



# Экстраартикулярные проявления ювенильного идиопатического артрита



*Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) считается тяжелым инвалидизирующим заболеванием, характеризующимся многочисленными экстраартикулярными проявлениями, к числу которых относится и увеит. Увеиты, ассоциированные с ЮИА, – одни из наиболее прогностически неблагоприятных внутриглазных воспалений детского возраста. Стандартизированного алгоритма их лечения до сих пор нет. В связи с этим особый интерес вызвал прозвучавший в рамках XVIII Конгресса педиатров России доклад профессора детской ревматологии детской больницы Bristol Royal Hospital for Children и ревматологической больницы Royal National Hospital for Rheumatic A.V. Раманана (г. Бат, Великобритания), посвященный современным подходам к лечению увеита, ассоциированного с ЮИА.*

Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), – одно из наиболее опасных проявлений ЮИА. Заболеваемость увеитом среди пациентов с ЮИА составляет порядка 12–13%, но из них в 40–56% случаев развиваются осложнения, приводящие к частичной или полной потере зрения. В лечении увеита наряду с местной важную роль играет системная терапия. Однако эффективность наиболее часто применяемых препаратов (глюкокортикостероиды (ГКС), метотрексат, циклоспорин А и др.)

даже при комбинированной терапии зачастую оказывается недостаточной, а длительное применение сопровождается развитием серьезных побочных реакций. Уже доказана токсичность топических ГКС, длительно используемых в виде капель для лечения заболевания.

Результаты американского наблюдательного исследования (1984–2005 гг.) показали, что длительное (не менее шести месяцев) применение топических ГКС в дозе более трех капель в сутки существенно повышает риск развития катаракты у пациентов с увеитом<sup>1</sup>.

После топических ГКС препаратом выбора считается метотрексат. Его эффективность в лечении увеита подтверждена данными ряда клинических исследований. Между тем до настоящего времени не проведено ни одного рандомизированного клинического исследования, результаты которого могли бы с высокой степенью доказательности подтвердить это. К тому же имеющиеся данные свидетельствуют о высокой частоте рецидива заболевания (50%) после отмены метотрексата<sup>2</sup>. Мета-

<sup>1</sup> Thorne J.E., Woreta F.A., Dunn J.P., Jabs D.A. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids // Ophthalmology. 2010. Vol. 117. № 7. P. 1436–1441.

<sup>2</sup> Kalinina Ayuso V., van de Winkel E.L., Rothova A., de Boer J.H. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis // Am. J. Ophthalmol. 2011. Vol. 151. № 2. P. 217–222.



## Сателлитный симпозиум компании Abbvie «Редкие формы ювенильного идиопатического артрита»

анализ исследований по оценке терапии метотрексатом у детей с рефрактерным хроническим аутоиммунным увеитом по типу «случай – контроль» показал хороший контроль заболевания на фоне лечения. Но после отмены препарата рецидивы наблюдались в 20–30% случаев<sup>3</sup>.

Внедрение в клиническую практику ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) в значительной степени изменило подходы к лечению ревматических болезней. Среди терапевтических мишеней особое место занимает провоспалительный цитокин ФНО-альфа, играющий одну из основных ролей в патогенезе ювенильного артрита и ассоциированного с ним увеита. «Чтобы цитокин работал, он должен связаться с рецептором. Это и есть точка приложения действия таких препаратов, как инфликсимаб и адалимумаб. Это моноклональные антитела, связывающие циркулирующие цитокины и „изымающие“ их из кровообращения. Таким образом, цитокины не могут связываться с рецепторами и проявлять свое действие. Этанерцепт, представляющий собой растворимые рецепторы к ФНО-альфа, характеризуется несколько иным механизмом действия», – пояснил А.В. Раманан.

Эффективность этанерцепта, по данным различных исследований, варьирует. Так, результаты небольшого двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования с участием 12 больных увеитом, ассоциированным с ЮИА, проведенного Национальным институтом здравоохранения США, не показали различия между эта-

нерцептом и плацебо – не отмечено достоверного снижения воспаления тканей глаза<sup>4</sup>.

Более широкими возможностями в лечении увеита, ассоциированного с ЮИА, по мнению профессора А.В. Раманана, характеризуются инфликсимаб и адалимумаб, что нашло подтверждение и в собственных исследованиях, посвященных оценке их эффективности. В исследовании 2005 г. принимали участие шестеро детей с увеитом, не ответивших на терапию максимальными дозами метотрексата. Им назначали инфликсимаб в дозе от 3 до 6 мг/кг каждые восемь недель. Медиана продолжительности наблюдения на фоне терапии инфликсимабом составила 12 месяцев. К концу периода наблюдения у шести из десяти пациентов отмечалось улучшение состояния (уменьшение степени воспаления по критериям SUN (Using Standardized Uveitis Nomenclature) на два пункта или до нулевой степени). К сожалению, ни у одного из пациентов не удалось достичь ремиссии увеита (критерии SUN – отсутствие любой медикаментозной терапии в течение трех месяцев)<sup>5</sup>. Следовательно, антихимерные антитела со временем утрачивают эффективность. «Позднее мы поняли, что применение инфликсимаба может быть связано с риском развития туберкулеза. Это очень важно для нас, поскольку в Великобритании много этнических групп, в частности из Пакистана, Бангладеш, Индии, с повышенным риском туберкулеза», – констатировал А.В. Раманан. Кроме того, инфликсимаб официально не показан для применения в детском возрасте.

Адалимумаб (Хумира®) является полностью гуманизированным моноклональным антителом к ФНО-альфа. Вероятно, в этом и заключается его преимущество перед инфликсимабом, который представляет собой химерное моноклональное антитело к ФНО-альфа. Препарат вводится подкожно один раз в две недели.

В исследовании, результаты которого были опубликованы в 2012 г., принимали участие 17 больных увеитом, ассоциированным с ЮИА, а также увеитом и артритом<sup>6</sup>. Все они имели неудачный опыт предшествующей терапии метотрексатом, микофенолата мофетилом, преднизолоном, инфликсимабом и этанерцептом. Полученные данные продемонстрировали высокую эффективность адалимумаба в снижении активности как увеита, так и артрита, хотя для регрессии увеита понадобилось больше времени. Согласно результатам исследования, наиболее оптимально терапия адалимумабом способствовала регрессии увеита через шесть месяцев применения.

Повторное обострение заболевания отмечалось через два-три года после отмены препарата. Серьезные нежелательные явления отсутствовали. У трех пациентов отмечались реакции в месте введения адалимумаба, у одного – инфекция, вызванная вирусом ветряной оспы. Адалимумаб продемонстрировал высокую эффективность и безопасность и позволил добиться успеха даже после неэффективности предшествующей терапии другими препаратами, в том числе антагонистами ФНО-альфа.

Собственные данные и анализ ряда современных исследова-

недизайна

<sup>3</sup> Simonini G., Paudyal P., Jones G.T. et al. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach // *Rheumatology (Oxford)*. 2013. Vol. 52. № 5. P. 825–831.

<sup>4</sup> Smith J.R., Levinson R.D., Holland G.N. et al. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease // *Arthritis Rheum*. 2001. Vol. 45. № 3. P. 252–257.

<sup>5</sup> Richards J.C., Tay-Kearney M.L., Murray K., Manners P. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis // *Clin. Experiment. Ophthalmol*. 2005. Vol. 33. № 5. P. 461–468.

<sup>6</sup> Sen E.S., Sharma S., Hinchcliffe A. et al. Use of adalimumab in refractory non-infectious childhood chronic uveitis: efficacy in ocular disease – a case cohort interventional study // *Rheumatology (Oxford)*. 2012. Vol. 51. № 12. P. 2199–2203.



ний<sup>7, 8</sup> показывают, что среди ингибиторов ФНО-альфа наиболее эффективен адалимумаб, который работает лучше инфликсимаба с точки зрения частоты достижения ремиссии и ее поддержания. «В клинической практике для лечения увеита, ассоциированного с ЮИА, мы отдаем предпочтение адалимумабу, эффект от которого наступает очень быстро и длится достаточно долго», – уточнил профессор А.В. Раманан.

Далее докладчик привел результаты исследования эффективности и безопасности комбинации трех препаратов для лечения больных тяжелой формой увеита, проведенного в Бристоле. В нем участвовали 13 пациентов, которым назначали тройную схему иммуносупрессии: метотрексат + адалимумаб + микофенолата мофетил/такролимус<sup>9</sup>. Благодаря такой терапии у ряда пациентов, не ответивших на предыдущее лечение, удалось добиться хороших результатов. Весьма существенным результатом исследования, по мнению профессора А.В. Раманана, является то, что была продемонстрирована безопасность применения комбинации «метотрексат + адалимумаб + микофенолата мофетил/такролимус» у больных тяжелым увеитом, ассоциированным с ЮИА.

Итогом исследовательской работы стал Бристольский алгоритм ведения больных ЮИА-ассоциированным увеитом, предусматривающий:

- при активном увеите, не поддающемся лечению топическими ГКС, для контроля активности используется метотрексат 10–15 мг/м<sup>2</sup>;
- при активном увеите + активном артрите или рефрактерном

Адалимумаб (Хумира®) является полностью гуманизированным моноклональным антителом к ФНО-альфа. Вероятно, в этом и заключается его преимущество перед инфликсимабом. Результаты исследований продемонстрировали высокую эффективность адалимумаба в снижении активности как увеита, так и артрита, хотя для регрессии увеита понадобилось больше времени. Наиболее оптимально терапия адалимумабом способствовала регрессии увеита через шесть месяцев применения

артрите назначается адалимумаб;

- при активном увеите + неактивном артрите применяются микофенолата мофетил.

Полученные результаты позволяют считать антицитокиновый препарат адалимумаб (Хумира®) перспективным в лечении увеитов. Однако необходимы сведения о долговременной безопасности новых биологических препаратов. В связи с этим в настоящее время проводится рандомизированное контролируемое исследование SYCAMORE<sup>10</sup> клинической эффективности, безопасности и экономической эффективности адалимумаба в сочетании с метотрексатом при увеите, ассоциированном с ЮИА. На данный момент 114 пациентов рандомизированы на две группы (в отношении 2:1 в пользу активности): группу адалимумаба и метотрексата (n = 76) и группу метотрексата и плацебо (n = 38). Длительность терапии составляет 18 месяцев с последующим наблюдением в течение шести месяцев. «Исследование не завершено. Не исключено, что анализ результатов эффективности и безопас-

ности адалимумаба станет основанием для его регистрации по данным показателям», – отметил докладчик.

В заключение А.В. Раманан кратко охарактеризовал другие варианты экстраартикулярного проявления ЮИА.

При активном полиартикулярном артрите может наблюдаться задержка роста, риск которой наиболее выражен на ранней стадии развития. Задержка роста может усугубляться приемом ГКС и недостаточностью питания, вызванной заболеванием височно-нижнечелюстного сустава. При подозрении на заболевание необходимо исследовать сустав с помощью магнитно-резонансной томографии. Варианты внесуставного поражения, такие как остеопения, локальное нарушение роста в виде укороченной конечностей или избыточного роста, ревматоидные узлы, атрофия мышц при поражении суставов, могут существенно снижать качество жизни. Предупредить их развитие можно только с помощью ранней диагностики и своевременно назначенного лечения. \*

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Zannin M.E., Birolo C., Gerloni V.M. et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry // J. Rheumatol. 2013. Vol. 40. № 1. P. 74–79.

<sup>9</sup> Little J.A., Sen E.S., Strike H. et al. The safety and efficacy of noncorticosteroid triple immunosuppressive therapy in the treatment of refractory chronic noninfectious uveitis in childhood // J. Rheumatol. 2014. Vol. 41. № 1. P. 136–139.

<sup>10</sup> sycamoretrial.org.uk/summary.html.