

Генно-инженерные биологические препараты в лечении увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями, у детей

Л.А. Катаргина, Е.В. Денисова, А.В. Старикова,
Н.В. Любимова, Я.О. Веклич, Н.А. Осипова

Адрес для переписки: Людмила Анатольевна Катаргина, kafedra@igb.ru

Изучена эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включенных в схему комплексного лечения ревматических заболеваний (ювенильный идиопатический артрит, болезнь Бехчета), в отношении ассоциированного увеита различной тяжести у 110 детей в возрасте от 2 до 17 лет. Сроки наблюдения – от 2 до 52 месяцев. 26 пациентов получали последовательно от 2 до 5 ГИБП. При назначении инфликсимаба ремиссия увеита наступила у 31% из 42 детей, активность заболевания и/или частота рецидивов снизились еще у 14,3%, на фоне применения адалимумаба – у 43,1 и 41,2% из 51 пациента, абатацепта – у 33,4 и 33,3% из 24 детей соответственно. Прослежена связь между эффективностью терапии и тяжестью увеита на момент начала лечения. Назначение адалимумаба индуцировало стойкую ремиссию панuveита, резистентного к терапии глюкокортикостероидами и циклоспорином, у 2 пациентов с болезнью Бехчета. При назначении ритуксимаба стойкая ремиссия увеита достигнута у 1 из 4 пациентов. На фоне лечения тоцилизумабом (1 пациент) отмечено обострение увеита. Послеоперационный период (55 операций, 38 глаз, 30 пациентов) в 91% случаев протекал без воспалительных осложнений. Местных побочных явлений отмечено не было, системные возникли у 11,8% пациентов, в связи с чем у 6,4% больных ГИБП были отменены. Обоснована необходимость дальнейших исследований эффективности ГИБП как при увеитах, ассоциированных с ревматическими заболеваниями, так и при аутоиммунных увеитах иной этиологии для определения критериев успеха, дифференцированных показаний и схем терапии.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты, увеит, ювенильный идиопатический артрит, болезнь Бехчета

Введение

Увеит (воспаление сосудистой оболочки глаза) – одно из наиболее частых и тяжелых экстраартикулярных проявлений ревматических заболеваний (РЗ) у детей, прежде всего ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Увеит возникает у 12–24% детей с ЮИА, частота развития осложнений достигает 80%, 7–12% пациентов становятся слепыми [1–5]. Из-за недостаточной эффективности местного противовоспалительного лечения увеита в большинстве случаев назначают системную терапию. Основными препаратами системного лечения увеитов остаются глюкокортикостероиды (ГКС), циклоспорин А и метотрексат. Однако их эффективность даже при комбинированном применении не превышает 48–71%, а применение нередко сопровождается развитием побочных реакций [1–3, 6, 7]. Результатом изучения молекулярных механизмов патогенеза иммуноопосредованных заболеваний стало появление в клинической практике в конце 1990-х гг. генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – полученных генно-инженерным путем препаратов моноклональных антител против отдельных детерминант иммунокомпетент-



ных клеток, молекул адгезии, цитокинов и их рецепторов. Это позволило проводить целенаправленную и вместе с тем мощную иммуносупрессивную терапию, что имело революционное значение в лечении различных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний. В ходе многочисленных исследований установлена эффективность ГИБП при ЮИА [8, 9]. Однако их влияние на течение ассоциированного увеита изучено в небольших группах пациентов, а полученные результаты значительно варьируют [10–24]. Между тем общепризнанным считается частое отсутствие корреляции тяжести течения и активности увеита и суставного синдрома, а также их ответа на базисную терапию [2, 3].

Целью исследования стало изучение эффективности ГИБП в лечении ассоциированных с РЗ увеитов у детей.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 110 детей (82 девочки, 28 мальчиков) в возрасте от 2 до 17 лет с увеитом, ассоциированным с РЗ, преимущественно с олигоартрикулярным и полиартрикулярным субтипами ЮИА (табл. 1). Назначение ГИБП было инициировано ревматологами ведущих научно-исследовательских учреждений Москвы: к.м.н. И.П. Никишиной (детское отделение НИИ ревматологии РАМН), профессором Е.И. Алексеевой (отделение ревматологии Научного центра здоровья детей РАМН), профессором Н.А. Геппе (университетская детская клиническая больница Первого МГМУ им. И.М. Сеченова). Дети наблюдались по поводу основного заболевания. Показанием к применению ГИБП стала недостаточная эффективность традиционной терапии системного процесса или ее плохая переносимость и развитие побочных эффектов. ГИБП назначали по стандартным схемам, применяемым в ревматологии. Большинство

Таблица 1. Этиологическая структура ревматических заболеваний, ассоциированных с увеитом

Ревматические заболевания		Количество пациентов	
		абс.	%
Ювенильный идиопатический артрит	олигоартрит	61	55,5
	полиартрит	34	30,9
	системный	5	4,6
	псориатический артрит	4	3,6
	спондилоартрит	4	3,6
Болезнь Бехчета		2	1,8
		Всего: 110	100

пациентов получали ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа).

Инфликсимаб (Ремикейд®) – препарат химерных иммуноглобулинов G1 (IgG1) моноклональных антител к ФНО-альфа – получали 52 пациента в дозе 2,5–12,5 мг/кг (в среднем – 6,7 мг/кг) внутривенно по схеме: 0-я, 2-я, 6-я неделя, далее – каждые 8 недель. Период наблюдения – от 2 до 49 месяцев (в среднем – $11,3 \pm 10,4$ месяца). Двум детям группы инфликсимаба ранее проводилось лечение этанерцептом (Энбрел), на фоне которого был выявлен дебют увеита.

Адалимумаб (Хумира®) – препарат моноклональных антител к ФНО-альфа, идентичных IgG1 человека, – получали 57 пациентов (55 – с различными субтипами ЮИА, 2 – с болезнью Бехчета) в дозе 40 мг/м² подкожно каждые 2 недели. Период наблюдения – от 3 до 52 месяцев (в среднем – $17,3 \pm 14,1$ месяца). 38 детям адалимумаб назначали в качестве первого ГИБП, 15 пациентам ранее проводилось лечение инфликсимабом, 2 детям – этанерцептом, на фоне которого в одном случае отмечались манифестации увеита, в другом наблюдался персистирующий воспалительный процесс в глазу, 1 ребенку – абатацептом, в период применения которого был отмечен дебют увеита. Этанерцепт (Энбрел) – препарат, содержащий растворимые

p75-рецепторы к ФНО-альфа, связанные с Fc-фрагментом IgG1 человека, – был назначен 6 пациентам (5 – без увеита, 1 – с активным воспалительным процессом в глазу) подкожно 0,4 мг/кг 2 раза в неделю.

Ритуксимаб (Мабтера®) – препарат химерных моноклональных антител, связывающихся с трансмембранным антигеном CD20 на В-лимфоцитах, – назначался 4 детям в дозе 375 мг/м² внутривенно еженедельно № 4. Два ребенка ранее получали инфликсимаб, 1 пациент – адалимумаб. Одному пациенту был проведен 1 курс, 2 детям – 2 курса лечения с интервалами 4 и 8 месяцев, 1 ребенку – 3 курса лечения с интервалом 6 месяцев.

Абатацепт (Оренсия®) – блокатор костимулирующего сигнала активации Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD28, – назначался 25 детям в дозе 10 мг/кг внутривенно по схеме: 0-я, 2-я, 4-я неделя, далее – каждые 4 недели. 9 пациентов ранее получали другие ГИБП: 6 детей – инфликсимаб, 1 ребенок – адалимумаб, 1 пациент – последовательно инфликсимаб и адалимумаб, 1 ребенок – инфликсимаб, ритуксимаб и адалимумаб. Длительность наблюдения на фоне терапии абатацептом – от 3 до 28 месяцев (в среднем – $12,9 \pm 7,7$ месяца).

Тоцилизумаб (Актемра®) – препарат гуманизированных моноклональных антител к рецептору

Таблица 2. Препараты, получаемые пациентами параллельно с ГИБП

Базисные препараты	Число детей
Метотрексат	58
Циклоспорин	4
Сульфасалазин	4
ГКС	1
Лефлуномид	1
Метотрексат и циклоспорин	18
ГКС и метотрексат	18
ГКС, метотрексат и циклоспорин	2
ГКС, метотрексат и сульфасалазин	1
ГКС, лефлуномид и сульфасалазин	1
Монотерапия адалимумабом	2
	Всего 110

интерлейкина-6 – в дозе 8,3 мг/кг внутривенно 1 раз в 4 недели назначали 1 ребенку с неэффективностью предшествующей терапии инфликсимабом, ритуксимабом, адалимумабом и абатацептом. Длительность наблюдения – 25 месяцев. Таким образом, 26 пациентов получали в период наблюдения от 2 до 5 ГИБП.

ГИБП применяли, как правило, в составе комплексной системной терапии. Обычно их сочетали с метотрексатом, его комбинацией с циклоспорином или небольшими дозами глюкокортикостероидов (табл. 2). В период активности увеита назначали местную противовоспалительную терапию: инстилляции ГКС и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), при тяжелом течении заболевания – периокулярные инъекции ГКС.

Эффективность лечения оценивали по динамике воспалительного процесса в глазу и частоте рецидивов увеита. Анализировали данные комплексного офтальмологического обследования [1, 2, 25]. Тяжесть воспалительного процесса в глазу на момент назначения ГИБП значительно

варьировала и определялась на основании суммарной оценки выраженности и распространенности воспалительного процесса. В тяжелых случаях наблюдались интенсивная «запотелость» эндотелия роговицы, множественные преципитаты, клеточная реакция в передней камере (3–4-й степени), отек радужки с формированием задних синехий или заращением зрачка, клеточная реакция в стекловидном теле, папиллит и макулярный отек.

Увеит средней тяжести протекал с менее выраженными изменениями роговицы (умеренная «запотелость» эндотелия, немногочисленные преципитаты), экссудацией в переднюю камеру (количество клеток 2-й степени), отеком радужки, клеточной реакцией в стекловидном теле, папиллитом и/или макулярным отеком.

При легком течении заболевания отмечалась небольшая «запотелость» эндотелия, единичные преципитаты, клетки в передней камере 1-й степени, немногочисленные клетки в стекловидном теле или их отсутствие, нормальная картина глазного дна.

Ремиссией считали отсутствие клинических признаков активного воспалительного процесса от 1,5–2 месяцев до окончания периода наблюдения на фоне проводимой терапии. При двустороннем увеите и воспалительном процессе различной тяжести (частоте обострений) учитывали состояние «худшего» глаза.

Длительность заболевания увеитом до начала биотерапии у 99 детей составила от 1 месяца до 12 лет, у 11 пациентов его манифестации отмечались на фоне применения ГИБП. У большинства пациентов с ЮИА (103 ребенка из 108, 95,4%) воспалительный процесс протекал по типу иридоциклита, реже – панuveита (3 ребенка, 2,8%) или периферического увеита (2 пациента, 1,8%). У детей с болезнью Бехчета наблюдался панuveит. Как правило, заболевание глаз было двусторонним (84 ребенка, 76,4%).

До назначения ГИБП в 63 (57,2%) случаях, несмотря на проводимую традиционную иммуносупрессивную терапию 1–3 препаратами, увеит носил хронический характер или обострения воспалительного процесса кратковременно купировались только на фоне периокулярных инъекций и/или частых (6–8 раз в день) инстилляций ГКС и при уменьшении местной терапии возникали вновь. Еще в 17 (15,5%) случаях ГИБП назначались в ранние (до 2 месяцев) сроки после дебюта увеита.

Результаты

При включении в схему терапии инфликсимаба ремиссия увеита отмечена у 13 (31%) из 42 пациентов с активным воспалительным процессом на момент начала лечения. Еще в 6 (14,3%) случаях наблюдалось уменьшение частоты и тяжести рецидивов, но стойкой ремиссии не наступало. Ремиссия увеита достигнута в том числе у одного ребенка с манифестацией увеита на фоне терапии этанерцептом, однако у другого ребенка назначение инфликсимаба не привело к купированию воспалительного процесса в глазу. Только у половины пациентов (6 детей (46,2%) из 13) после наступления ремиссии увеита удалось отменить местную противовоспалительную терапию. В остальных случаях для поддержания такого состояния потребовались инстилляции ГКС и/или НПВП от 1 до 3 раз в день.

Прослежена связь между эффективностью терапии инфликсимабом и тяжестью увеита до начала лечения (табл. 3). В то же время четкой связи между результатами лечения увеита и дозой препарата в анализируемой группе пациентов не выявлено.

У одной пациентки, находившейся под нашим наблюдением более 12 месяцев, с наступлением ремиссии увеита на фоне лечения инфликсимабом возникло обострение через 25 месяцев



после начала терапии с последующим рецидивирующим течением воспалительного процесса в глазу.

У 6 детей в период назначения инфликсимаба увеит находился в стадии ремиссии. На фоне применения препарата в течение 23,5 месяца рецидив воспалительного процесса выявлен у 1 ребенка через 1,5 месяца после начала терапии. Однако увеит быстро (в течение 1 месяца) купировали инстилляциями ГКС и НПВП, и на протяжении последующих 6 месяцев на фоне только прежней системной терапии (метотрексат, инфликсимаб) обострений воспалительного процесса зарегистрировано не было.

Интересно, что у 4 детей, несмотря на лечение системного процесса инфликсимабом, наступил дебют увеита. Это были пациенты младшего возраста (2,5–4 года), с ранним и относительно недавним (2 месяца – 3 года) дебютом суставного синдрома, что позволяет отнести их к группе высокого риска развития тяжелого увеита. При этом воспалительный процесс в глазу в 3 случаях был легким, в 1 случае – средней тяжести, что может быть обусловлено влиянием препаратов (метотрексат, инфликсимаб, у 1 ребенка – в комбинации с циклоспорином). У одного ребенка из двух детей, которым терапия инфликсимабом была продолжена после манифестации увеита, наступила ремиссия воспалительного процесса, у другого – увеит рецидивировал в течение последующих 12 месяцев (срок применения препарата).

При назначении адалимумаба ремиссия достигнута у 22 детей (43,1%) из 51 пациента с активным ЮИА-ассоциированным увеитом, улучшение отмечено еще у 21 ребенка (41,2%). У 4 детей в период назначения препарата увеит находился в стадии стойкой ремиссии, на фоне терапии в течение 3–18 месяцев обострений воспалительного процесса не наблюдалось.

Как и в отношении инфликсимаба, прослежена связь между результатами лечения и тяжестью воспалительного процесса в глазу: ремиссия и улучшение при легком течении увеита регистрировались значительно чаще, чем при среднетяжелом и тяжелом, эффективность терапии при которых существенно не отличалась (табл. 4). Установлено, что частота наступления ремиссии при применении адалимумаба достоверно выше, чем при введении инфликсимаба (43,1 и 31% соответственно, $p < 0,05$), при сравнимой тяжести заболевания в обеих группах пациентов.

Из 10 детей, ранее получавших инфликсимаб без эффекта в отношении увеита, при лечении адалимумабом в 5 случаях наступила ремиссия, в 4 – улучшение, в 1 случае активность воспалительного процесса сохранилась. Ремиссия увеита наступила и у пациентки с развитием вторичной резистентности к инфликсимабу. У 2 детей с дебютом увеита в период терапии инфликсимабом и у 1 ребенка

на фоне лечения этанерцептом при назначении адалимумаба отмечена положительная динамика, но стойкой ремиссии не наблюдалось. У ребенка с персистирующей активностью увеита на фоне лечения этанерцептом при его замене адалимумабом отмечено значительное уменьшение частоты и тяжести обострений.

Тем не менее у 7 (30,4%) из 23 пациентов, получавших препарат более 1 года с наступлением в ближайшие сроки ремиссии или улучшения, наблюдалась активизация увеита или нарастание частоты обострений через 11–24 месяца после начала терапии. Вероятно, это было обусловлено развитием вторичной резистентности к препарату.

Необходимо отметить имевший место случай дебюта увеита через 1 год 4 месяца после начала терапии адалимумабом у девочки с 10-летним анамнезом полиартикулярного ЮИА. Воспалительный процесс в глазу протекал легко, и на фоне инстилляций ГКС и НПВП в течение 2 месяцев достигнута ремис-

Таблица 3. Эффективность применения инфликсимаба

Тяжесть увеита до лечения	Число пациентов	Результат лечения, абс. (%)		
		ремиссия	улучшение	без динамики
Тяжелая	7	1 (14,3)	1 (14,3)	5 (71,4)
Средняя	24	8 (33,3)	2 (8,3)	14 (54,8)
Легкая	11	4 (36,4)	3 (27,2)	4 (36,4)
	Всего 42	13 (31)	6 (14,3)	23 (54,8)

Таблица 4. Эффективность применения адалимумаба

Тяжесть увеита до лечения	Число пациентов	Результат лечения, абс. (%)		
		ремиссия	улучшение	без динамики
Тяжелая	8	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25)
Средняя	25	10 (40)	10 (40)	5 (20)
Легкая	18	9 (50)	8 (44,4)	1 (5,6)
	Всего 51	22 (43,1)	21 (41,2)	8 (15,7)

Таблица 5. Эффективность применения абатацепта

Тяжесть увеита до лечения	Число пациентов	Результат лечения, абс. (%)		
		ремиссия	улучшение	без динамики
Тяжелая	4	2 (50)	1 (25)	1 (25)
Средняя	15	3 (20)	6 (40)	6 (40)
Легкая	5	3 (60)	1 (20)	1 (20)
	Всего 24	8 (33,4)	8 (33,3)	8 (33,3)

сия увеита. В ходе дальнейшего 6-месячного наблюдения при продолжении только прежней системной терапии обострений увеита зарегистрировано не было.

Отдельно рассмотрены 2 ребенка с болезнью Бехчета и тяжелым увеитом, резистентным к проводившейся ранее местной терапии ГКС и системной – циклоспорином. У обоих пациентов после назначения адалимумаба наступила стойкая ремиссия воспалительного процесса в период наблюдения – 45 и 36 месяцев. При достижении ремиссии были отменены циклоспорин и местная противовоспалительная терапия, в то время как у пациентов с ЮИА-ассоциированными увеитами на фоне терапии адалимумабом отменить инстилляции удалось лишь в 11 (50%) из 22 случаев.

На фоне применения этанерцепта у 5 детей наблюдалась манифестация увеита в период от 2 месяцев до 1 года 6 месяцев после начала терапии. У ребенка с активным увеитом на момент назначения этанерцепта при применении препарата в течение 13 месяцев отмечалось непрерывно рецидивирующее течение воспалительного процесса.

Представляют интерес результаты применения абатацепта. Ремиссия увеита наступила у 8 (33,4%) из 24 пациентов с активным увеитом на момент начала терапии, улучшение – еще у 8 (33,4%) (табл. 5). У 1 ребенка увеит манифестировал на фоне лечения абатацептом, у 1 ребен-

ка был в стадии стойкой ремиссии. Положительная динамика наблюдалась только у 2 (25%) из 8 детей с ранее недостаточной эффективностью ингибиторов ФНО-альфа в отношении увеита. У пациентов, не получавших ГИБП, ремиссия наступила в 8 (53,3%) случаях, улучшение – еще в 6 (40%) из 15 случаев при сравнимой тяжести воспалительного процесса в обеих группах. У ребенка с дебютом увеита на фоне лечения абатацептом в течение последующих 9 месяцев его применения отмечено рецидивирующее течение заболевания. Из 8 детей с наступлением ремиссии увеита местное лечение удалось отметить 3 (37,5%). Ни у одного из 5 пациентов с ремиссией увеита, находившихся под нашим наблюдением 10 месяцев и более, не отмечено развитие вторичной резистентности к препарату.

Отчетливого влияния первой инъекции ГИБП на течение увеита обычно не наблюдалось. Сроки наступления улучшения и ремиссии значительно варьировали и зависели от тяжести заболевания: уменьшение активности увеита отмечалось через 0,5–2 месяца, а ремиссия воспаления наступала через 2–4 месяца. При отсутствии положительной динамики в этот период дальнейшее применение препаратов не приводило к стабилизации процесса в глазу.

Из 4 детей, которым был назначен ритуксимаб, после первого курса терапии у 3 (75%) пациентов наступила ремиссия увеита,

в том числе у 1 ребенка с ранее неэффективным применением инфликсимаба и у 1 пациента с тяжелым обострением увеита через год лечения адалимумабом. Однако у обоих пациентов через 4 и 5 месяцев после второго курса лечения отмечен рецидив увеита, и проведенный первому ребенку через 6 месяцев третий курс терапии не привел к купированию воспалительного процесса.

Лечение тоцилизумабом проводилось только одному ребенку, что не позволяет оценить эффективность препарата в отношении увеитов. У пациентки с тяжелой полиартикулярной формой ЮИА и отсутствием ремиссии заболевания, несмотря на различные варианты базисной терапии, в том числе ГИБП, и рецидивирующим увеитом на фоне замены абатацепта тоцилизумабом в схеме комплексной терапии, включающей помимо ГИБП метотрексат и циклоспорин, наблюдалось тяжелое обострение увеита.

Послеоперационный период хирургических вмешательств (по поводу катаракты, глаукомы или фиброзных изменений стекловидного тела), выполненных на фоне ГИБП (55 операций, 38 глаз, 30 пациентов), в большинстве (91%) случаев протекал без воспалительных реакций.

Местных нежелательных явлений при применении ГИБП отмечено не было. В то же время у 4 детей в 5 глазах в отдаленные сроки после операции (3–4 месяца, в 1 случае – 4 года 7 месяцев) наблюдались внутриглазные кровоизлияния неясного генеза на фоне вялотекущего или обострения увеита – осложнение, не характерное для ЮИА-ассоциированных увеитов. Однако связи их развития с введением ингибиторов ФНО-альфа выявлено не было.

Согласно медицинским документам, системные побочные эффекты возникли у 13 (11,8%) наблюдаемых нами пациентов (инфузионные реакции – у 5, транзиторная цитопения – у 3,



реактивация латентного туберкулеза – у 2, значительное увеличение частоты респираторных инфекций – у 2, манифестация кожного псориаза – у 1), в связи с чем у 7 детей (6,4%) ГИБП были отменены.

Анализ заключений ревматологов показал, что параллелизм в ответе на назначение ГИБП со стороны увеита и суставного синдрома наблюдался у 28 (66,7%) из 42 детей, получавших инфликсимаб, у 45 (88,2%) из 51, получавших адалимумаб, и у 17 (70,8%) из 24, принимавших абатацепт.

Обсуждение

Как показали наши наблюдения, включение ГИБП в схему лечения 110 детей с РЗ и различной тяжестью и активностью увеитов, более чем в половине случаев резистентных к стандартной иммуносупрессивной терапии, оказало положительное влияние на течение глазного процесса у 44,3–84,3% пациентов. Однако ремиссия увеита наступила только у 31–45,5% детей, а в 15,7–54,8% случаев ГИБП не имели существенного воздействия на активное воспалительное процесса в глазу даже в составе комбинированной системной и местной терапии и при легком течении увеита.

По данным проведенных исследований, эффективность ГИБП, преимущественно ингибиторов ФНО-альфа, у детей с увеитами, ассоциированными с РЗ, варьирует от 35 до 100%, что обусловлено отличиями как самих препаратов, так и критериев отбора больных и успеха терапии, доз и схем лечения, сроков наблюдения, сопутствующей терапии, немногочисленностью пациентов. Вместе с тем в большинстве публикаций подчеркиваются хорошие результаты, незначительная частота побочных реакций и целесообразность назначения ГИБП при недостаточной эффективности традиционного иммуносупрессивного лечения [10–24].

Проведенный нами сравнительный анализ показал, что из применяемых в настоящее время препаратов адалимумаб наиболее эффективен в отношении увеита. Несмотря на принадлежность к одной группе препаратов, терапевтический эффект инфликсимаба был ниже, чем адалимумаба, а у 4 пациентов на фоне применения инфликсимаба наступил дебют увеита.

Адалимумаб оказал положительное влияние на течение увеита у большинства пациентов, резистентных к инфликсимабу, а также у пациентов с манифестацией воспалительного процесса в глазу на фоне лечения инфликсимабом или этанерцептом. Стойкая ремиссия достигнута у обоих пациентов с болезнью Бехчета и тяжелым увеитом.

В то же время при длительном (свыше 11–24 месяцев) применении адалимумаба в трети случаев отмечено снижение эффективности с возникновением рецидивов увеита, обусловленное, скорее всего, развитием вторичной резистентности, что отмечалось и другими исследователями [20]. Причины развития вторичной резистентности к ГИБП не вполне понятны. Один из механизмов – образование антиидиотипических антител, особенно при применении химерных препаратов. Однако антитела к препаратам выявляются не во всех случаях снижения их эффективности. Исходя из этого можно предположить наличие других факторов развития вторичной резистентности. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Манифестации увеита также наблюдались у 5 пациентов, получавших этанерцепт. В отличие от суставного синдрома в отношении увеита препарат оказался малоэффективным. Случаи дебюта увеита на фоне лечения этанерцептом не единичны [17, 19, 21]. Поэтому назначать данный препарат пациентам с увеитом или высоким риском его развития нецелесообразно.

Включение ГИБП в схему лечения детей с ревматическими заболеваниями и различной тяжестью и активностью увеитов, более чем в половине случаев резистентных к стандартной иммуносупрессивной терапии, оказало положительное влияние на течение глазного процесса у 44,3–84,3% пациентов.

Причины различной эффективности блокаторов ФНО-альфа в отношении увеита недостаточно изучены. Среди возможных факторов выделяют отличия молекулярной структуры, механизма действия, период полужизни и схемы введения. Так, этанерцепт связывает только растворимый ФНО-альфа, а препараты моноклональных антител к ФНО-альфа – как растворимый, так и связанный с клеточной мембраной. Следствием этого является возможность моноклональных антител активировать комплемент и вызывать лизис клеток, а также индуцировать апоптоз экспрессирующих ФНО-альфа Т-клеток и макрофагов [26].

Применение абатацепта положительно отразилось на течении увеита у 2/3 детей, однако препарат оказался малоэффективным у пациентов с увеитом, резистентным к терапии блокаторами ФНО-альфа, а у одного ребенка на фоне терапии абатацептом наблюдалась манифестация увеита. При лечении абатацептом не наблюдалось случаев возникновения вторичной резистентности при сравнимой с инфликсимабом и адалимумабом длительности его применения. При назначении ритуксимаба ремиссия наступила у 3 из 4 пациентов, в том числе у 2 с недостаточной эффективностью антагонистов ФНО-альфа, но после второго курса лечения вновь



Раннее назначение ингибиторов ФНО-альфа показано детям с тяжелым увеитом при болезни Бехчета в связи с высокой эффективностью и, как правило, низкими результатами стандартной иммуносупрессивной терапии.

отмечены рецидивы увеита. Снижение эффективности ритуксимаба (развитие вторичной резистентности) было отмечено и А. Heiligenhaus и соавт. в 2011 г. [14]. Тем не менее количество детей, которым проводилось лечение данным препаратом, равно как и тоцилизумабом, не позволяет судить об эффективности препарата в отношении увеита. Полученные данные подтверждают положение о диссоциации ответа внутриглазного воспаления и суставного процесса на системную терапию. При этом «синергичное» воздействие наиболее часто наблюдалось при применении адалимумаба (82%). Различная эффективность ГИБП в отношении увеита, отсутствие

у ряда пациентов ответа на терапию свидетельствуют о необходимости поиска критериев прогнозирования успеха терапии и дифференцированного применения различных ГИБП. С учетом механизмов действия ГИБП важным представляется анализ комплекса иммунологических показателей, прежде всего локального и системного цитокинового статуса.

Актуально также изучение эффективности ГИБП при других этиопатогенетических формах аутоиммунных увеитов. Проведение исследований ограничивается отсутствием регистрации ГИБП по показаниям «увеит», потенциальным риском развития серьезных осложнений (включая развитие инфузионных и аллергических реакций, тяжелых инфекций, злокачественных и демиелинизирующих заболеваний), высокой стоимостью препаратов.

Для лечения изолированных передних увеитов перспективным направлением представляется разработка глазных капель, содержащих ГИБП, в случаях тяжелых задних увеитов – форм для интравитреального введе-

ния [27, 28]. Возможно, более эффективными для лечения воспалительных заболеваний глаза окажутся широко разрабатываемые и внедряемые в настоящее время новые группы ГИБП [9].

Выводы

1. Включение ГИБП в схему лечения РЗ оказало положительное влияние на течение ассоциированного увеита в 44,3–84,3% случаев, что зависело как от применяемого препарата, так и от тяжести воспалительного процесса в глазу.
2. Из применяемых препаратов наиболее эффективен в отношении увеитов адалимумаб.
3. Раннее назначение ингибиторов ФНО-альфа показано детям с тяжелым увеитом при болезни Бехчета в связи с высокой эффективностью и, как правило, низкими результатами стандартной иммуносупрессивной терапии.
4. Необходимы дальнейшие исследования эффективности ГИБП при неинфекционных увеитах для определения критериев прогноза успеха лечения, дифференцированных показаний и схем терапии.

Литература

1. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. М.: Медицина, 2000. 319 с.
2. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая и иммуносупрессивная терапия. Тверь: Триада, 2004. 100 с.
3. Старикова А.В. Клинические и иммунологические критерии прогнозирования течения, исходов и выбора лечебной тактики при увеитах, ассоциированных с поражением суставов, у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 25 с.
4. Heiligenhaus A., Niewerth M., Mingels A. et al. Epidemiology of uveitis in juvenile idiopathic arthritis from a national paediatric rheumatologic and ophthalmologic database // Klin. Monbl. Augenheilkd. 2005. Vol. 222. № 12. P. 993–1001.
5. Saurenmann R.K., Levin A.V., Feldman B.M. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56. № 2. P. 647–657.
6. Heiligenhaus A., Mingels A., Heinz C. et al. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication // Eur. J. Ophthalmol. 2007. Vol. 17. № 15. P. 743–748.
7. Tappeiner C., Roesel M., Heinz C. et al. Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis // Eye (Lond.). 2009. Vol. 23. № 5. P. 1192–1198.
8. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. М.: ВЕДИ, 2007. 368 с.
9. Михельс М., Никишина И.П., Федоров Е.С. и др. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита // Научно-практическая ревматология. 2011. № 1. С. 78–93.
10. Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood // Br. J. Ophthalmol. 2007. Vol. 91. № 3. P. 319–324.
11. Foeldvari I., Nielsen S., Kümmerle-Deschner J. et al. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey // J. Rheumatol. 2007. Vol. 34. № 5. P. 1146–1150.
12. Gallagher M., Quinones K., Cervantes-Cast. R. et al. Biological response modifier therapy for refractory child-



- hood uveitis // Br. J. Ophthalmol. 2007. Vol. 91. № 10. P. 1341–1344.
13. Heiligenhaus A., Horneff G., Greiner K. et al. Inhibitors of tumour necrosis factor-alpha for the treatment of arthritis and uveitis in childhood // Klin. Monbl. Augenheilkd. 2007. Vol. 224. № 6. P. 526–531.
 14. Heiligenhaus A., Miserocchi E., Heinz C. et al. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) // Rheumatology. 2011. Vol. 50. № 8. P. 1390–1394.
 15. Kotaniemi K., Säilä H., Kautiainen H. Long-term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis // Clin. Ophthalmol. 2011. № 5. P. 1425–1429.
 16. Rajaraman R.T., Kimura Y., Li S. et al. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab // Ophthalmology. 2006. Vol. 113. № 2. P. 308–314.
 17. Reiff A., Takei S., Sadelghi S. et al. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis // Arthritis Rheum. 2001. Vol. 44. № 6. P. 1411–1415.
 18. Saurenmann R.K., Levin A.V., Rose J.B. et al. Tumour necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of childhood uveitis // Rheumatology. 2006. Vol. 45. № 8. P. 982–989.
 19. Schmeling H., Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis // Rheumatology. 2005. Vol. 44. № 8. P. 1008–1011.
 20. Simonini G., Zannin M.E., Caputo R. et al. Loss of efficacy during long-term infliximab therapy for sight-threatening childhood uveitis // Rheumatology. 2008. Vol. 47. № 10. P. 1510–1514.
 21. Smith J.A., Thompson D.J.S., Whitcap S. 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. Vol. 53. № 1. P. 18–23.
 22. Tugal-Tutkun I., Ayranci Ö., Kasapcopur Ö. et al. Retrospective analysis of children with uveitis treated with infliximab // J. AAPOS. 2008. Vol. 12. № 6. P. 611–613.
 23. Tynjälä P., Kotaniemi K., Linahl P. et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis // Rheumatology. 2008. Vol. 47. № 3. P. 339–344.
 24. Zulian F., Balzarin M., Falcini F. et al. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor a refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis // Arthritis Care Res. 2010. Vol. 62. № 6. P. 821–825.
 25. Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of First International Workshop // Am. J. Ophthalmol. 2005. Vol. 140. № 3. P. 509–516.
 26. Scallon B., Cai A., Solowski N. et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor-alpha antagonists // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002. Vol. 301. № 2. P. 418–426.
 27. Farvardin M., Afarid M., Mehryar M. et al. Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis // Retina. 2010. Vol. 30. № 9. P. 1530–1535.
 28. Zierhut M., Urech D.M., Lichtlen P. Innovations: topical TNF inhibitor // Abstracts or 7th International symposium on uveitis. Constance, Germany 2008. P. 65.

Genetically engineered biologic agents for the treatment of uveitis due to rheumatic diseases in children

L.A. Katargina, Ye.V. Denisova, A.V. Starikova, N.V. Lyubimova, Ya.O. Veklich, N.A. Osipova

Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases

Contact person: Lyudmila Anatolyevna Katargina, kafedra@igb.ru

Efficacy of genetically engineered biologic agents for the combination treatment of uveitis due to rheumatic diseases (juvenile idiopathic arthritis, Behcet's disease) was studied in 110 children (age 2–17 years old, follow-up duration 2–52 months). 26 patients were sequentially treated with 2–5 biologics. In 42 infliximab-treated children remission of uveitis was observed in 31% of cases, low disease activity or reduced relapse frequency in 14.3%. After the treatment with adalimumab (51 cases) or abatacept (21 cases), clinical remission was achieved in 43.1% and 33.4% of patients, respectively; low disease activity or reduced relapse frequency was found in 41.2% and 33.3% of cases, respectively. Treatment efficacy was related to the initial severity of uveitis. Adalimumab produced sustained remission in 2 patients with corticosteroid- and cyclosporine-resistant panuveitis due to Behcet's disease. Rituximab resulted in sustained uveitis in 1 of 4 patients. 1 patient treated with tocilizumab developed uveitis exacerbation. Uncomplicated postoperative course (55 surgical procedures, 38 eyes, 30 patients) was observed in 91% of patients. Treatment was associated with no local adverse events; systemic adverse events were observed in 11.8% of patients resulting in biologics discontinuation in 6.4% of cases. The need for the further studies of efficacy of genetically engineered biologic agents in patients with uveitis due to rheumatic or other autoimmune diseases is substantiated. Treatment outcome criteria, indications and regimens still need to be developed.

Key words: genetically engineered biologic agents, uveitis, juvenile idiopathic arthritis, Behcet's disease

офтальмология