложнений. В исследуемой выборке большинство случаев увеита зарегистрировано у детей коренных этнических групп, преимущественно у якутов. Все случаи увеита *de novo* зафиксированы у детей якутов, большая часть из которых была представлена мальчиками. Полученные данные указывают на клиническую значимость раннего офтальмологического мониторинга у детей с ЮИА, особенно при наличии факторов неблагоприятного течения основного заболевания. Непереносимость метотрексата и его недостаточная эффективность

при тяжелом течении ЮИА стали основанием для раннего назначения ГИБП и доля детей, находящихся на ГИБП, в динамике увеличилась.

В целом результаты исследования показывают, что ЮИА у детей Республики Саха (Якутия) характеризуется своеобразной структурой клинических форм, выраженными различиями между этническими группами и существенной ролью HLA-B27 в формировании более тяжелого фенотипа заболевания. Наряду с этим на течение и исходы ЮИА в регионе, вероятно, влияют организационные условия оказания специализированной медицинской помощи. Полученные данные обосновывают необходимость более ранней стратификации пациентов по риску неблагоприятного течения, учета подтипа ЮИА и HLA-B27-статуса, а также регулярного офтальмологического наблюдения и совершенствования специализированной медицинской помощи детям.

Изучение этнических особенностей аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний в этнически гетерогенных популяциях Республики Саха (Якутия) имеет важное значение для разработки стратегий профилактики и протоколов ранней диагностики, а также для оказания специализированной медицинской помощи по профилю «Ревматология». Индивидуальный подход к ведению пациентов с учетом выявленных этнических особенностей ЮИА является обязательным условием для оптимизации результатов лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Первичная заболеваемость юношеским артритом в Республике Саха (Якутия) с 2015 г. имела тенденцию к повышению с 35,1 до 49,6 на 100 000 детского населения в 2024 г. Общая заболеваемость юношеским артритом за тот же период также повысилась с 122,5 в 2015 г. до 210,8 на 100 000 детей в 2024 г. Уровень первичной и общей заболеваемости юношеским артритом в Республике Саха (Якутия) в 2 раза и более превышает среднероссийские показатели.
2. Распространенность ЮИА по данным республиканского регистра в Республике Саха (Якутия) в 2023 г. составила 84,5 на 100 000 детского населения и была выше у детей, проживающих в селе, чем у детей, проживающих в городах (102,8 против 73,6 на 100 000 детского населения). Распространенность ЮИА выше у детей коренных этнических групп (110,1 на 100 000 детского населения), чем у детей некоренных этнических групп (69,4 на 100 000 детского населения).
3. ЮИА у детей Республики Саха (Якутия) характеризуется рядом клинических и лабораторных особенностей. Медиана возраста дебюта заболевания составила 9 лет. Энтезит-ассоциированный артрит наблюдался в 44% случаев, олигоартрит – в 33,8%; частота увеита составила 10,2%; HLA-B27-позитивность выявлена у 39,6% детей с ЮИА. Терапию генно-инженерными биологическими препаратами получили 40,4% детей с ЮИА, а ремиссия на фоне этой терапии была достигнута в 45,4% случаев.
4. Установлено, что у детей коренных этнических групп (якуты и КМНС), по сравнению с детьми некоренных этнических групп, ЮИА чаще ассоциировался с носительством антигена HLA-B27 (46,3% против 14,6%), энтезит-ассоциированным артритом (51,2%) и сакроилиитом (23,8%). У детей коренных этнических групп чаще встречались рефрактерность к метотрексату и его непереносимость, что чаще требовало применения ГИБП (41,7% против 36,7%). При этом у детей коренных этнических групп ремиссия на первом ГИБП

достигалась реже, чем у детей некоренных этнических групп (28,5% против 72,2%;  $p=0,002$ ), а принадлежность к коренным этническим группам ассоциировалась с более низкой интенсивностью достижения ремиссии на первом ГИБП.

5. Распространенность ЮИА, ассоциированного с увеитом в Республике Саха (Якутия) составила 8,6 на 100 000 детского населения, у детей коренных этнических групп – 11,8 на 100 000 детского населения, у детей некоренных этнических групп – 5,6 на 100 000 детского населения. Двусторонний увеит диагностирован у 56,5% пациентов. У детей с увеитом наиболее часто встречались олигоартрит (43,5%) и энтезит-ассоциированный артрит (39,4%), реже - полиартрит (17,4%). У детей с тяжелыми формами ЮИА, ассоциированного с увеитом, терапия генно-инженерными биологическими препаратами применялась в 69,5% случаев. Ремиссия как артрита, так и увеита была достигнута у 81,3% детей этой группы. Увеит de novo развился у 4 детей якутов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокие показатели общей и первичной заболеваемости юношескими артритами в Республике Саха (Якутия) требуют совершенствования детской ревматологической службы. С учетом численности детского населения Республики Саха (Якутия) и действующих штатных нормативов целесообразно увеличение кадровой обеспеченности врачами-ревматологами в амбулаторно-поликлинических учреждениях педиатрической службы до нормативного уровня, а также развитие выездных и дистанционных форм консультативной помощи для северных и арктических районов.
2. Необходимо проведение расчета прогнозируемого числа пациентов с ЮИА на 5-10 летний период для обоснования региональной потребности в специализированной медицинской помощи в Республике Саха (Якутия).
3. Необходимо ведение регистра пациентов с ревматическими заболеваниями, а также регистра лекарственного обеспечения с учетом актуальной распространенности заболевания и региональной потребности в лекарственном обеспечении, превышающей средние показатели по Российской Федерации.
4. Необходимо создание алгоритмов для педиатров, медицинских работников первичного звена здравоохранения для раннего выявления артрита и увеита. В такие алгоритмы могут быть включены опросники, приложения для мобильных устройств для ранней настороженности по артриту, а также возможности раннего консультирования, включая телемедицинское, с врачом-ревматологом. Это необходимо для ранней диагностики и своевременного начала терапии.
5. Детям с ЮИА рекомендовано регулярное ревматологическое и офтальмологическое наблюдение с осмотром на щелевой лампе каждые 3 месяца с целью раннего выявления увеита и его осложнений. Необходим тщательный мониторинг безопасности и эффективности терапии метотрексатом. При наличии факторов риска более тяжелого течения артрита (носительство антигена HLA-

В27, энтезит-ассоциированный артрит, высокая лабораторная активность и недостаточный ответ на терапию метотрексатом) следует рассматривать вопрос о переводе на генно-инженерную биологическую терапию в соответствии с клиническими рекомендациями.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HLA-B27	-	Human leukocyte antigens -B27
ILAR	-	международная лига противоревматических ассоциаций
АлТ	-	аланинаминотрансфераза
АНФ	-	антинуклеарный фактор
АсТ	-	аспартатаминотрансфераза
АЦЦП	-	антитела к циклическому цитруллин-содержащему пептиду
ББМАРП	-	биологические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты
ГАУ	-	государственное автономное учреждение
ГИБП	-	генно-инженерный биологический препарат
ГКС	-	Глюкокортикостероиды
ДВФО	-	Дальневосточный Федеральный округ
ИЛ	-	интерлейкин
МФС	-	межфаланговые суставы
нББМАРП	-	небиологические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты
НПВС	-	нестероидный противовоспалительный препарат
ПсА	-	псориатический артрит
РС (Я)	-	Республика Саха (Якутия)
РФ	-	ревматоидный фактор
СОЭ	-	скорость оседания эритроцитов
СРБ	-	С-реактивный белок
ФНО	-	фактор некроза опухоли
ЭАА	-	энтезит-ассоциированный артрит

- ЮИА - ювенильный идиопатический артрит
- ЮА - юношеский артрит

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аклаева, Н.А. Национальное руководство по офтальмологии / Н.А. Аклаева, С.Э. Аветисов, Е.А. Егоров. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 752 с.
2. Алексеева, Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение / Е.И. Алексеева // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 78–94.
3. Алексеева, Е.И. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения / Е.И. Алексеева, П.Ф. Литвицкий. – Москва: ВЕДИ, 2007. – 368 с.
4. Артрит тазобедренного сустава, как прогностический маркер тяжести и исходов ювенильного идиопатического артрита / Л.С. Сорокина, И.С. Аврусин, Р.К. Раупов [и др.] // Лечение и профилактика. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 5–12.
5. Вопросы оказания специализированной ревматологической помощи детям в Центральном федеральном округе Российской Федерации / В.К. Севостьянов, Е.С. Жолобова, О.В. Баранова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 90–96. – DOI: 10.20953/1817-7646-2019-3-90-96.
6. Всероссийская перепись населения, 2020. – URL: <https://rosstat.gov.ru/vpn/2020> (дата обращения: 16.02.2025).
7. Гайдар, Е.В. Ювенильный артрит с увеитом: педиатрические аспекты прогнозирования развития, профилактики, раннего распознавания и терапии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Гайдар Елена Владимировна. – Санкт-Петербург, 2018. – 124 с.
8. Калашникова, О.В. Гендерные и возрастные особенности оценки качества жизни детей с хроническими артритами: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Калашникова Ольга Владимировна. – Санкт-Петербург, 2009. – 24 с.
9. Клинико-эпидемиологическая характеристика ювенильного идиопатического артрита у детей в Республике Саха (Якутия) / С.Г. Боескорова,

- М.В. Афонская, В.М. Аргунова [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103, № 5. – С. 28–37.
10. Клинические рекомендации. Юношеский артрит с системным началом / Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская, И.Ю. Шилькрот. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/26\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/26_2) (дата обращения: 05.04.2025).
11. Клинические рекомендации: Увеиты неинфекционные // Рубрикатор клинических рекомендаций. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/787\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/787_1) (дата обращения: 05.04.2025).
12. Макаров, С.С. NF-карра В в ревматоидном артрите: ключевой регулятор воспаления, гиперплазии и деструкции ткани / С.С. Макаров // Arthritis Research. – 2001. – № 4 (3). – С. 200.
13. Максимова, Н.Р. Клинико-генеалогическая и молекулярно-генетическая характеристика этноспецифических форм наследственной патологии у якутов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.15, 14.00.09 / Максимова Надежда Романовна. – Томск, 2009. – 43 с.
14. Малиевский, В.А. Ювенильные артриты: эпидемиология, медико-социальные и экономические последствия, качество жизни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Малиевский Виктор Артурович. – Москва, 2006. – 38 с.
15. Метотрексат – «Золотой стандарт» лечения Ювенильного ревматоидного артрита / Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 42–49.
16. Наличие увеита как показатель тяжести течения ювенильного идиопатического артрита / А.А. Яковлев, Е.В. Гайдар, К.Е. Белозеров [и др.] // Педиатр. – 2023. – Т. 14, № 2. – С. 37–47.
17. Общие сведения о Республике Саха (Якутия). – URL: <https://www.sakha.gov.ru/about-republic/generalinformation> (дата обращения: 10.01.2025).
18. Распространенность и структура ювенильного идиопатического артрита у детей в Республике Саха (Якутия) / Ф.В. Винокурова, В.М. Аргунова, П.А.

Слепцова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2020. – № 4 (72). – С. 6–9. – DOI: 10.25789/УМЖ.2020.72.01.

19. Результаты клинико-экономического анализа применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии ювенильного идиопатического артрита / В.К. Севостьянов, Н.В. Бабич, Е.П. Какорина [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 53–61.

20. Результаты пятилетнего мониторинга данных регистра детей с ювенильным идиопатическим артритом в Москве / В.К. Севостьянов, А.И. Рябцева, Е.П. Какорина [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16, № 5. – С. 50–56.

21. Ретроспективное когортное исследование эффективности и безопасности адалимумаба у детей с ювенильным идиопатическим артритом в Республике Башкортостан / В.А. Малиевский, О.А. Малиевский, Г.Р. Гареева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 6. – С. 645–650.

22. Севостьянов, В.К. Мониторинг детей с ревматическими заболеваниями и совершенствование оказания специализированной медицинской помощи: дис. ... д-ра мед. наук: 3.1.21, 3.1.11 / Севостьянов В.К. – Москва, 2023. – 291 с.

23. Стерхова, Е.В. Лабораторная оценка аутоиммунной природы ювенильного артрита (ЮА) у детей Удмуртской Республики (УР) / Е.В. Стерхова, Е.Ю. Иванова, Е.Н. Станкевич // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68, № S4. – С. 178–179.

24. Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом у детей Республики Саха (Якутия): эпидемиологические данные и серия клинических наблюдений / С.Г. Боескорова, М.В. Афонская, В.М. Аргунова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2024. – № 4 (88). – С. 54–60.

25. Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом / А.А. Яковлев, Л.С. Сорокина, Т.Н. Никитина [и др.] // Лечение и профилактика. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 12–21.

26. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение увеитов, ассоциированных с ювенильным идиопатическим артритом» / Л. А. Катаргина, В. В. Бржеский, М. Р. Гусева [и др.] // Российская педиатрическая офтальмология. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 102-111. – DOI 10.18821/1993-1859-2016-11-2-102-111.
27. Федеральные клинические рекомендации «Юношеский артрит» // Рубрикатор клинических рекомендаций. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/477\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/477_2) (дата обращения: 25.04.2025).
28. Федорова, С.А. Этногеномика коренных народов Республики Саха (Якутия): автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.15 / Федорова Сардана Аркадьевна. – Москва, 2008. – 46 с.
29. Фефелова, В.В. Антиген HLAB27 и спондилоартропатии у арктических монголоидов / В.В. Фефелова // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 6. – С. 136–139.
30. Цулукия, И.Т. Отмена ингибиторов ФНО $\alpha$  после достижения ремиссии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений / И.Т. Цулукия, Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 4. – С. 20–27.
31. Эпидемиология и структура ювенильного артрита у детей и подростков Удмуртской Республики / Е.В. Стерхова, Е.Ю. Иванова, Е.Н. Станкевич [и др.] // Труды Ижевской государственной медицинской академии: сборник научных статей. – Ижевск, 2022. – С. 73–74.
32. Эрдес, Ш.Ф. Клиническая картина анкилозирующего спондилита у позитивных и негативных по HLA-B27 больных / Ш.Ф. Эрдес, К.В. Сахарова // Современная ревматология. – 2023. – Т. 17, № 5. – С. 61–66.
33. Эффективность биологической терапии при ювенильном артрите у детей Удмуртской Республики / Е.В. Стерхова, Е.Ю. Иванова, Е.Н. Станкевич [и др.] // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2023. – № 1. – С. 57–59.

34. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом / Е.И. Алексеева, Р.В. Денисова, С.И. Валиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 24-32.
35. Ювенильный артрит и детские инфекции: связь с обострениями и эффективность вакцинации / Д.Д. Рассоха, В.К. Севостьянов, А.А. Маматраимов [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2024. – Т. 19, № 3. – С. 116–121.
36. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis / S.T. Angeles-Han, S. Ringold, T. Beukelman [et al.] // Arthritis Care Res. – 2019. – Vol. 71, No. 6. – P. 703–716.
37. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis / S. Ringold, S.T. Angeles-Han, T. Beukelman [et al.] // Arthritis Care Res. – 2019. – Vol. 71, No. 6. – P. 717–734.
38. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis / K.B. Onel, D.B. Horton, D.J. Lovell [et al.] // Arthritis Care Res. – 2022. – Vol. 74, No. 4. – P. 505–520.
39. A systematic review of the incidence, management and prognosis of new-onset autoimmune connective tissue diseases after COVID-19 / K. Kouranloo, M. Dey, H. Elwell [et al.] // Rheumatol Int. – 2023. – Vol. 43, No. 7. – P. 1221–1243.
40. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis / A.V. Ramanan, A.D. Dick, A.P. Jones [et al.] // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376, No. 17. – P. 1637–1646.
41. Allen, R.L. The role of HLA-B27 in spondyloarthritis / R.L. Allen, P. Bowness, A. McMichael // Immunogenetics. – 1999. – Vol. 50, No. 3–4. – P. 220–227.
42. Anesi, S.D. Importance of recognizing and preventing blindness from juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / S.D. Anesi, C.S. Foster // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2012. – Vol. 64, No. 5. – P. 653–657.

43. Arthritis in children and adolescents / I. Szer, Y. Kimura, P. Malleson [et al.]. – Oxford: Oxford University Press, 2006. – 450 p.
44. Autoimmunity-associated T cell receptors recognize HLA-B\*27-bound peptides / X. Yang, L.I. Garner, I.V. Zvyagin [et al.] // *Nature*. – 2022. – Vol. 612. – P. 771–777.
45. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia / S.A. Fedorova, M.I. Tomsy, M. Reidla [et al.] // *BMC Evolutionary Biology*. – 2013. – Vol. 13, No. 1. – P. 127.
46. Bauermann, P. Effect of Janus Kinase Inhibitor Treatment on Anterior Uveitis and Associated Macular Edema in an Adult Patient with Juvenile Idiopathic Arthritis / P. Bauermann, A. Heiligenhaus, C. Heinz // *Ocul Immunol Inflamm*. – 2019. – Vol. 27, No. 8. – P. 1232–1234.
47. Bowness, P. HLA-B27 / P. Bowness // *Annu Rev Immunol*. – 2015. – Vol. 33. – P. 29–48.
48. Braun, J. Fifty years after the discovery of the association of HLA B27 with ankylosing spondylitis / J. Braun, J. Sieper // *RMD Open*. – 2023. – Vol. 9, No. 3. – e003102.
49. Cassidy, J.T. Textbook of pediatric rheumatology / J.T. Cassidy, R.E. Petty. – 4th ed. – Philadelphia: W.B. Sanders, 2001. – 819 p.
50. Charuvanij, S. Health-related quality of life in children with early-stage juvenile idiopathic arthritis / S. Charuvanij, C. Chaiyadech // *Musculoskeletal Care*. – 2019. – Vol. 17, No. 2. – P. 215–220.
51. Chronic Uveitis in Children / P. Kumar, A. Gupta, R. Bansal [et al.] // *Indian J Pediatr*. – 2022. – Vol. 89, No. 4. – P. 358–363.
52. Clarke, S.L.N. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / S.L.N. Clarke, E.S. Sen, A.V. Ramanan // *Pediatr. Rheumatol*. – 2016. – Vol. 14. – P. 27.
53. Climate change, water, and human health research in the Arctic / S.L. Harper, C. Wright, S. Masina [et al.] // *Water Security*. – 2020. – Vol. 10. – 100062.
54. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ)

/ J. Yasumura, M. Yashiro, N. Okamoto [et al.] // *Pediatr Rheumatol.* – 2019. – Vol. 17, No. 1. – P. 15.

55. Clinical features of children with enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis / juvenile spondyloarthritis followed in a French tertiary care pediatric rheumatology centre / M. Goirand, S. Breton, F. Chevallier [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2018. – Vol. 16, No. 1. – P. 21.

56. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis / R. Bou, A. Adán, F. Borrás [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2015. – Vol. 35, No. 5. – P. 777–785.

57. Clinical Profile of Juvenile Idiopathic Arthritis from a Tertiary Care Hospital in Northern India / A. Hegde, S. Acharya, K. Singh [et al.] // *Indian Journal of Rheumatology.* – 2020. – Vol. 15, No. 4. – P. 310–316.

58. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative / T. Constantin, I. Foeldvari, J. Anton [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2018. – Vol. 77, No. 8. – P. 1107–1117.

59. Consolaro, A. Unraveling the phenotypic variability of juvenile idiopathic arthritis across races or geographic areas – key to understanding etiology and genetic factors? / A. Consolaro, A. Ravelli // *J Rheumatol.* – 2016. – Vol. 43. – P. 683–685.

60. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis / K. Sabri, R.K. Saurenmann, E.D. Silverman [et al.] // *J AAPOS.* – 2008. – Vol. 12, No. 6. – P. 539–545.

61. Current evidence of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs / G. Simonini, K. Druce, R. Cimaz [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2014. – Vol. 66, No. 7. – P. 1073–1084.

62. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach / G. Simonini, P. Paudyal, G.T. Jones [et al.] // *Rheumatol Oxf Engl.* – 2013. – Vol. 52, No. 5. – P. 825–831.

63. Disparities in rheumatoid arthritis outcomes for North American Indigenous populations / C.A. Hitchon, L. O'Neil, C.A. Peschken [et al.] // *Int J Circumpolar Health*. – 2023. – Vol. 82, No. 1. – 2166447.
64. Early predictors of juvenile sacroiliitis in enthesitis-related arthritis / I. Pagnini, S. Savelli, M. Matucci-Cerinic [et al.] // *J Rheumatol*. – 2010. – Vol. 37, No. 11. – P. 2395–2401.
65. Enthesitis related arthritis in a Longitudinal Southeast Asian Registry: high prevalence of HLA-B27, different sacroiliitis risk factors and less Common Drug-Free Remission / T. Arkachaisri, K.L. Teh, Y.X. Book [et al.] // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10, No. 4. – P. 631.
66. Enthesitis-related arthritis is the most common category of juvenile idiopathic arthritis in Taiwan and presents persistent active disease / Y.J. Shih, Y.H. Yang, C.Y. Lin [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J*. – 2019. – Vol. 17, No. 1. – P. 58.
67. Epidemiology and demographics of juvenile idiopathic arthritis in Africa and Middle East / S.M. Al-Mayouf, M. Al Mutairi, K. Bouayed [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J*. – 2021. – Vol. 19, No. 1. – P. 166.
68. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: Ethnicity as a risk factor / R.K. Saurenmann, J.B. Rose, P. Tyrrell [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1974–1984.
69. Ethnic differences in risk for pediatric rheumatic illness in a culturally diverse population / D. Kurahara, A. Tokuda, A. Grandinetti [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2002. – Vol. 29, No. 2. – P. 379-383.
70. Ethnic heterogeneity of juvenile arthritis in the Republic of Sakha (Yakutia) related to a high human leukocyte antigen B27 / S. Boeskorova, M. Afonskaya, V. Argunova [et al.] // *World Journal of Clinical Pediatrics*. – 2025. – Vol. 14, No. 2. – P. 101873.
71. Ethnicity and disease severity in ankylosing spondylitis a cross-sectional analysis of three ethnic groups / F. Jamalyaria, M.M. Ward, S. Assassi [et al.] // *Clin Rheumatol*. – 2017. – Vol. 36. – P. 2359–2364.

72. Evaluation of children with juvenile idiopathic arthritis in southeastern Turkey: a single center experience / V. Şen, A. Ece, Ü. Uluca [et al.] // *Hippokratia*. – 2015. – Vol. 19, No. 1. – P. 63–68.
73. Evaluation of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis from Rheumatology Perspective / E. Bağlan, S. Özdel, K. Özdemir [et al.] // *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. – 2022. – Vol. 16, No. 5. – P. 374-377.
74. Evidence-based interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis / A. Heiligenhaus, H. Michels, C. Schumacher [et al.] // *Rheumatol Int*. – 2012. – Vol. 32, No. 5. – P. 1121–1133.
75. Feldmann, M. Anti-TNF $\alpha$  Therapy of Rheumatoid Arthritis: What Have We Learned? / M. Feldmann, R.N. Maini // *Annual Review of Immunology*. – 2001. – Vol. 19, No. 1. – P. 163–196.
76. Fever as an initial manifestation of enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis: retrospective study / R. Guo, L. Cao, X. Kong [et al.] // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10, No. 6. – e0128979.
77. Frequency of juvenile idiopathic arthritis and associated uveitis in pediatric rheumatology clinics in Turkey: A retrospective study, JUPITER / S. Sahin, C. Acari, H.E. Sonmez [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J*. – 2021. – Vol. 19, No. 1. – P. 134.
78. Fujikawa, S. Clinical analysis of 570 cases with juvenile rheumatoid arthritis: results of a nationwide retrospective survey in Japan / S. Fujikawa, M. Okuni // *Acta Paediatr Jpn*. – 1997. – Vol. 39. – P. 245–249.
79. Giancane, G. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis / G. Giancane, A. Alongi, A. Ravelli // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2017. – Vol. 29, No. 5. – P. 523–529.
80. Hanson, A. Genetics and the causes of ankylosing spondylitis / A. Hanson, M.A. Brown // *Rheum Dis Clin North Am*. – 2017. – Vol. 43. – P. 401–414.
81. High frequencies of HLA-B27 in Chinese patients with suspected of ankylosing spondylitis / X. Liu, Y.R. Li, L.H. Hu [et al.] // *Rheumatol Int*. – 2010. – Vol. 30, No. 10. – P. 1305–1309.

82. High prevalence of sacroiliitis and early structural changes in the sacroiliac joint in children with enthesitis-related arthritis: findings from a tertiary centre in Hong Kong / O.M. Chan, B.M. Lai, A.S. Leung [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2023. – Vol. 21, No. 1. – P. 45.
83. Hip involvement in children with enthesitis related arthritis (ERA) is associated with poor outcomes in adulthood / R. Naveen, N. Mohindra, N. Jain [et al.] // *Clinical Rheumatology.* – 2021. – Vol. 40, No. 11. – P. 4619-4627.
84. HLA B27 typing in 511 children with juvenile idiopathic arthritis from India / R. Srivastava, S. Phatak, A. Yadav [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2016. – Vol. 36, No. 10. – P. 1407–1411.
85. HLA variation and disease / C.A. Dendrou, J. Petersen, J. Rossjohn [et al.] // *Nat Rev Immunol.* – 2018. – Vol. 18, No. 5. – P. 325–339.
86. HLA-B27 and psoriatic disease: a modern view of an old relationship / R. Queiro, I. Morante, I. Cabezas [et al.] // *Rheumatology.* – 2016. – Vol. 55, No. 2. – P. 221-229.
87. HLA-B27 predicts a more chronic disease course in an 8-year followup cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis / L. Berntson, E. Nordal, K. Aalto [et al.] // *J Rheumatol.* – 2013. – Vol. 40, No. 5. – P. 725–731.
88. Huang, J.L. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in a Chinese population: a nation-wide prospective population-based study in Taiwan / J.L. Huang, T.C. Yao, L.C. See // *ClinExpRheumatol.* – 2004. – Vol. 22, No. 6. – P. 776–780.
89. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis / P.E. Carvounis, D.C. Herman, S. Cha [et al.] // *Albrecht Von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 244, No. 3. – P. 281–290.
90. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria / L. Berntson, B. AnderssonGare, A. Fasth [et al.] // *J Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30, No. 10. – P. 2275–2282.

91. Incidence of rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic in South Korea / S.M. Ahn, S. Eun, S. Ji [et al.] // *Korean J Intern Med.* – 2023. – Vol. 38, No. 2. – P. 248–253.
92. Incidence, prevalence, and comorbidities of juvenile idiopathic arthritis in Germany: a retrospective observational cohort health claims database study / G. Horneff, J. Borchert, R. Heinrich [et al.] // *Pediatr Rheumatol.* – 2022. – Vol. 20. – P. 100.
93. Increasing Incidence of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Trend Over 31 Years in Southern Sweden / E. Berthold, A. Dahlberg, H. Tydén [et al.] // *Research Square.* – 2022.
94. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis / P. Tynjälä, P. Lindahl [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – Vol. 66, No. 4. – P. 548–550.
95. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 / R.E. Petty, T.R. Southwood, P. Manners [et al.] // *J Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31, No. 2. – P. 390–392.
96. Jabs, D. A. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop/ D.A. Jabs, R.B. Nussenblatt, J.T. Rosenbaum // *Journal of Ophthalmology.* – 2005. – 140 – P. 509-516.
97. Jacobson, J.L. Juvenile Idiopathic Arthritis: A Focus on Pharmacologic Management / J.L. Jacobson, J.T. Pham // *Journal of pediatric health care: official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners.* – 2018. – Vol. 32, No. 5. – P. 515–528.
98. Juvenile idiopathic arthritis / K. Barut, A. Adrovic, S. Şahin [et al.] // *Balkan Medical Journal.* – 2017. – Vol. 34, No. 2. – P. 90-101.
99. Juvenile idiopathic arthritis in a center in the Western Anatolia region in Turkey / G.O. Yener, Z.E. Tekin, İ. Girişgen [et al.] // *Turk Pediatri Ars.* – 2020. – Vol. 55, No. 2. – P. 157–165.

100. Juvenile idiopathic arthritis in Southeast Asia: the Singapore experience over two decades / M. Tanya, K.L. Teh, L. Das [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39, No. 11. – P. 3455–3464.
101. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches / L.N. Zaripova, A. Midgley, S.E. Christmas [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2021. – Vol. 19, No. 1. – P. 135.
102. Khodra, B. Prevalence of Juvenile Idiopathic Arthritis in the Alaska Native Population / B. Khodra, A.M. Stevens, E.D. Ferucci // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2020. – Vol. 72, No. 8. – P. 1152–1158.
103. Lim, L.L. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study / L.L. Lim, F.W. Fraunfelder, J.T. Rosenbaum // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, No. 10. – P. 3248–3252.
104. Long-term outcomes of cataract surgery in children with uveitis / S. Yangzes, N. Seth, R. Singh [et al.] // *Indian J Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 67, No. 4. – P. 490–495.
105. Methotrexate-induced nausea in the treatment of juvenile idiopathic arthritis / S. Falvey, L. Shipman, N. Ilowite [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2017. – Vol. 15, No. 1. – P. 52.
106. Molecular mimicry and AS: possible role of a novel sequence in pullulanas of *Klebsiella pneumonia* / M. Fielder, S.J. Pirt, I. Tarpey [et al.] // *Febs. Lett.* – 1995. – Vol. 369. – P. 243–248.
107. Multicenter inception cohort of enthesitis-related arthritis: variation in disease characteristics and treatment approaches / S. Gmuca, R. Xiao, T.G. Brandon [et al.] // *Arthritis Research & Therapy.* – 2017. – Vol. 19, No. 1. – P. 84.
108. Nessa, A. HLA-B27 antigen frequency among suspected attaining a tertiary level hospital of Bangladesh / A. Nessa, S. Tabassum, S. Sultana // *Bangladesh Med Res Counc Bull.* – 2014. – Vol. 40, No. 3. – P. 102–106.
109. Occurrence of uveitis and flares in juvenile idiopathic arthritis patients upon tumour necrosis factor (TNF)- inhibitors / C. Baucks, A. Zimmer, T. Hospach [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2024. – Vol. 83, Suppl 1. – P. 1164–1165.

110. Oral health-related quality of life in 4–16-year-olds with and without juvenile idiopathic arthritis / E.G. Gil, M.S. Skeie, J. Halbig [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2022. – Vol. 22. – P. 387.
111. Outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis and spondyloarthritis patients – a 5-year follow up study / F.O. Pinheiro, M. Leuzinger-Dias, B.M. Fernandes [et al.] // *XXXIX Congresso Brasileiro de Reumatologia*. – Sociedade Brasileiro de Reumatologia, 2022.
112. P450 Pharmacogenetics in Indigenous North American Populations / L.M. Henderson, K.G. Claw, E.L. Woodahl [et al.] // *J Pers Med*. – 2018. – Vol. 8, No. 1. – P. 9.
113. Paediatric rheumatology clinic population in Southeast Asia: are we different? / T. Arkachaisri, S.P. Tang, T. Daengsuwan [et al.] // *Rheumatology*. – 2017. – Vol. 56, No. 3. – P. 390-398.
114. Pediatric uveitis: A comprehensive review / A. Maleki, S.D. Anesi, S. Look-Why [et al.] // *Surv Ophthalmol*. – 2022. – Vol. 67, No. 2. – P. 510–529.
115. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study / A. Consolaro, G. Giancane, A. Alongi [et al.] // *Lancet Child Adolesc Health*. – 2019. – Vol. 3, No. 4. – P. 255–263.
116. POS0757 Occurrence of uveitis and flares in juvenile idiopathic arthritis patients upon tumour necrosis factor (TNF)-inhibitors / C. Baucks, A. Zimmer, T. Hospach [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2024. – Vol. 83. – P. 1164-1165.
117. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review / S. Thierry, B. Fautrel, I. Lemelle [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2014. – Vol. 81, No. 2. – P. 112–117.
118. Prevalence of Depression in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis Presenting at a Tertiary Care Hospital / S. Bano, K. Bosan, S. Khurshid [et al.] // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, No. 1. – e6807.

119. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study / S. Ozen, Y. Karaaslan, O. Ozdemir [et al.] // *J Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25, No. 12. – P. 2445–2449.
120. Quartier, P. Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Chronic Uveitis: Recent Therapeutic Approaches / P. Quartier // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, No. 13. – P. 2934.
121. Ravelli, A. Juvenile idiopathic arthritis / A. Ravelli // *Nature Reviews Disease Primers.* – 2022. – Vol. 8, No. 1. – P. 5.
122. Ravelli, A. Juvenile idiopathic arthritis / A. Ravelli, A. Martini // *The Lancet.* – 2007. – Vol. 369, No. 9563. – P. 767-778.
123. Beesley, R.P. The incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis differs between ethnic groups in England / Richard P. Beesley, Kimme L. Hyrich, Jenny H. Humphreys // *Rheumatology.* – 2023. – kead700.
124. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis / R.K. Saurenmann, A.V. Levin, B.M. Feldman [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62, No. 6. – P. 1824–1828.
125. Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry / S.T. Angeles-Han, C.F. Pelajo, L.B. Vogler [et al.] // *J Rheumatol.* – 2013. – Vol. 40, No. 12. – P. 2088–2096.
126. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids / J.E. Thorne, F.A. Woreta, J.P. Dunn [et al.] // *Ophthalmology.* – 2010. – Vol. 117, No. 7. – P. 1436–1441.
127. Rosenberg, K.D. Ocular complications of pediatric uveitis / K.D. Rosenberg, W.J. Feuer, J.L. Davis // *Ophthalmology.* – 2004. – Vol. 111, No. 12. – P. 2299–2306.
128. Schmeling, H. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis / H. Schmeling, G. Horneff // *Rheumatology.* – 2005. – Vol. 44, No. 8. – P. 1008–1011.
129. Sen, E.S. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / E.S. Sen, A.V. Ramanan // *Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 211. – 108322.

130. Sex Differences in Pediatric Rheumatology / M. Cattalini, M. Soliani, M.C. Caparello [et al.] // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2019. – Vol. 56. – P. 293–307. – DOI: 10.1007/s12016-017-8642-3.
131. Subtype frequencies, demographic features, and remission rates in juvenile idiopathic arthritis – 265 cases from a Turkish center / M. Çakan, N. Aktay-Ayaz, G. Keskindemirci [et al.] // *Turk J Pediatr.* – 2017. – Vol. 59, No. 5. – P. 548–554.
132. Sullivan, K.E. Pathogenesis of Pediatric Rheumatologic Diseases / K.E. Sullivan // *Pediatr Clin North Am.* – 2018. – Vol. 65, No. 4. – P. 639–655.
133. Takei, S. Nation-wide survey for patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan / S. Takei, S. Yamashita, T. Kato // *Annual Report on Children with Chronic Refractory Diseases from the Japanese Ministry of Health.* – Labor and Welfare, 2008. – P. 102–113.
134. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers / X. Yao, J. Huang, H. Zhong [et al.] // *Pharmacology & Therapeutics.* – 2014. – Vol. 141, No. 2. – P. 125–139.
135. Textbook of pediatric rheumatology / R.E. Petty, R.M. Laxer, C.B. Lindsley [et al.]. – 8th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2021. – 748 p.
136. The clinical course of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in childhood and puberty / M. Hoeve, V. Kalinina Ayuso, N.E. Schalijs-Delfos [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 96, No. 6. – P. 852–856.
137. The economic burden of juvenile idiopathic arthritis / K. Minden, M. Niewerth, J. Listing [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2009. – Vol. 27, No. 5. – P. 863–869.
138. The Large Hellenic Study of Uveitis: Diagnostic and Therapeutic Algorithms, Complications, and Final Outcome / D. Kalogeropoulos, I. Asproudis, M. Stefanidou [et al.] // *Asia-Pac J Ophthalmol.* – 2023. – Vol. 12, No. 1. – P. 44–57.
139. The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009 / J.D. Reveille, R. Hirsch, C.F. Dillon // *Arthritis & Rheumatism.* – 2012. – Vol. 64, No. 5. – P. 1407-1411.

140. The Turkish version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) / E. Demirkaya, S. Ozen, B. Sozeri [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2018. – Vol. 38, Suppl 1. – P. 395–402.
141. Time of onset of iridocyclitis (IC) in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) / S. Verazza, M. Allegra, B. Lattanzi [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2008. – Vol. 6, Suppl 1. – P. 77.
142. Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis / M.E. Zannin, I. Buscain, F. Vittadello [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 90, No. 1. – P. 91–95.
143. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force / A. Ravelli, A. Consolaro, G. Horneff [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2018. – Vol. 77, No. 6. – P. 819–828.
144. Treatment withdrawal following remission in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review of the literature / O. Halyabar, J. Mehta, S. Ringold [et al.] // *Paediatr drugs.* – 2019. – Vol. 21, No. 6. – P. 469–492.
145. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis / J. Palman, S. Shoop-Worrall, K. Hyrich [et al.] // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2018. – Vol. 32. – P. 206–222. – DOI: 10.1016/j.berh.2018.10.004.
146. Update on the management of uveitis in children: an overview for the clinician / L. Kim, A. Li, S. Angeles-Han [et al.] // *Expert Rev. Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 14, No. 4. – P. 211–218.
147. Uveitis and anti nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis / O. Kasapçopur, N. Yologlu, Y. Ozyazgan [et al.] // *Indian Pediatr.* – 2004. – Vol. 41, No. 10. – P. 1035–1039.
148. Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis / Charlotte L.L.I. van Meerwijk, Jonas J.W. Kuiper, Joeri W. van Straalen [et al.] // –. – 2023. – P. 1–9.
149. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis and chronic idiopathic uveitis in children: A retrospective cohort study / A.A. Yakovlev, E.V. Gaidar, L.S. Sorokina [et al.] // *World Journal of Clinical Pediatrics.* – 2025. – Vol. 14, No. 2. – P. 100336.

150. Uveitis in children / M. Zierhut, H. Michels, N. Stubiger [et al.] // *Int Ophthalmol Clin.* – 2005. – Vol. 45, No. 2. – P. 135–156.
151. Uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis patients and in juvenile spondyloarthritis/enthesitis-related arthritis – is there any difference? / A. Martins, S. Ganhão, F. Oliveira Pinheiro [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2023. – Vol. 82, Suppl 1. – P. 672.
152. Vandenhaute, J. Natural Killer Cells in Systemic Autoinflammatory Diseases: A Focus on Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Macrophage Activation Syndrome / J. Vandenhaute, C.H. Wouters, P. Matthys // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 3089.
153. Vilaiyuk, S. Associations between HLA-B27 subtypes and outcomes in Thai children with enthesitis-related arthritis / S. Vilaiyuk, B. Lerkvaleekul, D. Thammanichanond // *Clin Rheumatol.* – 2022. – Vol. 41, No. 1. – P. 203–212.
154. Wang, W. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review / W. Wang, H. Zhou, L. Liu // *Eur J Med Chem.* – 2018. – Vol. 158. – P. 502–516.
155. Zanwar, A. Prospective validation of the Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index in children with enthesitis-related arthritis / A. Zanwar, S. Phatak, A. Aggarwal // *Rheumatology (Oxford).* – 2018. – Vol. 57, No. 12. – P. 2167–2171.
156. Ziade, N.R. HLA B27 antigen in middle Eastern and Arab countries: systematic review of the strength of association with axial spondyloarthritis and methodological gaps / N.R. Ziade // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2017. – Vol. 18. – P. 280.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### ФОРМАЛИЗОВАННАЯ АНКЕТА

#### Общие данные:

1. ФИО

2. Пол

м ж

3. Дата рождения

4. Национальность

5. Этническая группа

1-саха, 2-русский, 3-эвен, 4-эвенк, 5-чукча, 6-юкагир, 7-долган, 8-украинец, 9-прочие

6.1. Азиаты

0-нет, 1-да

5.2. Европеиды

0-нет, 1-да

7. Место жительства

8. Город

1-город, 0-село

#### Анамнез заболевания:

9. Дата дебюта артрита

10. Год дебюта

11. Наследственность

АИЗ: псориаз, РА, болезнь Бехтерева, БА, СД

12. Артриты в роду

0-нет, 1-да

13. Возраст дебюта

\_\_\_\_\_ лет

14. Тип артрита

15. Код МКБ

#### Лабораторные и инструментальные данные

16. АНФ

0-норма, 1-повышен

17. РФ

ревматоидный фактор

18. HLA-B27

0-нет, 1-да

19. Энтезит

0-нет, 1-да

20. Сакроилиит

0-нет, 1-да

21. Увеит

0-нет, 1-да

22. Псориаз

0-нет, 1-да

23. Туберкулез (tbc)

0-нет, 1-да

24. Провоцирующий фактор

0-нет, 1-ВДП, 2-ЖКТ, 3-травма

25. Вакцинация

0-нет, 1-да, 2-до ДЗ

### **Терапия**

26. НПВП

0-нет, 1-да

27. ССЗ

0-нет, 1-да

28. ГКС

1-в/в, 2-перорально, 3-в/гкс, 4-глазные

29. Метотрексат (МТХ)

0-нет, 1-да

30. Отмена МТХ

0-нет, 1-да

31. Арава

0-нет, 1-да

32. ЦСА (цитостатики)

0-нет, 1-да

### **Биологическая терапия (ГИБП)**

33. ГИБП1

0-нет, 1-да

34. Название ГИБП1

35. Осложнения ГИБП1

36. Дата назначения ГИБП1

37. Время до 1 ГИБП

мес

38. Ремиссия на ГИБП1

0-нет, 1-да

39. Время до ремиссии

мес

### **ГИБП 2**

40. ГИБП2

0-нет, 1-да

41. Название ГИБП2

42. Дата назначения ГИБП2

43. Ремиссия на ГИБП2

0-нет, 1-да

44. Время до ремиссии

мес

45. ГИБП3

0-нет, 1-да

46. Название ГИБП3

47. Дата назначения ГИБП3

48. Ремиссия на ГИБП3

0-нет, 1-да

49. Время до ремиссии

мес

50. ГИБП4

0-нет, 1-да

51. Название ГИБП4

52. Дата назначения ГИБП4

53. Ремиссия на ГИБП4

0-нет, 1-да

54. Дата до ремиссии

55. Дата ремиссии

#### **Лабораторные показатели**

56. СОЭ

57. СРБ

58. Гемоглобин

59. Лейкоциты

60. Тромбоциты

61. IgA

62. IgM

63. IgG

64. АССР

анти-ЦЦП

#### **Поражение суставов**

65. Число пораженных суставов

0-нет, 1-да

66. ШОП (шейный отдел позвоночника)

0-нет, 1-да

67. ВНЧС правый

0-нет, 1-да

68. ВНЧС левый

0-нет, 1-да

69. ПОП (поясничный отдел позвоночника)

0-нет, 1-да

70. Грудинно-ключичный правый  
0-нет, 1-да
71. Грудинно-ключичный левый  
0-нет, 1-да
72. Плечевой правый  
0-нет, 1-да
73. Плечевой левый  
0-нет, 1-да
74. Локтевой правый  
0-нет, 1-да
75. Локтевой левый  
0-нет, 1-да
76. Лучезапястный правый  
0-нет, 1-да
77. Лучезапястный левый  
0-нет, 1-да
78. Пястно-фаланговый правый  
0-нет, 1-да
79. Пястно-фаланговый левый  
0-нет, 1-да
80. Проксимальный межфаланговый (ПМФС)  
0-нет, 1-да
81. Дистальный межфаланговый (ДМФС)  
0-нет, 1-да
83. Тазобедренный правый  
0-нет, 1-да
84. Тазобедренный левый  
0-нет, 1-да
85. Крестцово-подвздошный правый  
0-нет, 1-да
86. Крестцово-подвздошный левый  
0-нет, 1-да
87. Коленный правый  
0-нет, 1-да
88. Коленный левый  
0-нет, 1-да
89. Голеностопный правый  
0-нет, 1-да
90. Голеностопный левый  
0-нет, 1-да
91. Таранно-пяточный правый  
0-нет, 1-да
92. Таранно-пяточный левый

0-нет, 1-да

93. Плюснефаланговый правый

0-нет, 1-да

94. Плюснефаланговый левый

0-нет, 1-да

95. Межфаланговый стопы правый

0-нет, 1-да

96. Межфаланговый стопы левый

0-нет, 1-да