



¹ ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования
Минздрава России»

² ФГБУ «НИИ
глазных болезней»
РАМН

Особенности клинических проявлений и лечения увеита при анкилозирующем спондилите

А.А. Годзенко¹, И.Ю. Разумова²

Адрес для переписки: Алла Александровна Годзенко, alla1106@mail.ru

Одним из наиболее частых внесуставных проявлений анкилозирующего спондилита (АС) является увеит (20–40%). В статье описан современный подход к терапии больных с увеитом, ассоциированным с АС, с учетом особенностей клинической картины и течения заболевания. Обсуждается место ингибиторов фактора некроза опухоли в лечении больных с увеитом при АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, увеит, острый передний увеит, моноклональные антитела, фактор некроза опухоли

Введение

Спондилоартриты (SpA) – большая группа воспалительных заболеваний суставов и позвоночника, объединенных общими патогенетическими, иммуногенетическими и клиническими признаками. Прототипом этой группы болезней является анкилозирующий спондилит (АС).

Помимо поражения позвоночника и суставов, АС характеризуется широким спектром внесуставных проявлений, из которых наиболее

часто встречается увеит. Увеитом называется воспаление структур увеального тракта глаза, в который входят радужная оболочка, цилиарное тело и собственно сосудистая оболочка, или хориоидея. В зависимости от преимущественной локализации воспалительного процесса увеит классифицируется как передний (ирит, иридоциклит, циклит, кератоувеит), периферический, или интермедиарный (парспланит), задний (хориоретинит, энд-

офтальмит) и панувеит (панофтальмит) [1–3].

Клинические проявления увеита

Воспалительный процесс при увеите характеризуется клеточной инфильтрацией вследствие повышения проницаемости сосудистой стенки, что можно наблюдать при офтальмоскопии в различных отделах глаза: в передней камере, стекловидном теле, сетчатке. Активность увеита оценивается по количеству воспалительных клеток в передней камере глаза и выраженности воспалительных изменений в структурах глаза. Учитывается также степень помутнения стекловидного тела. Изменение этих параметров позволяет судить как о наличии обострения или ремиссии, так и об эффективности проводимой терапии [2].

По данным разных авторов, частота развития увеита при АС составляет от 20 до 40% [4, 5]. Воспаление первично поражает



передние структуры глаза: радужную оболочку и ресничное тело, затем в процесс включается также стекловидное тело. Клинически увеит проявляется болью в глазу, фотофобией, слезотечением, затуманиванием зрения. Частый симптом острого переднего увеита (ОПУ) – инъекция конъюнктивы, чаще перикорнеальная (застой в сосудах в области корнеосклерального соединения) (рис. 1). При биомикроскопии выявляется также опалесценция влаги передней камеры глаза вследствие наличия в ней воспалительных клеток. Склеенные фибрином клеточные элементы могут оседать на задней поверхности роговицы, образуя преципитаты.

Из-за наличия воспалительного экссудата в передней камере глаза возникают задние синехии (склеивание зрачкового края радужной оболочки с передней капсулой хрусталика) и передние (сращения в области корня радужной оболочки, рис. 2). Высокая активность воспаления сопровождается помутнением влаги передней камеры за счет множества воспалительных клеток и образования гипопиона (осадка на дне с горизонтальным уровнем).

Для увеита при АС характерно не одновременное поражение обоих глаз, а поочередное воспаление то правого, то левого глаза. В связи с этим увеит при АС, как правило, односторонний. Он начинается остро, длится обычно меньше трех месяцев, но имеет склонность к рецидивированию. Наши собственные наблюдения позволяют говорить о том, что у части больных АС рецидивирующий увеит – доминирующее клиническое проявление АС, определяющее тяжесть состояния. Эти пациенты подвержены частым обострениям увеита – до 5–6 в течение года, которые могут иметь затяжной характер и плохо поддаваться локальной противовоспалительной терапии. В результате частых продолжительных атак увеита могут развиваться такие осложнения, как катаракта, глаукома, фиброзные изменения

в стекловидном теле. Интенсивное воспаление в переднем сегменте глаза нередко сопровождается образованием передних и задних синехий, затрудняющих отток глазной жидкости.

Наблюдение за 140 пациентами с АС, у которых имелось хотя бы одно обострение увеита в анамнезе, показало, что в большинстве случаев (у 58% больных) увеит развился в первые 10 лет после манифестации АС. Осложнения увеита, приведшие к нарушению зрительных функций, отмечены у 29% больных: синехии – у 26 (18%), деструкция стекловидного тела – у 20 (14%), катаракта – у 32 (23%), глаукома – у 13 (9%), макулопатия – у 6 (4%), лентовидная дегенерация роговицы – у 6 (4%), частичная атрофия зрительного нерва – у 3 (2%) [6].

При затяжном течении или неадекватном лечении воспаление может распространиться на задние отделы глаза с развитием витрита, ретиального васкулита, кистовидного макулярного отека и других угрожающих зрению состояний.

Патогенез увеита

Увеит может развиваться задолго до первого проявления спондилита или дебютировать на фоне малосимптомного спондилита, поэтому в настоящее время, в соответствии с классификационными критериями ASAS (SpondyloArthritis international Society – Международное общество по изучению спондилоартрита), его учитывают при ранней диагностике АС [7].

Увеит достоверно чаще наблюдается у больных, имеющих другие системные проявления, в частности, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде поражения аорты и клапанов, а также нарушения ритма и проводимости [8]. При обследовании 344 пациентов с АС, наблюдавшихся в НИИ ревматологии РАМН, нарушения проводимости (атриовентрикулярная и внутрижелудочковая блокада) отмечены у 24,3% больных с увеитом и у

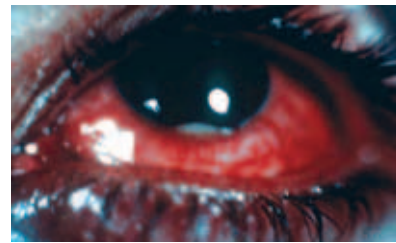


Рис. 1. Острый передний увеит: инъекция конъюнктивы, гипопион

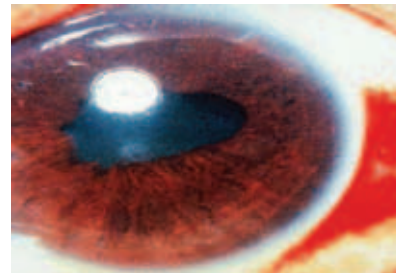


Рис. 2. Острый передний увеит: задние синехии (фото И.Ю. Разумовой)

10,6% лиц без увеита ($p = 0,006$). Кроме того, увеит достоверно чаще диагностировался у больных, имеющих разные нарушения проводимости, по сравнению с лицами без нарушения проводимости (14 (31,8%) из 44 и 50 (16,7%) из 300 пациентов соответственно; $p = 0,01$). Подобная закономерность выявлена также в отношении структурных изменений сердца, свойственных АС. Например, утолщение стенки аорты и клапанов сердца, субаортальное гребневидное утолщение достоверно чаще регистрировались при эхокардиографии у больных с увеитом в анамнезе, чем у пациентов без увеита (у 16 (59,3%) из 27 и 28 (37,8%) из 74 человек соответственно; $p = 0,04$). И наоборот, увеит достоверно чаще отмечался у пациентов с изменениями аорты и клапанов сердца по сравнению с больными без структурных изменений сердца (у 21 (46,7%) из 45 и 6 (16,7%) из 56 человек соответственно; $p = 0,0001$). Таким образом, наличие увеита может свидетельствовать о возрастании риска развития других системных проявлений у больных АС.

Ревматология



Большой интерес представляет изучение патогенетической роли антигена гистосовместимости HLA-B27 в развитии различных проявлений АС, в том числе поражения глаз. Связь между HLA-B27 и ОПУ впервые установили D. Brewerton и соавт. в 1973 г. [9]. С одной стороны, большинство пациентов с АС, имеющие хотя бы одну атаку увеита в течение болезни, являющиеся носителями антигена гистосовместимости HLA-B27. С другой стороны, почти 30–50% больных с ОПУ HLA-B27-позитивны, а около 50% больных из этой группы имеют признаки АС [10].

Популяционные генетические исследования среди европейцев показали, что HLA-B27 обуславливает только 16% генетического риска заболевания, в то время как в целом для генов главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) эта цифра составляет 50%, что указывает на существование дополнительных генов в МНС-регионе, предрасполагающих к развитию заболевания [11, 12]. В ряде исследований продемонстрировано, что в патологический процесс, приводящий к развитию ОПУ, может быть вовлечен MICA – ген главного комплекса гистосовместимости, расположенный на коротком плече 6-й хромосомы рядом с локусом В и отличающийся высоким полиморфизмом. Этот ген с высокой частотой выявляется как у HLA-B27-позитивных, так и у HLA-B27-негативных пациентов с ОПУ, а также у пациентов с язвенным колитом и псориазом [13, 14].

В развитие увеита при АС могут быть вовлечены не только гены главного комплекса гистосовместимости. В частности, с этим заболеванием может быть ассоциирован генетический регион, который находится на 16-й хромосоме [15]. Здесь расположен ген NOD-2, обнаруженный у пациентов с болезнью Крона, АС, псориазом и другими воспалительными заболеваниями, про-

текающими с поражением глаз. Ранее этот ген идентифицировали как ответственный за развитие семейного ювенильного системного гранулематоза (синдрома Блау (Blau) – редкого заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, одним из основных проявлений которого служит увеит). Поскольку АС, болезнь Крона и реактивный артрит имеют много общих симптомов и могут встречаться у членов одной семьи, можно предположить, что ген NOD-2 подвергается мутации у пациентов с серонегативными спондилоартритами с системными проявлениями и может быть вовлечен в развитие увеита.

Имеются сведения и о других генетических маркерах ОПУ, в частности исследователями в Японии была установлена ассоциация между ОПУ и HLA-DRB1*08, однако в других исследованиях она не подтвердилась [5]. Не так давно получены данные о роли полиморфизма гена-промотора фактора некроза опухоли (ФНО) альфа в развитии B27-ассоциированного увеита. Показано, что HLA-B27-позитивные пациенты имеют повышенный риск развития увеита при наличии А-аллели гена-промотора ФНО-альфа в позиции 238 и меньший риск при наличии данной аллели в позиции 308 [16]. Исследование полиморфизма гена рецептора ФНО-альфа (tumor necrosis factor receptor superfamily – надсемейство рецепторов факторов некроза опухоли, TNFRSF) продемонстрировало, что у пациентов с HLA-B27-ассоциированным ОПУ повышен риск развития осложнений при наличии аллелей TNFRSF1A-201T и TNFRSF1A-1135T [17].

Интересна роль KIR-комплекса (killer cell immunoglobulin-like receptors – иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров) в патогенезе увеита при АС. Эти рецепторы экспрессируются на клетках-киллерах и некоторых Т-клетках, включая активированные Т-клетки CD8⁺, которые взаимодействуют с мо-

лекулами HLA I класса, в том числе с HLA-B27. Оказалось, что такое взаимодействие играет роль в развитии многих воспалительных процессов, в том числе увеита у HLA-B27-позитивных больных АС. HLA-B27 реализует риск воспалительного заболевания отчасти путем взаимодействия с некоторыми KIR. Комплекс KIR – HLA-B27 иницирует ранний NK- или CD8⁺-клеточный ответ, нивелирующий антигенный стимул. У HLA-B27-позитивных пациентов с АС и увеитом выявлена тенденция к уменьшению числа KIR 3DS1, 2DS1 и 2DS5 [18]. HLA-B27 в отсутствие этих рецепторов не способен активировать ранний NK- или CD8⁺Т-клеточный ответ, опосредованный KIR-комплексом и необходимый для уменьшения антигенной стимуляции, что способно привести к быстрому началу глазного воспаления, характерного для АС.

Современные методы лечения больных с увеитом при АС

Взаимосвязь между указанными генетическими факторами и роль каждого из них в развитии увеита заслуживают внимания и могут стать предметом дальнейших исследований.

Лечение увеита у больных АС должно проводиться при тесном сотрудничестве офтальмолога и ревматолога. Основной метод лечения ОПУ, типичного для АС, – местное применение глюкокортикостероидов (ГКС) в виде капель и инъекций в сочетании с циклоплегическими агентами. Во многих случаях при использовании этих препаратов в начале заболевания воспаление удаётся полностью купировать. При недостаточной эффективности капель производятся пара- или ретробульбарные инъекции ГКС, которые позволяют создать относительно высокую концентрацию препарата в патологическом очаге и избежать нежелательных системных явлений. При затяжном и рецидивирующем течении увеита в схему лечения добавляют

Ревматология



противовоспалительные препараты системного действия: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и базисные противовоспалительные препараты (БПВП).

НПВС являются препаратами первого ряда при лечении пациентов с АС и, кроме того, способствуют уменьшению воспалительной инфильтрации, отека и боли в глазу.

Среди БПВП в комплексном лечении увеита, ассоциированного с АС, чаще других применяется сульфасалазин. Данные ряда авторов и собственные наблюдения показывают, что длительный прием сульфасалазина достоверно уменьшает количество обострений увеита у пациентов с АС [19, 20].

Существуют немногочисленные свидетельства положительного эффекта метотрексата в предотвращении атак увеита [21, 22]. Однако в исследовании S. Gangarputra и соавт. принимали участие больные не только с ОПУ, но и с глазным воспалением другой этиологии, в том числе с задним, интермедиарным увеитом, панувеитом, склеритом. В связи с этим оценить эффективность метотрексата у больных АС с клиническим проявлением в виде увеита по данным этого исследования сложно. В исследовании S. Muñoz-Fernandez и соавт. проспективно изучена небольшая группа больных – 10 человек с рецидивирующим ОПУ, получавших метотрексат в течение года. Показано, что число атак увеита за год достоверно снизилось.

Еще один иммуносупрессивный препарат, успешно применяющийся при лечении увеитов, – циклоспорин А [23–27]. В большинстве случаев он использовался в комбинации с ГК или в виде монотерапии для лечения тяжелых форм заднего увеита и панувеита, рецидивирующего периферического неинфекционного увеита различной этиологии. В рамках АС такие формы увеита встречаются нечасто. Сравнительных исследований эффективности

разных БПВП в лечении увеита при АС не проводилось, поэтому говорить о преимуществах циклоспорина А перед сульфасалазином или метотрексатом в данном случае сложно.

В настоящее время в терапии больных с увеитом с успехом применяются различные генно-инженерные биологические агенты, в первую очередь препараты, воздействующие на ФНО-альфа. Моноклональные антитела к ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб) высокоэффективны при лечении ряда ревматических заболеваний, ассоциированных с увеитом, в том числе АС, ювенильного хронического артрита, болезни Крона. Теоретическим обоснованием применения анти-ФНО-препаратов при лечении увеита послужили доказательства ключевой роли ФНО-альфа в развитии увеита, полученные в ряде исследований с использованием лабораторных животных, а также данные о повышении уровня ФНО-альфа в сыворотке крови и внутриглазной жидкости больных увеитом. Предположение о том, что блокирование активности ФНО-альфа может оказаться эффективным в терапии увеита, нашло подтверждение в клинической практике. В последние годы появляется все больше данных об анти-ФНО-терапии увеита у человека.

Имеются сведения о применении при разных формах увеита трех ингибиторов ФНО: инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта.

Родоначальником среди ингибиторов ФНО-альфа является инфликсимаб (препарат Ремикейд). Он представляет собой химерное соединение на основе гибридных моноклональных антител к ФНО-альфа, состоящее на 75% из человеческого белка и на 25% – из мышинового. С антигеном (ФНО-альфа) связывается часть молекулы, состоящая из мышинной молекулы. Инфликсимаб с высокой специфичностью блокирует как циркулирующий, так и фиксированный на клеточных мембранах ФНО-альфа.

В настоящее время в терапии больных с увеитом с успехом применяются различные генно-инженерные биологические агенты, в первую очередь воздействующие на ФНО-альфа.

Впервые инфликсимаб применили для лечения увеита при болезни Бехчета, а в дальнейшем стали успешно использовать и для лечения больных АС с увеитом [28, 29]. Активная противовоспалительная терапия требуется пациентам с АС и частыми затяжными обострениями увеита. Ингибиторы ФНО-альфа продемонстрировали способность быстро купировать увеит и предотвращать повторные обострения. Для подавления атаки ОПУ оказалось достаточно назначения инфликсимаба в качестве единственного противовоспалительного средства [30]. Препарат назначали в дозе 10 мг на 1 кг массы тела восьми пациентам с HLA-B27-ассоциированным ОПУ. Критериями эффективности лечения служили количество воспалительных клеток и преципитатов в передней камере глаза, а также уровень С-реактивного белка в крови до и после лечения. После одной инфузии у всех пациентов отмечен быстрый регресс всех симптомов увеита, включая уменьшение количества клеток в передней камере глаза. В течение 17 месяцев увеит не рецидивировал.

Инфликсимаб оказался высокоэффективным при лечении не только переднего, но и заднего увеита, рефрактерного к обычному лечению ГК и, по крайней мере, одним иммунодепрессантом [31]. Авторы подчеркивают особую эффективность инфликсимаба при заднем увеите с преобладающим ретинальным васкулитом и витритом.

Для лечения увеита активно применяется и другой ингибитор ФНО-альфа – адалимумаб, который представляет собой пол-



ностью человеческое антитело, полученное с использованием рекомбинантной ДНК-технологии. Адалimumаб специфически связывается с ФНО-альфа и блокирует его взаимодействие с p55 и p75 поверхностными клеточными рецепторами ФНО-альфа, тем самым нейтрализуя активность этого цитокина. Благодаря этим эффектам адалimumаб сокращает концентрацию матричных металлопротеиназ (ММП-1 и 3), молекул адгезии, ответственных за миграцию лейкоцитов (ELAM-1, VCAM-1, ICAM-1), уменьшает концентрацию острофазовых белков. При этом активность адалimumаба высокоспецифична и не ингибируется лимфотоксином, известным как ФНО-бета, – цитокином, продуцируемым лимфоцитами и поражающим разные клетки. ФНО-бета модулирует разные биологические ответы, являющиеся результатом стимуляции ФНО-альфа.

Показательны данные открытого исследования, проведенного М. Rudwaleit и соавт. с участием 1250 пациентов с активным АС, получавших лечение адалimumабом в дозе 40 мг один раз в 2 недели в течение 20 недель [32]. При этом сравнивалось количество атак увеита в пересчете на 100 пациенто-лет до начала терапии адалimumабом и на фоне терапии. Оказалось, что частота обострений увеита на фоне лечения адалimumабом снизилась на 51% у всех пациентов, на 58% – у больных с увеитом в анамнезе, на 68% – у лиц, перенесших увеит в течение последнего года, и на 50% – у пациентов, имевших активный увеит на момент начала лечения. Препарат продемонстрировал высокую эффективность как в отношении купирования, так и предотвращения обострений увеита у пациентов с АС.

Эффективность адалimumаба подтверждена и в других исследованиях, в частности, при лечении пациентов с рефрактерным аутоиммунным увеитом: 19 человек получали адалimumаб в дозе 40 мг один раз в две недели в те-

чение 12 месяцев [33]. У всех пациентов отмечены уменьшение признаков глазного воспаления, улучшение зрительных функций по окончании лечения, а также полное рассасывание кистовидного макулярного отека глаз в 18 из 33 случаев. Отмечена хорошая переносимость адалimumаба. Имеются данные об успешной замене инфликсимаба на адалimumаб при лечении увеита у пациентов с непереносимостью или недостаточной эффективностью инфликсимаба. К. Takase и соавт. наблюдали пациентов с болезнью Бехчета и увеитом, получавших лечение инфликсимабом и циклоспирином, с инфузионными реакциями на инфликсимаб [34]. При этом прекращение анти-ФНО-терапии приводило к обострению увеита. Назначение адалimumаба этим пациентам привело к быстрому купированию обострения увеита. У больных АС и увеитом с недостаточной эффективностью инфликсимаба также возможно улучшение течения увеита после смены анти-ФНО-препарата.

Следующий клинический пример демонстрирует успешную замену инфликсимаба на адалimumаб.

Клинический случай

Больной Г., 1956 г. р., наблюдается в НИИ ревматологии РАМН с 1997 г. с диагнозом: АС, HLA-B27-положительный, поздняя стадия, двусторонний коксит, энтезопатии, внескелетные проявления (рецидивирующий передний увеит), активность высокая.

Из анамнеза известно, что воспалительная боль в позвоночнике появилась у мужчины с 30 лет. Диагноз АС поставлен через 7 лет после начала болезни, когда были выявлены двусторонний сакроилеит, ограничение подвижности всех отделов позвоночника. В 2004 и 2006 гг. отмечены эпизоды артрита правого коленного сустава. С 2008 г. регистрировались неоднократные затяжные атаки увеита левого глаза с кратковременным эффектом на фоне инъекций ГКС. С февраля 2010 г. больной постоянно принимал сульфасалазин

2 г/сут и НПВС, но признаки активного глазного воспаления сохранялись: отек радужки, клетки в стекловидном теле и передней камере глаза.

При обследовании в НИИ ревматологии РАМН в сентябре 2010 г. выявлены признаки АС поздней стадии: усиление грудного кифоза, сглаженность шейного и поясничного лордоза, отсутствие движений в шейном отделе позвоночника, ограничение экскурсии грудной клетки до 3 см, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника (тест Шобера – 2 см, боковое сгибание – 8 см). Определялась высокая воспалительная активность по индексу BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index – Индекс активности заболевания анкилозирующим спондилитом) (4,5 см) и по лабораторным тестам (скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 26 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) – 80 ед/мл).

На рентгенограммах таза выявлялись двусторонний сакроилеит IV стадии, сужение щелей тазобедренных суставов, эрозии симфиза и седалищных бугров. На рентгенограммах позвоночника отмечены остеопороз, множественные синдесмофиты в поясничном и грудном отделах позвоночника.

Окулистом выявлены периокулярный отек левого глаза (ОС), серовато-белые преципитаты на роговице, опалесценция влаги передней камеры, субатрофия радужки, старые задние синехии, неравномерно расширенный зрачок, помутнение задней капсулы хрусталика, помутнение и деструкция стекловидного тела; офтальмоскопия глазного дна не проводилась. Правый глаз (ОД) – без признаков воспаления. В связи с частыми стойкими атаками увеита, недостаточным эффектом терапии сульфасалазином и НПВС с сентября 2010 г. пациенту было начато лечение инфликсимабом (Ремикейд) в дозе 3 мг на 1 кг массы тела по стандартной схеме. После первой инфузии от-



мечено значительное улучшение состояния OS в виде уменьшения количества преципитатов и отека, а также уменьшение боли и увеличение подвижности позвоночника. Через 1 месяц после третьей инфузии развилось обострение увеита OS, потребовавшее стационарного лечения в офтальмологическом отделении. После четвертой инфузии инфликсимаба в течение двух месяцев отмечено 3 атаки увеита OS.

В связи с рецидивами увеита на фоне терапии инфликсимабом было принято решение о замене этого препарата на адалимумаб. С сентября 2011 г. начато лечение адалимумабом в дозе 40 мг подкожно 1 раз в 2 недели.

За полгода терапии адалимумабом обострений увеита не было, боль в позвоночнике значительно уменьшилась, индекс BASDAI – 2,9 см. Лабораторные показатели без отклонений от нормы. Пациент продолжает принимать сульфасалазин в дозе 2 г/сут и диклофенак при необходимости.

Сравнение эффективности ингибиторов ФНО

Таким образом, адалимумаб может с успехом использоваться для лечения рецидивирующего увеита у больных АС. Особенности структуры адалимумаба, состоящего только из человеческого белка, позволяют уменьшить риск нежелательных явлений, обусловленных выработкой антихимерных антител. К преимуществам адалимумаба можно отнести подкожный способ введения, что более удобно для пациентов и не требует посещения медицинского учреждения.

При АС в течение длительного времени с успехом применяется этанерцепт (препарат Энбрел), представляющий собой димерный комбинированный белок, состоящий из человеческого растворимого рецептора ФНО-альфа р75, соединенного с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1. Однако ряд авторов подвергают сомнению его эффективность

в предотвращении увеита у больных АС [35]. Более того, имеются сведения о том, что этанерцепт может провоцировать увеит у больных АС и другими SpA [36, 37]. В связи с этим интересны работы по сравнительной оценке влияния анти-ФНО-терапии на предотвращение рецидивов увеита у пациентов с АС. В исследовании J. Braun и соавт. данные о лечении и последующем наблюдении за пациентами с рецидивирующим ОПУ при АС с применением инфликсимаба и этанерцепта были оценены по результатам четырех плацебоконтролируемых и трех открытых исследований: 297 больных получали этанерцепт, 90 – инфликсимаб, 190 – плацебо [38]. Оказалось, что частота обострений увеита в группе больных, получавших антицитокиновые препараты, достоверно ниже – 6,8 эпизода на 100 пациенто-лет по сравнению с группой плацебо-контроля – 15,6 эпизода на 100 пациенто-лет при $p = 0,01$. Обострения увеита наступали реже у пациентов, получавших инфликсимаб, чем у тех, кто принимал этанерцепт (3,4 на 100 пациенто-лет и 7,9 на 100 пациенто-лет соответственно), хотя это различие не достигало уровня статистической значимости. Авторы сделали вывод о том, что антицитокиновая терапия позволяет существенно снизить частоту обострений переднего увеита при АС, причем инфликсимаб в этом отношении превосходил этанерцепт. Сходные данные получены S. Guignard и соавт., которые провели ретроспективный анализ эффективности анти-ФНО-терапии у пациентов со SpA [39]. Из 46 человек, включенных в исследование, 13 получали лечение этанерцептом, 25 – инфликсимабом, 8 – адалимумабом. Средняя продолжительность анти-ФНО-терапии составила 1,2 года. Количество обострений увеита на 100 пациенто-лет составило для всех видов терапии 51,8 до лечения и 21,4 во время лечения. Для этанерцепта этот показатель составил 54,6 и 58,5, для инфлик-

симаба – 47,4 и 9,0, для адалимумаба – 60,5 и 0 соответственно. Результаты данного исследования показали превосходство антител к ФНО, особенно адалимумаба, над рекомбинантным растворимым рецептором в отношении снижения частоты обострений увеита.

В литературе имеются достаточно интригующие сообщения о случаях парадоксального развития увеита на фоне антицитокиновой терапии. Речь идет как об обострении, так и о развитии увеита *de novo* в прежде интактных глазах [36, 40]. При этом в большинстве случаев другие проявления заболевания (артрит, спондилит) успешно контролировались анти-ФНО-терапией. Случаи обострения увеита описывались на фоне лечения этанерцептом и инфликсимабом (чаще у больных АС), у отдельных больных с псориатическим артритом (ПсА) регистрировался ювенильный хронический артрит [40, 41, 42]. В большинстве описанных случаев прослеживалась четкая хронологическая связь между введением препарата и развитием увеита. После купирования увеита повторное назначение препарата вновь приводило к обострению воспаления глаза. Отмечено, что клинические проявления увеита, манифестировавшего у больных АС на фоне анти-ФНО-терапии, отличались от типичных при АС большей тяжестью и торпидностью, в ряде случаев двусторонним поражением глаз. Чем можно объяснить неожиданное развитие увеита на фоне мощного противовоспалительного лечения, существуют ли предикторы негативного ответа со стороны глаз на лечение анти-ФНО-препаратами, какие из анти-ФНО-препаратов более успешны в отношении увеита и превышает ли в целом польза анти-ФНО-терапии увеита потенциальный риск обострения – на эти вопросы еще предстоит найти ответы.

Используя независимые базы данных регистрации нежелательных явлений в период с 1998 по 2006 г.,

Ревматология



Антитела к ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб) более эффективны, чем растворимые рецепторы, в отношении снижения частоты увеита и, по-видимому, реже ассоциированы с развитием увеита *de novo*.

L. Lim и соавт. обобщили случаи развития увеита на фоне лечения различными анти-ФНО-препаратами [43]. Были подсчитаны все эпизоды увеита, развившиеся в этот период времени при лечении этанерцептом, инфликсимабом и адалимумабом. Оказалось, что с терапией этанерцептом было ассоциировано 43 случая увеита, с инфликсимабом – 14 случаев, с адалимумабом – 2.

T. Sobo-Ibáñez и соавт. провели исследование с участием пациентов со СПА, имеющих в анамнезе ОПУ и получавших анти-ФНО-препараты [44]. Из 19 пациентов (15 с АС, двое с недифференцированным СПА и двое с ПСА) 10 получали этанерцепт и 9 – инфликсимаб. Частота случаев увеита в группе лечения инфликсимабом составила 61,73 на 100 пациенто-лет до начала лечения и 2,64 – после начала лечения, в группе этанерцепта – 34,29 и 60 соответственно ($p = 0,041$). Похожие данные получены и в других работах [45].

Эти данные позволяют заключить, что в большинстве случаев обострения увеита ассоциированы с терапией этанерцептом. Для предотвращения повторных атак у больных с рецидивирующим увеитом также более эффективны инфликсимаб и адалимумаб [38, 39]. В чем причина таких различий в эффекте анти-ФНО-препаратов, остается неясным, пока в качестве объяснения этого феномена высказываются лишь гипотезы. Известно, что этанерцепт, в отличие от инфликсимаба, оказывает дополнительный инги-

бирующий эффект в отношении ФНО-бета (лимфотоксин-альфа). Однако на животных моделях было показано, что ФНО-бета также ассоциирован с развитием увеита. В связи с этим логично ожидать, что этанерцепт должен даже в большей степени, чем инфликсимаб, препятствовать развитию увеита. Аналогичные различия в эффективности инфликсимаба и этанерцепта установлены и при лечении других заболеваний, например, при болезни Крона. Возможно, ключом к пониманию биологических эффектов этих препаратов служат различия в их структуре и механизмах действия. Этанерцепт, являясь растворимым рецептором к ФНО-альфа, стимулирует Т-клеточный цитокиновый ответ, в то время как инфликсимаб и адалимумаб его подавляют. В основе другой гипотезы лежит различное влияние инфликсимаба и этанерцепта на апоптоз. Этанерцепт не активирует апоптоз, что имеет значение при заболеваниях, в патогенезе которых, предположительно, играет роль дефект апоптоза. В отличие от антител к ФНО-альфа, этанерцепт не уничтожает клетки, экспрессирующие цитокин на своей поверхности. В случае с увеитом пролонгируется период полувыведения ФНО-альфа из тканей глаза и повышается вероятность воспаления [43].

Таким образом, несмотря на то что три анти-ФНО-препарата (инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт) примерно одинаково эффективны для лечения больных артритом и спондилитом, их воздействие на увеит различно. Антитела к ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб) более эффективны, чем растворимые рецепторы, в отношении снижения частоты увеита и, по-видимому, реже ассоциированы с развитием увеита *de novo*. Тем не менее частота атак увеита у больных АС при лечении этанерцептом оказалась достоверно ниже, чем при приеме плацебо, поэтому все анти-ФНО-препараты могут

успешно использоваться для лечения ревматических заболеваний, протекающих с поражением глаз [46, 47]. По мнению L. Lim, при развитии обострений увеита на фоне анти-ФНО-терапии целесообразна замена препарата [43]. Наши наблюдения подтвердили данные литературы об эффективности анти-ФНО-терапии и ее превосходстве по сравнению с традиционной противовоспалительной терапией у больных с увеитом при АС. У 48 пациентов с АС и рецидивирующим увеитом, получавших лечение анти-ФНО-препаратами, среднее число обострений увеита в год снизилось с 2,2 в период стандартной противовоспалительной терапии до 0,6 в год в период анти-ФНО-терапии ($p = 0,0007$), причем эффективными оказались все 3 препарата. Это позволило нам сделать вывод о достоверном снижении частоты атак увеита при АС на фоне анти-ФНО-терапии [48].

Заключение

В целом анти-ФНО-терапию можно рассматривать как высокоэффективный метод лечения, открывающий новые возможности и перспективы в лечении не только артритов, но и рефрактерных форм увеитов. Однако механизмы воздействия этих препаратов на глаз, вероятно, уникальны, отличны от воздействия на суставы и требуют дальнейшего изучения. В развитии иммунного воспаления при увеите участвует не только ФНО-альфа, но и другие цитокины или сигнальные молекулы, ингибирование или активация которых теоретически также оправдана, но клинические подходы к их использованию недостаточно разработаны. Это, в частности, рецепторный комплекс интерлейкина-2 (ИЛ-2), различные поверхностные антигены Т-лимфоцитов, молекулы адгезии (ICAM-1), S-антиген сетчатки.

В настоящее время активно изучается препарат AIN457 (секукинумаб), представляющий собой моноклональные антитела, направленные против интер-



лейкина-17 (ИЛ-17) [49]. ИЛ-17 секретируется Т-хелперами 17 и вовлекается в качестве ключевого медиатора воспаления в патогенез аутоиммунных заболеваний, в том числе АС, псориаза, увеита.

Другой объект исследований – препарат апремиласт (СС-10004), специфический ингибитор фосфолиэстеразы-4 (PDE4) и мо-

дулятор про- и противовоспалительных медиаторов [49]. PDE4 – одна из основных фосфолиэстераз, экспрессирующихся лейкоцитами. Ингибирование PDE4 приводит к аккумуляции внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата и, как следствие, к торможению транскрипции провоспалительных цитокинов и других клеточных

реакций, таких как дегрануляция нейтрофилов, хемотаксис, клеточная адгезия. Предметом изучения в числе прочих станет влияние этих препаратов на течение увеита при АС. Можно рассчитывать, что разработка новых подходов к лечению увеита позволит существенно улучшить прогноз и качество жизни больных АС. ☺

Литература

1. Smith J.R., Rosenbaum J.T. Management of uveitis: A rheumatologic perspective // *Arthritis Rheum.* 2002. Vol. 46. № 2. P. 309–318.
2. Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э. Увеиты (клиника, лечение). М., 2003. 290 с.
3. Zierhut M., Deuter C., Murray P. Classification of Uveitis – Current Guidelines // *European ophthalmic review*, 2007. P. 77–78.
4. Feltkamp T.E., Ringrose J.H. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies // *Curr. Opin. Rheumat.* 1998. Vol. 10. № 4. P. 314–318.
5. Martin T.M., Smith J.R., Rosenbaum J.T. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies // *Curr. Opin. Rheumat.* 2002. Vol. 14. № 4. P. 337–341.
6. Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А. и др. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом // *Научно-практическая ревматология.* 2013. № 51. С. 182.
7. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliacos X. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. Suppl. 2. P. ii3.
8. Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А. и др. Взаимосвязь между поражением сердца и другими клиническими проявлениями анкилозирующего спондилита // *Научно-практическая ревматология.* 2010. № 5. P. 32–36.
9. Brewerton D.A., Hart F.D., Nicholls A. et al. Ankylosing spondylitis and HL-A-27 // *Lancet.* 1973. Vol. 1. № 7809. P. 904–907.
10. Feltkamp T.E., Ringrose J.H. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies // *Curr. Opin. Rheumatol.* 1998. Vol. 10. № 4. P. 314–318.
11. Turner M.J., Colbert R.A. HLA-B27 and pathogenesis of spondyloarthropathies // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2002. Vol. 14. № 4. P. 367–372.
12. Khan M.A., Ball E.J. Genetic aspects of ankylosing spondylitis // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2002. Vol. 16. № 4. P. 675–690.
13. Goto K., Ota M., Maksymowych W.P. et al. Association between MICA gene A4 allele and acute anterior uveitis in white patients with and without HLA-B27 // *Am. J. Ophthalmol.* 1998. Vol. 126. № 3. P. 436–441.
14. Martin T.M., Kurz D.E., Rosenbaum J.T. Genetics of uveitis // *Ophthalmol. Clin. North Am.* 2003. Vol. 16. № 4. P. 555–565.
15. Tromp G., Kuivaniemi H., Raphael S. Genetic linkage of familial granulomatous, inflammatory arthritis, skin rash, and uveitis to chromosome 16 // *Am. J. Hum. Genet.* 1996. Vol. 59. № 5. P. 1097–1107.
16. El-Shabrawi Y., Wegscheider B.J., Weger M. et al. Polymorphisms within the tumor necrosis factor-alpha promoter region in patients with HLA-B27-associated uveitis: association with susceptibility and clinical manifestations // *Ophthalmology.* 2006. Vol. 113. № 4. P. 695–700.
17. Kuo N.W., Lympany P.A., Menezo V. et al. TNF-857T, a genetic risk marker for acute anterior uveitis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005. Vol. 46. № 5. P. 1565–1571.
18. Levinson R.D., Martin T.M., Luo L. et al. Killer cell immunoglobulin-like receptors in HLA-B27-associated acute anterior uveitis, with and without axial spondyloarthropathy // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010. Vol. 51. № 3. P. 1505–1510.
19. Muñoz-Fernández S., Hidalgo V., Fernández-Melón J. et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period // *J. Rheumatol.* 2003. Vol. 6. № 1279. P. 1277–1279.
20. Benitez-Del-Castillo J.M., Garcia-Sanchez J., Iradier T., Bañares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis // *Eye (Lond.)*. 2000. Vol. 14. № 3a. P. 340–343.
21. Gangaputra S., Newcomb C.W., Liesegang T.L. et al. Methotrexate for ocular inflammatory diseases // *Ophthalmology.* 2009. Vol. 116. № 11. P. 2188–2198.
22. Muñoz-Fernández S., García-Aparicio A.M., Hidalgo M.V. et al. Methotrexate: an option for preventing the recurrence of acute anterior uveitis // *Eye (Lond.)*. 2009. Vol. 23. № 5. P. 1130–1133.
23. Hesselink D.A., Baarsma G.S., Kuijpers R.W., van Hagen P.M. Experience with cyclosporine in endogenous uveitis posterior // *Transplant. Proc.* 2004. Vol. 36. Suppl. 2. P. 372S–377S.
24. Nussenblatt R.B., Palestine A.G., Chan C.C. Cyclosporine therapy for uveitis: long-term followup // *J. Ocul. Pharmacol.* 1985. Vol. 1. № 2. P. 369–382.
25. Wakefield D., McCluskey P. Cyclosporine: a therapy in inflammatory eye disease // *J. Ocul. Pharmacol.* 1991. Vol. 7. № 3. P. 221–226.
26. Murphy C.C., Greiner K., Plskova J. et al. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis // *Arch. Ophthalmol.* 2005. Vol. 123. № 5. P. 634–641.



27. *Kashani S., Mearza A.A.* Uses and safety profile of ciclosporin in ophthalmology // *Expert Opin. Drug Saf.* 2008. Vol. 7. № 1. P. 79–89.
28. *Sfikakis P.P., Theodosiadis P.G., Katsiari C.G. et al.* Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease // *Lancet.* 2001. Vol. 358. № 9278. P. 295–296.
29. *Okada A.A.* Cytokine therapy in eye disease // *Arch. Ophthalmol.* 1998. Vol. 116. № 11. P. 1514–1516.
30. *El-Shabrawi Y., Hermann J.* Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis // *Ophthalmol.* 2002. Vol. 109. № 12. P. 2342–2346.
31. *Benitez-del-Castillo J.M., Martinez-de-la-Casa J.M., Pato-Cour E. et al.* Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNF-alpha (infliximab) // *Eye (Lond.)*. 2005. Vol. 19. № 8. P. 841–845.
32. *Rudwaleit M., Rodevand E., Holck P.* Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. № 5. P. 696–701.
33. *Diaz-Llopis M., Garcia-Delpech S., Salom D. et al.* Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 24. № 3. P. 351–361.
34. *Takase K., Ohno S., Ideguchi H.* Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet disease-related uveitis // *Rheumatol. Int.* 2011. Vol. 31. № 2. P. 243–245.
35. *Foster C.S., Tufail F., Waheed N.K. et al.* Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate // *Arch. Ophthalmol.* 2003. Vol. 121. № 4. P. 437–440.
36. *Taban M., Dupps W.J., Mandell B., Perez V.L.* Etanercept (enbrel)-associated inflammatory eye diseases: case report and review of the literature // *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2006. Vol. 14. № 3. P. 145–150.
37. *Kakkassery V., Mergler S., Pleyer U.* Anti-TNF-alpha treatment: a possible promoter in endogenous uveitis? Observational report on six patients: occurrence of uveitis following etanercept treatment // *Curr. Eye Res.* 2010. Vol. 35. № 8. P. 751–756.
38. *Braun J., Baraliakos X., Listing J.* Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept // *Arthr. Rheum.* 2005. Vol. 52. № 8. P. 2447–2451.
39. *Guignard S., Gossec L., Salliot C. et al.* Efficacy of tumor necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. № 12. P. 1631–1634.
40. *Schmeling H., Horneff G.* Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. 2005. Vol. 44. № 8. P. 1008–1011.
41. *Бадюкин В.В., Корсакова Ю.Л., Барскова В.Г. и др.* Терапия псориагического артрита инфликсимабом // *Современная ревматология*. 2009. № 1. С. 29–35.
42. *Coates L.C., McGonagle D.G., Bennett A. et al.* Uveitis and tumor necrosis factor blockade in ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 67. № 5. P. 729–730.
43. *Lim L.C., Fraunfelder F.W., Rosenbaum J.T.* Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study // *Arthritis. Rheum.* 2007. Vol. 56. № 10. P. 3248–3252.
44. *Cobo-Ibáñez T., del Carmen Ordóñez M., Muñoz-Fernández S.* Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? // *Rheumatology (Oxford)*. Vol. 47. № 5. P. 731–732.
45. *Hale S., Lightman S.* Anti-TNF therapies in management of acute and chronic uveitis // *Cytokine*. 2006. Vol. 33. № 4. P. 231–237.
46. *Sieper J., Koenig A., Baumgartner S. et al.* Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. P. 226–229.
47. *Rosenbaum J.* Effect of etanercept on iritis in patients with ankylosing spondylitis // *Arthr. Rheum.* 2004. Vol. 50. № 11. P. 3736–3737.
48. *Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А. и др.* Влияние анти-ФНО-терапии на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом // *Научно-практическая ревматология*. 2013. № 51. С. 181.
49. *Larson T., Nussenblatt R.B., Sen H.N.* Emerging drugs for uveitis // *Expert Opin. Emerg. Drugs*. 2011. Vol. 16. № 2. P. 309–322.

Clinical features and treatment of uveitis in patients with ankylosing spondylitis

A.A. Godzenko¹, I.Yu. Razumova²

¹ State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy of Postgraduate Education' of the Ministry of Health of Russia

² Research Institute of Eye Diseases of the Russian Academy of Medical Sciences

Contact person: Alla Aleksandrovna Godzenko, alla1106@mail.ru

Uveitis is one of the most common extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis (20–40% of cases). The article addresses current strategy of treatment of uveitis in patients with ankylosing spondylitis taking into account clinical manifestations and disease state. The role of tumor necrosis factor inhibitors is discussed in the treatment of patients with ankylosing spondylitis and uveitis.

Key words: ankylosing spondylitis, uveitis, acute anterior uveitis, monoclonal antibodies, tumor necrosis factor