

Ф. Зулиан, Ц. Бироло, М.Е. Заннин

Кафедра детских болезней Падуанского университета, Италия

Принципы лечения увеита при ювенильном идиопатическом артрите: состояние вопроса на 2012 г.

Контактная информация:

Francesco Zulian, MD, Department of Pediatrics University of Padova

Адрес: Via Giustiniani 3, 35128, Padova, Italy, тел.: +39 (049) 821-35-83, e-mail: zulian@pediatria.unipd.it

Статья поступила: 04.09.2012 г., принята к печати: 05.10.2012 г.

Хронический передний увеит представляет собой наиболее частое экстраартикулярное осложнение ювенильного идиопатического артрита. Частота его выше при формах заболевания, характеризующихся ранним развитием. В частности, более высокую распространенность регистрируют при олигоартикулярном варианте ювенильного идиопатического артрита (40%), нежели при других вариантах заболевания (5–14%). Риск тяжелых нарушений зрения при данном осложнении остается высоким вследствие развития угрожающих потерей зрения осложнений (синехий, лентовидной кератопатии, катаракты, глаукомы, цистойдного отека желтого пятна). Принципы лечения данного состояния не стандартизованы и требуют принятия сложных решений, а также тесного взаимодействия между детским офтальмологом и ревматологом. Местная терапия часто не обеспечивает адекватного контроля воспаления глаза, а внутриглазные инъекции — слишком инвазивная процедура для выполнения детям, в связи с чем часто назначают иммуносупрессивную терапию. Метотрексат в низких дозах преимущественно используют в качестве терапии второй линии, хотя контролируемых исследований, в которых сравнивали бы эффективность раннего и отсроченного назначения метотрексата, не проводилось. Микофенолата мофетил эффективно купирует воспаление у пациентов, рефрактерных к метотрексату, однако обладает лишь умеренной эффективностью при промежуточном и заднем увеите по сравнению с обусловленными ювенильным идиопатическим артритом увеитом и склеритом. Ингибиторы фактора некроза опухолей α , в частности инфликсимаб и адалимумаб, продемонстрировали эффективность в рамках открытых исследований, однако крупных контролируемых исследований их использования при данной патологии до настоящего времени также не проводилось. Адалимумаб и инфликсимаб одинаковы по эффективности, однако адалимумаб характеризуется большей простотой в использовании и лучшей переносимостью. Абатацепт следует назначать больным увеитом, который обусловлен ювенильным идиопатическим артритом, рефрактерным к ингибиторам фактора некроза опухолей.

Ключевые слова: увеит, лечение, генно-инженерные биологические препараты, ювенильный идиопатический артрит, исход.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (5): 36–43)

ВВЕДЕНИЕ

Увеит при ювенильном идиопатическом артрите (увеит, обусловленный ЮИА) — наиболее частое экстраартикулярное осложнение ЮИА. Его частота выше при формах заболевания, характеризующихся ранним раз-

витием. В частности, достоверно более высокая распространенность регистрируется при олигоартикулярном варианте ЮИА (40%), нежели при полиартикулярном (14%) варианте его течения. Наиболее тяжелые формы заболевания составляют приблизительно 1/3 всех слу-

F. Zulian, C. Birolo, M.E. Zannin

Department of Pediatrics, University of Padova, Italy

Treatment approach for juvenile idiopathic arthritis-related uveitis: 2012 update

Chronic anterior uveitis is the most common extra-articular complication of juvenile idiopathic arthritis. It is more frequent in the early onset forms with a higher prevalence in the oligoarticular (40%) than in other juvenile idiopathic arthritis subtypes (5–14%). The risk for severe visual impairment is still high due to the development of sight-threatening complications (synechiae, band keratopathy, cataract, glaucoma, cystoid macular oedema). Treatment is not standardized and requires a complex decision-making process, involving a close collaboration between paediatric ophthalmologist and rheumatologist. Topical therapy alone is often inadequate to control ocular inflammation and bulbar injections are too invasive to perform in children therefore immunosuppressive treatment is often advocated. Low dose methotrexate is the second-line agent mostly used although no controlled studies comparing effects of early to late methotrexate treatment have been reported. Mycophenolate mofetil is effective in controlling inflammation in methotrexate refractory patients. Its efficacy, however, seems to be more relevant in intermediate or posterior uveitis, than in juvenile idiopathic arthritis uveitis and scleritis. Anti-TNF α agents, namely infliximab and adalimumab showed effectiveness in open-label studies but no wide controlled trials have been reported so far. Adalimumab is as effective as infliximab but has an easier way of administration and a better drug tolerance. Abatacept should be used in anti-TNF refractory patients with juvenile idiopathic arthritis uveitis.

Key words: uveitis, treatment, biological agents, juvenile idiopathic arthritis, outcome.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (5): 36–44)

чаев и могут осложняться состояниями, угрожающими потерей зрения (синехиями, лентовидной кератопатией, катарактой, глаукомой, цистойдным отеком желтого пятна), рис. 1 и 2 [1].

Увеит, связанный с ЮИА, является конечным исходом и обычно обусловлен несвоевременной диагностикой, возрастом на момент начала заболевания, длительностью последнего, а также проводимым лечением. Воспаление тканей глаза обычно развивается постепенно и бессимптомно. По этой причине в ситуации, когда увеит предшествует артриту, прогноз для зрения обычно менее благоприятный вследствие несвоевременной постановки диагноза. В рамках ретроспективного исследования оценивался временной интервал (в мес) между развитием артрита и первым эпизодом увеита и повышением концентрации α_2 -глобулинов при развитии артрита, которые являлись более значимыми прогностическими факторами тяжелого течения увеита у больных ЮИА [2].

В большинстве случаев увеит — двусторонний; при одностороннем процессе прогрессирование его с поражением контралатерального глаза часто отмечается в течение первых 12 мес. При ЮИА увеит развивается в течение 1, 2 и 4 лет после манифестации артрита у 73, 77 и 90% пациентов, соответственно. Увеит, обусловленный ЮИА, является наиболее частым анатомическим типом увеита (83%); развитие осложнений наблюдается приблизительно в 1/2 случаев в течение 5 лет после постановки диагноза [3]. Осложнения при их наличии чаще регистрируют у пациентов на момент первичного обращения. В то же время обнаружение антиядерных антител (АНА) не является прогностическим критерием степени тяжести увеита [2].

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время лечение увеита, обусловленного ЮИА, не является стандартизованным и требует принятия сложных индивидуальных решений. Несмотря на значительные достижения в терапии артрита, в области персистирующего увеита, остающегося одной из основных проблем в детской ревматологии и офтальмологии, изменения пока незначительны.

Поскольку при многих хронических воспалительных заболеваниях доказана целесообразность раннего агрессивного контроля, аналогичный принцип может также использоваться и применительно к увеиту, обусловленному ЮИА, учитывая необходимость сохранения зрения и предотвращения серьезных осложнений [4].

Первичная и более традиционная терапия включает применение местных, пероральных глюкокортикоидов и/или субтеноновых или интраорбитальных инъекций.

Местная терапия

На первом этапе лечения увеита, обусловленного ЮИА, местная терапия заключается в использовании глазных капель, содержащих глюкокортикоиды, в комбинации с циклоплегическими средствами. Данный подход, хотя и является эффективным, часто характеризуется ограниченной комплаентностью, особенно в раннем детском возрасте. По данным, полученным в исследовании Chylack и соавт., отсутствие эффекта местных глюкокор-

Рис. 1. Лентовидная кератопатия у пациента, страдавшего увеитом, ассоциированным с ювенильным идиопатическим артритом

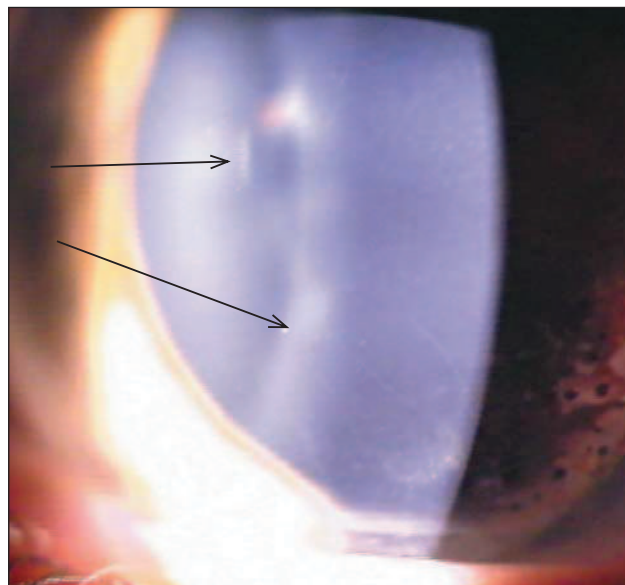
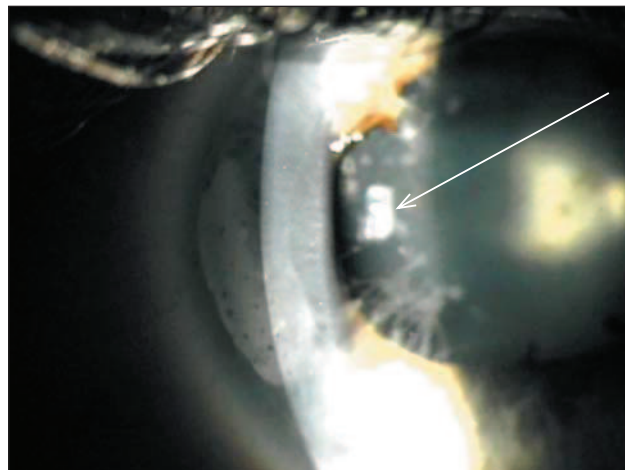


Рис. 2. Катаракта у пациента с увеитом, ассоциированным с ювенильным идиопатическим артритом



тикоидов регистрируют почти у 1/3 пациентов в течение 6 мес от начала их использования [5]. Других соответствующих исследований не проводилось.

Перибульбарные инъекции стероидов

Для лечения тяжелого одностороннего увеита, обусловленного ЮИА, сопровождающегося витреитом или цистойдным отеком желтого пятна, предлагалось использование перибульбарных инъекций стероидов [6]. В рамках нерандомизированного проспективного исследования сравнивали безопасность и эффективность задних субтеноновых инъекций триамцинолона ацетонида, а также инъекций метилпреднизолона ацетата в ткани дна глазницы при заднем увеите. Достоверного различия данных параметров, равно как и частоты улучшения между двумя группами, продемонстрировано не было [7]. Хотя оба метода представляются эффективными, инъекции глюкокортикоидов — это инвазивные процедуры и (особенно у детей) должны выполняться под наркозом.

Инъекции стероидов в стекловидное тело

Инъекции стероидов в стекловидное тело являются другим возможным вариантом лечения, особенно при наличии цистоидного отека желтого пятна. Безопасность и эффективность данного метода недавно оценивали у детей, страдавших цистоидным отеком желтого пятна на фоне увеита, обусловленного ЮИА. После инъекций триамцинолона ацетонида (в дозе 2 или 4 мг) в стекловидное тело разрешение цистоидного отека желтого пятна отмечалось на обоих глазах, однако острота зрения достоверно улучшалась только в 1/2 случаев. Наиболее значимыми нежелательными явлениями при этом были повышение внутриглазного давления (31%) и быстрое прогрессирование катаракты (55%) [8, 9]. Вследствие описанных побочных эффектов и инвазивности метода этот способ лечения может быть показан только в отдельных, тщательно отобранных ситуациях.

Системная терапия

Парентеральная и пероральная глюкокортикоидная терапия является достаточно эффективной, обеспечивая снижение степени выраженности воспаления тканей глаза приблизительно у 2/3 пациентов [10]. К сожалению, данный вид лечения невозможно проводить длительно ввиду развития хорошо известных побочных эффектов стероидов в виде задержки роста, увеличения массы тела, остеопороза, сахарного диабета и артериальной гипертензии. Кроме того, глюкокортикоиды сами по себе могут приводить к развитию глаукомы и катаракты у детей. В связи с вероятностью развития указанных побочных эффектов, а также с непредсказуемым исходом оперативного вмешательства по поводу катаракты у больных увеитом, обусловленным ЮИА, в клиническую практику были внедрены метотрексат (МТ) и циклоспорин А (ЦиА), позволяющие снизить частоту применения стероидов [11].

Метотрексат

МТ представляет собой антиметаболит, используемый в течение длительного времени при лечении увеита. МТ часто применяют в качестве препарата первой линии терапии при минимальном использовании стероидов. МТ обеспечивает контроль воспаления внутриглазных структур при увеите, обусловленном ЮИА, у 45–72,6% пациентов в зависимости от использованного метода оценки степени выраженности воспаления и длительности наблюдения [12–15]. Низкие дозы МТ (7,5–15 мг/м² в нед) рассматривают в качестве терапии выбора увеита, обусловленного ЮИА, при его резистентности к местным глюкокортикоидам. Эффективность препарата была показана при ЮИА, а также при лечении увеита, обусловленного ЮИА, хотя и только в рамках небольших неконтролируемых исследований [16]. Другие сообщения свидетельствуют о том, что назначение МТ не обеспечивает полного контроля воспаления, не снижает потребности в глюкокортикоидах и не сокращает частоту рецидивов увеита приблизительно у 1/2 пациентов [17, 18]. На самом деле, хотя на фоне такой терапии у многих пациентов достигается латентное течение увеита, часто также требуется назначение местных стероидов.

Циклоспорин А

ЦиА был предложен в качестве альтернативы МТ для использования в отдельных случаях у детей [19] как в качестве монотерапии в суточной дозе 5–7 мг/кг, так и в комбинации с другими иммуносупрессантами в меньшей дозе [20]. К сожалению, опубликованы результаты только одного проспективного клинического исследования использования ЦиА в дозе 3–5 мг/кг в сут при ЮИА, в котором не было продемонстрировано отчетливого эффекта по сравнению со стандартной терапией [21].

В рамках многоцентрового ретроспективного исследования оценивали эффективность использования ЦиА в качестве монотерапии или в комбинации с глюкокортикоидами или МТ. Наблюдали 82 ребенка, страдавших ЮИА [22]. Полный контроль увеита в течение в среднем 3,9 лет достигался при использовании ЦиА в режиме монотерапии в средней дозе 2,9 мг/кг в сут у 24% пациентов. При комбинировании ЦиА с МТ эффективность терапии возрастала до 48,6%. Разрешения цистоидного отека желтого пятна на фоне такой терапии не происходило.

В терапии увеита используют и другие средства, в частности азатиоприн, хлорамбуцил или, в редких случаях, циклофосфамид — при отсутствии эффекта ЦиА или плохой его переносимости. Эти препараты продемонстрировали частичный и кратковременный эффект при большем риске развития побочных эффектов [11].

Микофенолата мофетил

Микофенолата мофетил (ММФ) применяют в виде монотерапии или в комбинации с ЦиА. Он продемонстрировал эффективность при лечении пациентов, страдавших аутоиммунной патологией глаза, в частности рубцующимся пемфигоидом или реакцией отторжения трансплантата роговицы, за счет снижения числа CD4-CD69+ Т-клеток в периферической крови [23].

ММФ обеспечивает выраженное подавление воспаления тканей глаза и снижает число рецидивов при переднем, промежуточном и заднем увеите, рефрактерном к другим иммуносупрессантам [24, 25]. Однако, хотя эти результаты являются достаточно оптимистичными, необходимо проведение крупных сравнительных исследований с длительным периодом наблюдения для подтверждения эффективности ММФ в достижении стойких благоприятных исходов.

Исследования применения препарата у детей, страдающих увеитом, показали, что ММФ позволяет снизить потребность в гормональной терапии у большинства пациентов, однако лишь у некоторых из них не отмечается рецидивов, в то время как у значительной части наблюдаемых улучшалась острота зрения или не регистрировалось ее ухудшения [26, 27]. Побочные эффекты легкой степени выраженности, как, например, головная боль, кожные высыпания и дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта, были зарегистрированы приблизительно у 40% пациентов. Однако, хотя ММФ, как представляется, обеспечивает эффективный контроль воспаления у пациентов с отсутствием ответа или непереносимостью МТ, при склерите и увеите, обусловленных ЮИА, вероятность успешного исхода терапии ниже [28].

Генно-инженерные биологические препараты

Внедрение в клиническую практику ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО) в значительной степени изменило подходы к лечению широкого спектра аутоиммунных, в т.ч. ревматических, болезней. Эти препараты производят с использованием генно-инженерных технологий, они представляют собой химерные или гуманизированные моноклональные антитела и растворимые рецепторы цитокинов. Их эффективность была продемонстрирована в рамках открытых исследований, однако контролируемых исследований при увеите, обусловленном ЮИА, до настоящего времени опубликовано не было. В табл. 1 представлены основные фармакологические свойства генно-инженерных биологических препаратов, применяемых при лечении увеита, обусловленного ЮИА.

Этанерцепт

Этанерцепт — гибридный белок, состоящий из ФНО рецептора, соединенного с Fc-доменом иммуноглобулина G₁ (IgG₁). Он с высокой аффинностью связывается с ФНО α, блокируя тем самым провоспалительный цитокиновый каскад реакций.

С 1999 г. этанерцепт зарегистрирован для использования при лечении полиартикулярного ЮИА у пациентов с отсутствием эффекта или непереносимостью монотерапии МТ [29]. Этанерцепт обычно вводят 2 раза в нед, подкожно, в дозе 25 мг (0,4 мг/кг у детей или подростков). Он эффективен при ЮИА, ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите и псориатическом артрите, однако оказался не в равной степени эффективным при лечении увеита [30].

В рамках небольшого неконтролируемого проспективного исследования этанерцепт использовался при лечении увеита, ассоциированного с ЮИА, резистентного к другим видам терапии, где продемонстрировал весьма оптимистичные результаты [31]. Эти данные не были подтверждены в рамках небольшого двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (в которое было включено 12 пациентов,

страдавших увеитом, ассоциированным с ЮИА), проведенного Национальными институтами здравоохранения США. В исследовании не было констатировано различия между этанерцептом и плацебо по результатам наблюдения в течение 6 мес. В частности, ни у одного из больных не было констатировано достоверного снижения степени выраженности воспаления тканей глаза [32].

В рамках исследования на основе использования опросников, проведенного в Германии, было показано, что рецидивы увеита имели место у 19 из 31 пациента (61%) на фоне терапии этанерцептом. Особенно высокий риск развития обострения увеита на фоне терапии этанерцептом (80%) был отмечен у пациентов, у которых диагностировали рецидивирующий увеит до начала терапии этанерцептом. У 2 больных увеит зарегистрировали впервые на фоне терапии этанерцептом [33]. Поскольку в других исследованиях вероятность развития увеита на фоне лечения этанерцептом была подтверждена, его применение противопоказано при олигоартикулярном ЮИА, характеризующимся высоким риском развития увеита.

Инфликсимаб

Инфликсимаб (ИНФ) представляет собой химерное мышино-человеческое моноклональное антитело к ФНО α. Препарат снижает концентрацию интерлейкина 6 и хемокинов, в т.ч. белка-хемоаттрактанта макрофагов 1-го типа, а также молекул адгезии (например, молекулы межклеточной адгезии 1-го типа). Было показано, что ИНФ эффективен в качестве краткосрочной иммуносупрессивной терапии при неинфекционном переднем и заднем увеите у детей [34–36]. Только в рамках проспективного открытого клинического исследования II фазы у взрослых пациентов была продемонстрирована эффективность ИНФ в большинстве случаев, однако частота серьезных побочных эффектов оказалась неожиданно высока (у 6 из 23 пациентов, 26%) [37]. В рамках ретроспективного анализа медицинской документации 21 ребенка, страдавшего увеитом и не ответившего на ранее проводимую альтернативную терапию, было показано, что ИНФ

Таблица 1. Генно-инженерные биологические препараты, используемые при лечении увеита, связанного с ювенильным идиопатическим артритом: основные свойства и побочные эффекты

Препарат	Структура	Способ введения	Доза	Побочные эффекты
Этанерцепт	p75Fc гибридный человеческий протеин-рецептор к ФНО α	Подкожные инъекции	0,4 мг/кг 2 раза в нед, (макс. доза 25 мг)	Инфузионные реакции, инфекции
Инфликсимаб	Химерное человеческо-мышинное моноклональное антитело к ФНО α	Внутривенные инфузии	3–5 мг/кг на 0, 2, 6-й нед, далее каждые 6–8 нед	Инфузионные реакции, инфекции, реактивация туберкулеза, образование антинуклеарных антител и антител к ДНК
Адалimumаб	Рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к ФНО α	Подкожные инъекции	20–40 мг/м ² каждые 2 нед	Инфузионные реакции, инфекции
Абатацепт	Человеческий гибридный белок, Fc-фрагмент иммуноглобулина — CTLA-4 рецептор	Внутривенные инфузии	10 мг/кг каждые 4 нед	Инфекции верхних дыхательных путей
Ритуксимаб	Химерное анти-CD 20 моноклональное антитело	Внутривенные инфузии	1000 мг на 1 и 15-й день, далее на 12 и 21-й мес (Miserocchi, Onal, 2008)	В-клеточная деплеция, инфекции

достоверно превосходил этанерцепт в степени улучшения остроты зрения, частоте развития глаукомы и других осложнений [38]. Следует отметить, что при лечении рефрактерного увеита также использовали более высокие дозы ИНФ. Kahn и соавт. назначали препарат в разовой дозе 10–20 мг/кг, и у всех 17 пациентов, в рамках проведенного ими исследования, отмечалось достоверное снижение или разрешение воспаления тканей глаза [36].

После получения этих результатов были предприняты попытки использования ИНФ при нарастании частоты обострений увеита, обусловленного ЮИА, и при болезни Бехчета. Однако эффективность препарата снижается со временем. Это недавно было констатировано в рамках 2 небольших описаний случаев детей, страдавших увеитом, обусловленным ЮИА, которых наблюдали в течение 2 лет [38, 39]. В большинстве опубликованных клинических наблюдений дети получали ИНФ в комбинации с МТ, поэтому любое клиническое улучшение может быть обусловлено комбинированной терапией, а не только использованием ИНФ [35, 36].

Адалимумаб

Адалимумаб (АДА) — полностью гуманизированное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG₁. Он с высокой аффинностью и специфичностью связывается с ФНО и блокирует его взаимодействие с рецепторами ФНО на поверхности клеток p55 и p75. Vazquez–Cobian [40] сообщил, что АДА снижал степень выраженности воспаления в 21 из 26 глаз (80,8%) у 14 детей, страдавших идиопатическим увеитом или увеитом, обусловленным ЮИА, при отсутствии связанных с его применением значимых нежелательных эффектов.

В рамках ретроспективного исследования, в которое было включено 18 пациентов, страдавших длительным рефрактерным увеитом, преимущественно связанным с ЮИА, было показано, что АДА хорошо переносился и являлся эффективным у пациентов, не отвечавших на комбинированную терапию, в т.ч. на лечение ингибитором ФНО α . Эффективность АДА превышала 88% при увеите и 62% — при артрите [41].

В рамках ретроспективного обсервационного исследования, в которое было включено 20 пациентов, в течение более 2 лет страдавших увеитом, обусловленным ЮИА, и не отвечавших на местную терапию и терапию второй линии и/или не соблюдавших ее режим, было показано, что использование АДА в течение минимум 3 мес обеспечивало улучшение в 35% случаев [42]. Наилучшие исходы отмечались у лиц более молодого возраста: более короткое течение ЮИА и меньшее число пораженных суставов на момент исходной оценки. В данном исследовании офтальмологические исходы не были столь же оптимистичными, как в других ретроспективных сериях наблюдений [43]. Различие, по всей вероятности, обусловлено несоответствием характеристик пациентов, в т.ч. возрастом на момент развития артрита и увеита, а также использовавшимися критериями ответа. В рамках проспективного нерандомизированного клинического исследования [44], в которое было включено 19 пациентов (взрослых и детей), получавших АДА в течение 1 года,

было показано улучшение остроты зрения в 12 из 38 глаз (31%) и ухудшение данного параметра только в одном глазу (2,6%). Цистойдный отек желтого пятна, констатированный по результатам оптической когерентной томографии в 86% глаз, на момент исходной оценки полностью разрешился в 54,5% случаев. Тем не менее, у 42% пациентов имели место рецидивы в течение 1-го года наблюдения, и они получали периокулярные инъекции стероидов.

Абатацепт

Абатацепт (АБА) представляет собой растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена антигена 4 цитотоксических Т лимфоцитов (CTLA-4), связанного с модифицированным Fc-доменом IgG₁ человека. Он с высокой авидностью взаимодействует с рецепторами CD80/CD86 на антиген-презентирующих клетках, блокирует костимулирующий сигнал CD28, что приводит к блокаде активации Т лимфоцитов. Препарат продемонстрировал эффективность при использовании в терапии рефрактерного ревматоидного артрита [45], и в 2008 г. был также зарегистрирован FDA (Food and Drug Administration) для его использования при лечении полиартикулярного ЮИА средней или тяжелой степени выраженности у пациентов в возрасте старше 6 лет.

Недавно были опубликованы сведения об эффективности и хорошей переносимости АБА в качестве краткосрочной терапии связанного с ЮИА увеита [46, 47]. Angeles-Han и соавт. описали пациента, у которого инфузии АБА привели к быстрому снижению степени выраженности воспаления тканей глаза и улучшению течения увеита вместе со снижением дозы параллельно использовавшихся препаратов. В процессе наблюдения длительностью 18 мес сохранялся удовлетворительный контроль увеита, и у пациента не отмечалось ни осложнений, ни нежелательных реакций. Позднее нами было проведено многоцентровое исследование эффективности препарата у пациентов, страдавших увеитом, обусловленным ЮИА, рефрактерным к иммуносупрессивной терапии и ингибиторам ФНО α . Данные пациенты получали АБА (внутривенно в дозе 10 мг/кг 1 раз в сут). В исследование было включено 7 пациентов, средняя длительность течения увеита составила 11,6 лет. У всех больных не было констатировано ответа на ранее проводившуюся иммуносупрессивную терапию и 2 или более ингибитора ФНО α . Все пациенты ответили на терапию АБА, у 6 человек сохранялась клиническая ремиссия после завершения терапии средней длительностью 9,2 мес. Интересно отметить, что средняя частота обострений увеита в течение 6 мес после лечения снизилась до 0,7 эпизодов (по сравнению с 3,7 эпизодами до начала терапии). Новых или усугубления имевшихся осложнений со стороны глаз зарегистрировано не было. Результаты двух последующих исследований подтвердили эти предварительные данные [48, 49]. Elhai и соавт. сообщили о 2 случаях связанного с ЮИА увеита, рефрактерного к иммуносупрессивной терапии и ингибиторам ФНО. Данные пациенты получали АБА (внутривенно в дозе 10 мг/кг 1 раз в мес), и у них регистрировалось стойкое снижение степени выраженности воспаления тканей передней камеры и улучшение остроты зрения в течение в среднем 13 мес наблюдения.

Аналогично Кенawy и соавт. описали 2 других клинических случая выраженного ответа рефрактерного увеита, ассоциированного с ЮИА, на терапию АБА. У этих пациентов отмечали стабильную ремиссию на фоне снижения потребности в глюкокортикоидах после 9 мес терапии. В настоящее время продолжается крупное многоцентровое исследование использования препарата при увеите, обусловленном ЮИА.

Хотя роль периферических и внутриглазных Т лимфоцитов при увеите пока не изучена [50, 51], эти первичные наблюдения свидетельствуют о том, что АБА может являться альтернативным вариантом лечения аутоиммунного увеита, рефрактерного к ингибиторам ФНО.

Ритуксимаб

Ритуксимаб (РТБ) представляет собой моноклональное антитело к рецепторам CD20, ингибирующее активность В-клеток. Его успешное применение при лечении рефрактерного полиартикулярного ЮИА [52] открыло новые перспективы к использованию также при лечении связанного с ЮИА увеита.

Обоснованием для потенциального использования РТБ при увеите, обусловленном ЮИА, послужили результаты исследования, выполненного на энуклеированном глазном яблоке ребенка 12 лет, страдавшего ЮИА [53]. При выполнении иммуногистохимического анализа было показано, что увеит — патологический процесс, преимущественно опосредованный В-клетками при незначительном участии в нем CD68- и CD8-позитивных супрессорных клеток. По этой причине В-клетки, по всей видимости, играют ключевую роль в развитии переднего увеита у больных ЮИА, что является патогенетическим обоснованием целесообразности использования низко- или высокомолекулярных лекарственных средств, ингибирующих В-клетки и, в частности, РТБ.

Было показано, что РТБ — эффективное и безопасное средство при лечении воспалительных заболеваний, в частности наиболее агрессивных и угрожающих потерей зрения вариантов воспаления и увеита [54].

Недавно было выполнено многоцентровое исследование, в которое было включено 7 пациентов, страдавших рефрактерным увеитом, обусловленным ЮИА, и получавших РТБ (средняя длительность периода наблюдения 11 мес). Данные пациенты быстро достигали инактивации заболевания на длительный период времени (в среднем 7,5 мес), кроме того, данный вид терапии позволял быстро снизить потребность в глюкокорти-

коидах и иммуносупрессивных средствах, которые применяли параллельно [55]. Хотя необходимо проведение дополнительных исследований эффективности РТБ и выяснения его точного режима дозирования, уже сейчас можно заключить, что данное средство может рассматриваться в качестве альтернативного варианта терапии у больных агрессивными формами ассоциированного с ЮИА увеита, не отвечающего на стандартную терапию и использование других высокомолекулярных средств.

КОНТРОЛЬ ЛЕЧЕНИЯ

Основные побочные эффекты различных иммуносупрессантов и ингибиторов ФНО обобщены в табл. 1 и 2.

В длительных клинических и постмаркетинговых исследованиях было показано, что ингибиторы ФНО α повышают риск присоединения инфекций по сравнению со стандартными болезньюмодифицирующими противоревматическими средствами (DMARD), особенно в начале курса лечения [56].

Наиболее часто регистрировались реакции в месте введения и инфузионные реакции, а также инфекции дыхательных путей, кожи и мочевыводящих путей [57, 58].

На фоне терапии рекомендуется также выполнение ряда лабораторных исследований, направленных на мониторинг функции органов и возможных аутоиммунных нарушений. Необходима оценка следующих лабораторных параметров: числа лейкоцитов, концентрации гемоглобина, числа тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, активности аланин- и аспартатаминотрансферазы, концентрации креатинина, мочевины, параметров анализа мочи, антиядерных антител, антител к экстрагируемым ядерным антигенам, антител к двойной спирали ДНК. Эти параметры следует оценить в начале лечения с последующей повторной оценкой каждые 3–4 мес. Пациентам, получающим ингибиторы ФНО, рекомендовано выполнение пробы Манту или альтернативного исследования. Кроме того, перед началом терапии и ежегодно впоследствии необходимо проведение квантиферонового теста (Quantiferon TB Gold).

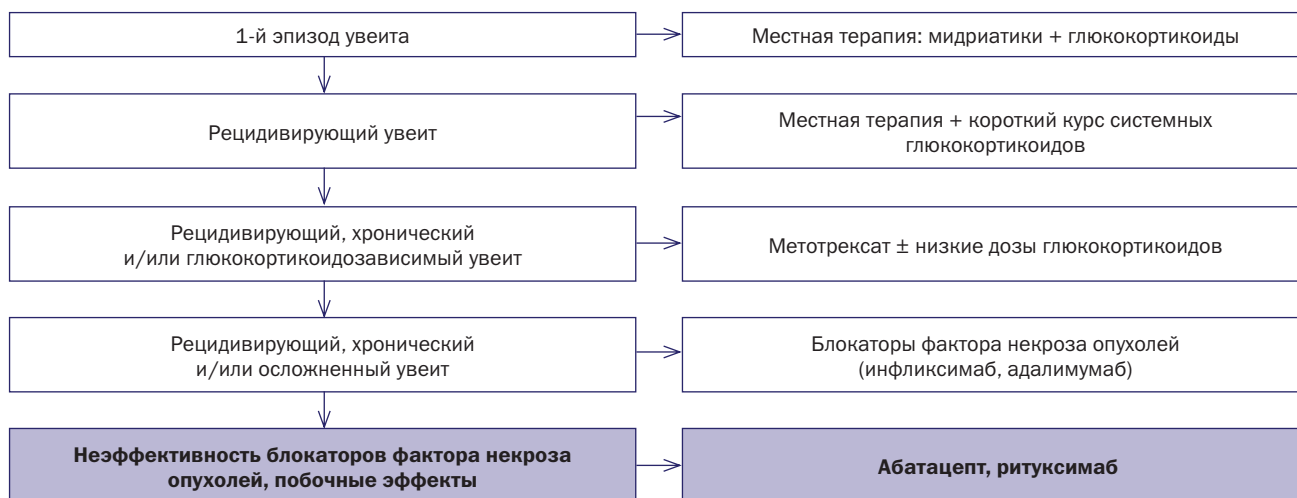
АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ УВЕИТА, СВЯЗАННОГО С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ (2012)

При лечении увеита, связанного с ЮИА, предлагается использование широкого спектра лекарственных средств, что отражает отсутствие единого мнения экс-

Таблица 2. Фармакологические характеристики и побочные эффекты иммуносупрессантов, используемых при лечении увеита, связанного с ювенильным идиопатическим артритом

Препарат	Механизм действия	Способ введения	Доза	Основные побочные эффекты
Метотрексат	Аналог фолиевой кислоты, ингибитор дигидрофолат редуказы	Перорально или парентерально	10–30 мг/м ² в нед	Тошнота, рвота, диспепсия, гепатотоксичность, инфузионные реакции
Циклоспорин	Циклический пептид, ингибитор пролиферации Т лимфоцитов	Перорально	2–5 мг/кг в день	Гирсутизм, гипертензия, почечная недостаточность, тошнота, рвота, гипертрофия десен
Микофенолата мофетил	Ингибитор пуринового обмена	Перорально	0,5–1 г/м ² в день	Тошнота, рвота, диспепсия, диарея

Рис. 3. Принципы лечения увеита, связанного с ювенильным идиопатическим артритом (2012)



пертов относительно данной проблемы. В результате современные стратегии терапии в широких пределах варьируют по типу и временным параметрам и часто не обеспечивают адекватного контроля воспаления тканей глаза, вследствие чего побочные эффекты и неблагоприятные исходы со стороны органов зрения встречаются довольно часто [59–61]. Таким образом, разнообразие вариантов лечения и сроков назначения наиболее активной терапии являются критическими аспектами при увеите, обусловленном ЮИА, и могут отражать различие наблюдаемых исходов.

Согласно сведениям, недавно опубликованным в литературных источниках, и нашему личному опыту лече-

ния увеита, обусловленного ЮИА, мы предлагаем практический подход к лечению (рис. 3).

Он соответствует этапному подходу, согласно которому местные средства комбинируют с классическими системными иммуносупрессантами, а затем, в соответствии со степенью тяжести заболевания, — с генно-инженерными биологическими препаратами.

Расширение представлений о патогенезе воспаления тканей глаза и возможностях прогнозирования течения заболевания, возможно, послужит причиной изменения данного алгоритма и разработки обратного принципа лечения, предусматривающего назначение наиболее активных средств в качестве терапии первой линии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saurenmann R.K., Levin A.V., Feldman B.M., Rose J.B., Laxer R.M., Schneider R., Silverman E.D. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term follow up study. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (2): 647–657.
2. Zulian F., Martini G., Falcini F., Gerloni V., Zannin M.E., Pinello L. Early predictors of severe course of uveitis in oligo-articular juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2002; 29: 2446–2453.
3. Heiligenhaus A., Niewerth M., Ganzer G., Heinz C., Minden K. German uveitis in childhood study group. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46 (6): 1015–1019.
4. Edelsten C. Reconsidering treatment options in childhood uveitis. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91 (2): 133–134.
5. Chylack L.T., Jr. The ocular manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1977; 20 (2): 217–223.
6. Duguid I.G., Ford R.L., Horgan S.E., Towler H.M., Lightman S.L. Combined orbital floor betamethasone and depot methylprednisolone in uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2005; 13 (1): 19–24.
7. Ferrante P., Ramsey A., Bunce C., Lightman S. Clinical trial to compare efficacy and side-effects of injection of posterior sub-Tenon triamcinolone versus orbital floor methylprednisolone in the management of posterior uveitis. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2004; 32: 563–568.
8. Sallam A., Comer R.M., Chang J.H., Grigg J.R., Andrews R., McCluskey P.J. et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for uveitic macular edema in children. *Arch. Ophthalmol.* 2008; 126 (2): 200–205.
9. Suarez-Figueroa M., Contreras I., Noval S. Side-effects of triamcinolone in young patients. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2006; 81 (7): 405–407.
10. Nguyen Q.D., Foster C.S. Saving the vision of children with juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *JAMA.* 1998; 280 (13): 1133–1134.
11. Jabs D.A., Rosenbaum J.T., Foster C.S. et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory diseases: recommendations from an expert panel. *Am. J. Ophthalmol.* 2000; 130: 492–513.
12. Wong V.G. Methotrexate treatment of uveal disease. *Am. J. Med. Sci.* 1966; 251: 239–241.
13. Bom S., Zamiri P., Lightman S. Use of methotrexate in the management of sight-threatening uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2001; 9 (1): 35–40.
14. Samson C.M., Waheed N., Baltatzis S., Foster C.S. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients. *Ophthalmology.* 2001; 108: 1134–1139.
15. Foeldvari I., Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2005; 32: 362–365.
16. Weiss A.H., Wallace C.A., Sherry D.D. Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr.* 1998; 133 (2): 266–268.

17. Shah S.S., Lowder C.Y., Schmitt M.A. et al. Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology*. 1992; 99: 1419–1423.
18. Heiligenhaus A., Mingels A., Heinz C., Ganster G. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication. *Eur. J. Ophthalmol.* 2007; 17 (5): 743–748.
19. Kilmartin D.J., Forrester J.V., Dick A.D. Cyclosporin A therapy in refractory non-infectious childhood uveitis. *Br. J. Ophthalmol.* 1998; 82: 737–742.
20. Nussenblatt R.B., Palestine A.G., Chan C.C., Stevens G. Jr., Mellow S.D., Green S.B. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 1991; 112 (2): 138–146.
21. Gerloni V., Cimaz R., Gattinara M., Arnoldi C., Pontikaki I., Fantini F. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40: 907–913.
22. Tappeiner C., Roesel M., Heinz C., Michels H., Ganster G., Heiligenhaus A. Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Eye advance online publication*. 13 June 2008; doi: 10.1038/eye.2008.174
23. Kilmartin D.J., Fletcher Z.J., Almeida J.A., Liversidge J.V., Dick A.D. CD69 expression on peripheral CD4+ T cells parallels disease activity and is reduced by mycophenolate mofetil therapy in uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001; 42 (6): 1285–1292.
24. Zierhut M., Stubiger N., Aboalchamat W., Landerberger H., Bialasiewicz A.A., Engelmann K. Immunosuppressive therapy with mycophenolate mofetil (CellCept) in treatment of uveitis. *Ophthalmologie*. 2001; 98 (7): 647–651.
25. Greiner K., Varikara M., Santiago C., Forrester J.V. Efficiency of mycophenolate mofetil in the treatment of intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmologie*. 2002; 99 (9): 691–694.
26. Doycheva D., Deuter C., Stuebiger N., Biester S., Zierhut M. Mycophenolate mofetil in the treatment of uveitis in children. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91: 180–184.
27. Teoh S.C., Hogan A.C., Dick A.D., Lee R.W. Mycophenolate mofetil for the treatment of uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 146: 752–760.
28. Sobrin L., Christen W., Foster C.S. Mycophenolate mofetil after methotrexate failure or intolerance in the treatment of scleritis and uveitis. *Ophthalmology*. 2008; 115 (8): 1416–1421.
29. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A., Cawkwell G.D., Silverman E.D., Nocton J.J. et al. (Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group). Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 763–769.
30. Dick A.D. Biologics in the treatment of uveitis. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2007; 18: 481–486.
31. Reiff A., Takei S., Sadeghi S., Stout A., Shaham B., Bernstein B. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1411–1415.
32. Smith J.A., Thompson D.J., Whittcup S.M. et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 53: 18–23.
33. Schmeling H., Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*.
34. Richards J.C., Tay-Kearney M.L., Murray K., Manners P. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2005; 33 (5): 461–468.
35. Rajaraman R.T., Kimura Y., Li S., Haines K., Chu D.S. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab. *Ophthalmology*. 2006; 113 (2): 308–314.
36. Kahn P., Weiss M., Imundo L.F., Levy D.M. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology*. 2006; 113: 860–864.
37. Suhler E.B., Smith J.R., Wertheim M.S., Lauer A.K., Kurz D.E., Pickard T.D. et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch. Ophthalmol.* 2005; 123: 903–912.
38. Saurenmann R.K., Levin A.V., Rose J.B. et al. Tumour necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatology*. 2006; 45: 982–989.
39. Ardoin S.P., Kredich D., Rabinovich E., Schanberg L.E., Jaffe G.J. Infliximab to treat chronic noninfectious uveitis in children: retrospective case series with long-term follow-up. *Am. J. Ophthalmol.* 2007; 144: 844–849.
40. Vasquez-Cobian L.B., Flynn T., Lehman T.J. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J. Pediatr.* 2006; 149 (4): 572–575.
41. Biester S., Deuter C., Michels H., Kuemmerle-Deschner J., Doycheva D., Zierhut M. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91 (3): 319–324.
42. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindhal P., Latva K., Aalto K., Honkanen V. et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 (3): 339–344.
43. Gallagher M., Quinones K., Cervantes-Castaneda R.A., Yilmaz T., Foster C.S. Biological response modifier therapy for refractory childhood uveitis. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91 (10): 1341–1344.
44. Diaz-Llopis M., Garcia-Delpech S., Salom D., Udaondo P., Hernandez-Garfella M., Bosch-Morell F. et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2008; 24 (3): 351–361.
45. Genovese M.C., Becker J.C., Schiff M. et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1114–1123.
46. Angeles-Han S., Flynn T., Lehman T. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis — a case report. *J. Rheumatol.* 2008; 35: 1897–1898.
47. Zulian F., Balzarini M., Falcini F., Alessio M., Cimaz R. et al. Abatacept in refractory anti-TNF resistant juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res.* 2010; 62: 821–825.
48. Elhai M., Deslandre C.J., Kahan A. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: two new cases. Comment on the article by Zulian et al. *Arthritis Care Res.* 2011; 63: 307–310.
49. Kenawy N., Cleary G., Mewar D., Beare N., Chandna A., Pearce I. et al. Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2011; 249: 297–300.
50. Deschenes J., Char D.H., Kaleta S. Activated T lymphocytes in uveitis. *Br. J. Ophthalmol.* 1988; 72: 83–87.
51. Wang X.C., Norose K., Yano A., Ohta K., Segawa K. et al. Two-color flow cytometric analysis of activated T lymphocytes in aqueous humor of patients with endogenous vs. exogenous uveitis. *Curr. Eye Res.* 1995; 14: 425–433.
52. Kuek A., Hazleman B.L., Gaston J.H., Ostor A.J.K. Successful treatment of refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis with rituximab. *Rheumatology*. 2006; 45: 1448–1449.
53. Parikh J.C., Tawansy K.A., Rao N.A. Immunohistochemical study of chronic nongranulomatous anterior uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Ophthalmology*. 2008; 20 (10): 1–3.
54. Miserocchi E., Pontikaki I., Modorati G., Gattinara M., Meroni P.L., Gerloni V. et al. Anti-CD 20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for inflammatory ocular diseases. *Autoimmun. Rev.* 2011; 11: 35–39.
55. Heiligenhaus A., Miserocchi E., Heinz C., Gerloni V., Kotaniemi K. et al. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology*. 2011; 50: 1390–1394.
56. Furst D.E. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2010; 39: 327–346.
57. Trachana M., Pratsidou-Gertsis P., Pardalos G., Kozeis N., Badouraki M., Kanakoudi-Tsakalidou F. et al. Safety and efficacy of adalimumab treatment in Greek children with juvenile idiopathic arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2011; 40: 101–107.
58. Tugal-Tutkun I., Ayranci O., Kasapcopur O., Kir N. Retrospective analysis of children with uveitis treated with infliximab. *J. AAPOS*. 2008; 12: 611–613.
59. Kump L.I., Castaneda R.A., Andreoudi S.N., Reed G.F., Foster C.S. Visual outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ophthalmology*. 2006; 113 (10): 1874–1877. Epub.: 2006.
60. Thorne J.E., Woreta F., Kedhar S.R., Dunn J.P., Jabs D.A. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss. *Am. J. Ophthalmol.* 2007; 143 (4): 647–655.
61. Woreta F., Thorne J.E., Jabs D.A., Kedhar S.R., Dunn J.P. Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am. J. Ophthalmol.* 2007; 143 (4): 647–655.