

Т.И. Коровкина

Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород, Российская Федерация

Опыт применения ингибиторов TNF- α (этанерцепта и адалимумаба) в терапии пациента с юношеским артритом с поражением глаз

Контактная информация:

Коровкина Татьяна Ивановна, кандидат медицинских наук, заведующая педиатрическим отделением Нижегородской областной детской клинической больницы

Адрес: 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 211, тел.: +7 (831) 467-12-68, e-mail: tatiana-aprell@rambler.ru

Статья поступила: 27.05.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

В статье представлено семилетнее наблюдение пациента с ювенильным полиартритом с поражением глаз, рефрактерным к терапии стандартными базисными иммуносупрессивными препаратами. Отмечена высокая эффективность терапии в отношении суставного синдрома как блокатора рецепторов фактора некроза опухоли (TNF) α этанерцепта, так и рекомбинантного антитела к TNF- α адалимумаба. Подчеркнуто, что при возникновении ревматоидного увеита более целесообразно использование адалимумаба как препарата с доказанной эффективностью. При выборе биологического агента необходимо обращать внимание на изменения со стороны органа зрения, в том числе те, которые возможно трактовать как исход перенесенного ранее увеита, а также на лабораторные данные, такие как антинуклеарные антитела и антитела в нативной и денатурированной ДНК, которые могут служить предикторами поражения органа зрения.

Ключевые слова: дети, ювенильный артрит, увеит, этанерцепт, адалимумаб.

(Для цитирования: Коровкина Т.И. Опыт применения ингибиторов TNF- α (этанерцепта и адалимумаба) в терапии пациента с юношеским артритом с поражением глаз. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 462–466. doi: 10.15690/pf.v12i4.1429)

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность. Ювенильный артрит известен как одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний детского возраста с хроническим прогрессирующим течением, поражением разного числа суставов в зависимости от формы заболевания, нередко вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, сопряженных с высоким риском ранней инвалидизации пациентов [1]. Поражение органа зрения при ювенильных артритах имеет различную частоту в разных группах пациентов, но не является редким. По данным литературы, у 6–18%, а по некоторым сведениям, у 78% детей, страдающих ювенильным артритом,

выявляются признаки одностороннего или двустороннего увеита, при этом могут поражаться различные части сосудистой оболочки глаз. Распространенность увеита зависит от варианта течения заболевания [1–3]. Так, по нашим данным, из 255 детей, наблюдавшихся на конец 2014 года с диагнозом ювенильного артрита (ревматоидным или хроническим) в ГБУЗ НО «НОДКБ», у 22 (8,6%) отмечались хронические воспалительные изменения со стороны глаз, при этом ни у одного ребенка с системным вариантом ювенильного артрита таких нарушений не найдено. При олиго- и полиартикулярных вариантах увеит диагностирован у 10 и 6 пациентов, соответственно (в целом 6,3%), а среди больных с веро-

T.I. Korovkina

Nizhny Novgorod Regional Child Hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Experience of Applying TNF- α -inhibitors (Adalimumab and Etanercept) while Treating a Patient with Juvenile Arthritis and Eye Failure

The article presents a seven-year-long monitoring of a patient with juvenile arthritis and eye problems who is refractory to the standard basic immunosuppressive drugs therapy. High efficiency of both tumor necrosis factor (TNF) receptor blocker α etanercept and recombinant antibody to TNF- α adalimumab for joint syndrome therapy was noted. It is emphasized that in case of rheumatoid uveitis it is more appropriate to use adalimumab as a drug with proven efficacy. When selecting the biological agent it is necessary to pay attention to changes in the organ of vision, including those that can be interpreted as the outcome of the previously experienced uveitis, and to the laboratory data such as antinuclear antibodies and antibodies to native and denatured DNA, which may serve as predictors of eye damage.

Key words: children, juvenile arthritis, uveitis, etanercept, adalimumabum.

(For citation: Korovkina T.I. Experience of applying TNF- α -inhibitors (adalimumab and etanercept) while treating a patient with juvenile arthritis and eye failure. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 462–466. doi: 10.15690/pf.v12i4.1429)

ятым анкилозирующим спондилоартритом и псориатическим артритом патологические изменения органа зрения отмечены у каждого 4-го ребенка.

Патогенез. Развитие сопряженного поражения суставов и органов зрения связано с закладкой этих структур из одного зародышевого листка — мезодермы. Определенное значение имеют также предрасполагающие генетические факторы: при их определении возможно с некоторой долей вероятности говорить о высоком или низком риске развития увеита у конкретного человека. Исследуя иммуногенетические маркеры, в частности такие, как антигены гистосовместимости (Human Leucocyte Antigens, HLA; HLAB27, HLA-A2, DR-5 и др.), антинуклеарный фактор и антитела к нативной ДНК, можно не только выделить группу риска в отношении поражения органа зрения, но и на раннем этапе формирования болезни отчасти прогнозировать вариант ювенильного артрита и прогноз заболевания.

Пациенты с ювенильным артритом с поражением глаз привлекают к себе особо пристальное внимание врачей: именно увеит в большинстве случаев носит непрерывно рецидивирующий, плохо контролируемый стандартными базисными препаратами характер и ведет к быстрому формированию необратимых последствий — частичной или полной утрате зрения.

Диагностика. К сожалению, не всегда в дебюте заболевания имеется яркая клиническая картина, позволяющая локализовать патологический процесс. В зависимости от локализации увеита (передний, задний, периферический) и варианта течения (острый, подострый, хронический) симптоматика различна. Подчас заболевание начинается исподволь, диагностируется на этапе выраженных изменений, плохо поддающихся медикаментозным средствам. Дебют увеита также может не совпадать с дебютом или обострением суставного синдрома: например, способен начинаться за несколько лет или проявляться спустя годы от начала клинических симптомов артрита, что существенно усложняет диагностику ревматоидного увеита [4].

Прогноз. Инвалидизация у этой категории пациентов чрезвычайно высока: часто именно за счет страдания органа зрения у 55% больных отмечается снижение остроты зрения, а у 10% развивается слепота, причем в достаточно ранние, через 3–5–10 лет от начала заболевания, сроки [4]. По данным зарубежной литературы, развитие осложнений наблюдается приблизительно в 1/2 случаев в течение 5 лет от постановки диагноза [5]. Именно поэтому при постановке диагноза «Ювенильный артрит с поражением глаз» ребенок должен рассматриваться как пациент с тяжелым вариантом течения заболевания и лечиться в соответствии с протоколами.

Лечение. По нашим данным, в Нижегородской области из 22 детей, страдающих ювенильным артритом с поражением глаз, 11 (50%) получают генно-инженерную биологическую терапию: это приблизительно 1/3 часть всех детей, у которых в лечении ювенильного артрита используются генно-инженерные биологические препараты. Несмотря на интенсивную базисную терапию, у 11 пациентов имеются поражение 17 глаз в целом, 12 катаракт, 1 глаукома, 3 афакии, 10 дистрофий роговицы. Такое большое число осложнений связано с достаточно поздним назначением биологических агентов у части пациентов — при наличии уже сформировавшихся патологических изменений. В то же время, несмотря на интенсивную базисную терапию с использованием

метотрексата (100%) и генно-инженерных биологических препаратов (100%), циклоспорина А (у 2), стадии неактивной болезни в отношении увеита достигли лишь четверо пациентов. У 7 детей сохраняются минимальные проявления активности или редкие обострения заболевания.

С учетом вышеперечисленного дети, страдающие ювенильным артритом с поражением глаз, нуждаются в раннем начале интенсивной базисной терапии для предупреждения необратимых изменений.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент К., возраст 11 лет, наблюдается в ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» с 4-летнего возраста.

Анамнез. Мальчик от 1-й беременности, первых срочных родов, протекавших с ранним излитием околоплодных вод, многоводием, анемией 1-й степени. Мама была инфицирована уреоплазмой (на сроке 6 мес получила лечение антибиотиками в сочетании с Вифероном). Масса тела при рождении составила 3710 г, рост — 53 см. Рос и развивался по возрасту. Грудное вскармливание — до 8 мес, до 2008 г. прививался по календарю, далее не вакцинирован. В дошкольном периоде часто болел острыми респираторными инфекциями, перенес ветряную оспу. Наблюдался отоларингологом по поводу хронического ларинготрахеита, аденоидов 2–3-й степени. До 5 лет отмечалась аллергическая сыпь на молоко, шоколад.

Семейный анамнез: у бабушки по линии матери, у деда по отцовской линии, у младшей сестры — псориаз.

Болен с сентября 2008 г., когда после поездки на юг появились боли в нижних конечностях, с ноября 2008 г. — припухлость в правом коленном и голеностопном суставах. Мальчик жаловался на боли в правом лучезапястном суставе, правом плюснефаланговом суставе 1-го пальца правой кисти. В декабре 2008 г. отмечался подъем температуры до фебрильных цифр; ребенок был госпитализирован в хирургическое отделение ДКБ № 1, получал антибактериальные препараты в течение 2 нед, местное лечение, все без эффекта. За 1 мес мальчик похудел на 1,5–2 кг. В клиническом анализе крови: СОЭ 25–30 мм/ч; ревматоидный фактор отрицательный, антитела класса IgG к *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia ssp.* отрицательные.

В связи с сохраняющимся суставным синдромом в январе-феврале 2009 г. госпитализирован в педиатрическое отделение ГБУЗ НО «НОДКБ».

При поступлении: состояние ближе к тяжелому — выраженная слабость, утренняя скованность длительно — 5–10 мин, походка нарушена в течение всего дня. Отмечено нарушение осанки, умеренное плоскостопие.

При осмотре обращали на себя внимание отечность и деформация, ограничение объема движений, болезненность коленных, голеностопных, правого лучезапястного, левого локтевого суставов, выраженная отечность тыла правой стопы, выраженное нарушение объема движений и болезненность в тазобедренных суставах. Приседание — 30% от возможного, опора на носочки невозможна.

При обследовании: ускорение СОЭ до 37 мм/ч, тромбоцитоз до 580,5 Г/л; транзитное повышение трансаминаз до 2 норм, гаптоглобина — до 25,8 ммоль/л (норма до 18), фибриногена — до 4,8 г/л (норма до 3,98); С-реактивный белок (СРБ) отрицательный. Выявлены антитела к нативной ДНК, слабоположительные антитела

класса IgG к *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma hominis*, высокий титр антител класса IgG к *Ureaplasma urealyticum* и *Salmonella spp.* Определялся антиген B27 HLA — отрицательный. Антитела к коллагену 1/160 (норма до 1/80).

Рентгенографическое исследование. На рентгенограмме костей таза: бедра ротированы по продольной оси, линии Шентона разорваны с обеих сторон (признак двусторонней дисплазии тазобедренного сустава). На рентгенограммах костей стоп визуализировались деформация, неровность контуров оснований 1, 2, 3-й плюсневых костей с обеих сторон, больше слева, с очагами псевдокистозных просветлений костной структуры в этих зонах и аналогичными очагами в костях предплюсневых первых пальцев с обеих сторон.

По данным тепловизионного исследования: гипертермия левого локтевого сустава 1,6*, коленных суставов (d 1,3*, s 0,8*), голеностопных суставов (d 1,5*, s 1,3*), нарушение осанки.

Ультразвуковое исследование. На УЗИ коленных суставов: умеренный синовит (d 1,6 мл, s 1,1 мл неоднородной жидкости), синовиальная оболочка не изменена.

Консультации специалистов. Осматривался фтизиатр: установлен диагноз «Тубинфицированность». Проба Манту от 24.12.2008: папула 10 мм. Консультирован окулист: патологии не выявлено.

На основании клинической картины и данных обследования поставлен диагноз: «Ювенильный артрит (с вероятным исходом в серонегативный спондилоартрит), полиартрит серонегативный, активность 2–3-й степени, рентгенологическая стадия 1, функциональный класс 1–2. Дисплазия тазобедренных суставов. Микстинфицирование сальмонеллами, хламидиями, микоплазмами, уреоплазмами. Тубинфицированность».

Лечение. Получал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) парантерально, затем внутрь; проведено 3 пульсовых введения метилпреднизолона внутривенно, капельно, Триамцинолона ацетонид — в коленные суставы однократно. Также получал макролиды, сульфасалазин.

На фоне лечения состояние мальчика улучшилось: повысился эмоциональный тонус, походка оставалась слегка нарушенной, но приседал полностью, объем движений в суставах практически восстановился за исключением тазобедренных сочленений. Купировалась утренняя скованность. На носочки встать мог, но опора оставалась слегка болезненной в области левой стопы.

Амбулаторно получал сульфасалазин, индометацин, Урсосан, препараты кальция. Состояние оставалось относительно стабильным: на боли не жаловался, утренней скованности не было, припухлость в суставах не нарастала, однако сохранялись высокими лабораторные показатели: СОЭ 30–45 мм/ч, СРБ 12,2 мг/л (норма до 10), гаптоглобин 2,84 г/л (норма до 2).

Контрольное наблюдение. В апреле 2009 г. поступил на контрольное обследование: утренняя скованность до 10 мин, походка умеренно нарушена, при беге хромал, плохо ходил на носочках (при опоре на правую ногу — болезненность); приседание полное; проба Томайера отрицательная; дефигурация и сглаженность контуров голеностопных суставов с небольшим ограничением объема движений; умеренная отечность тыла правой стопы (явления тарзита); отечность и дефигурация правого коленного сустава с небольшим ограничением сгибания и болезненностью; небольшая контрактура левого локте-

вого сустава с нарушением функции; выраженная отечность правого лучезапястного сустава (+2 см) с резким ограничением объема движений.

При обследовании: СОЭ 31–13 мм/ч, тромбоциты 432–496 Г/л, гаптоглобин 22,4–27,3 ммоль/л, фибриноген 4,42–4,4 г/л, альфа-2-глобулины 10,2–13,1%. На рентгенограммах стоп: положительная динамика в виде уменьшения количества и размеров очагов разряжения костной структуры в костях обеих предплюсневых костей справа и уменьшение слева. Осмотрен окулистом: некоторое помутнение задней капсулы хрусталика правого глаза трактовано как частичная осложненная катаракта правого глаза. Получал НПВП внутримышечно, сульфасалазин в дозе 40 мг/кг массы тела в сут; пунктирован правый коленный сустав: получено 17 мл грязно-желтой жидкости; введен Триамцинолона ацетонид.

С учетом недостаточной эффективности терапии сульфасалазином, развития правостороннего увеита с апреля 2009 г. ребенку назначен метотрексат в дозе 7,5 мг/нед (15 мг/м² поверхности тела) и циклоспорин в дозе 60 мг/сут.

На фоне лечения состояние улучшилось: исчезла утренняя скованность, боли практически не беспокоили, походка не изменена, движения в суставах восстановились. Мальчик мог встать на носочки, однако сохранялись умеренные болевые ощущения в области левой стопы. Амбулаторно получал сульфасалазин, метотрексат, циклоспорин, НПВП.

В августе 2009 г. после перенесенной ангины наросли воспалительные явления в левом коленном суставе. Ребенок был госпитализирован в ГБУЗ НО «НОДКБ». Длительность утренней скованности составила 5–10 мин, мальчик прихрамывал в течение всего дня, отмечались отечность и ограничение движений в коленных, голеностопных, правом лучезапястном, левом локтевом суставах, тыле правой стопы и тазобедренных суставах. На носочки встать не мог из-за болевого синдрома. При лабораторном обследовании: СОЭ 34–30 мм/ч. Получал метотрексат в дозе 7,5 мг в нед, доза циклоспорина повышена до 90 мг/сут, проведен курс внутривенного иммуноглобулина, продолжены прием сульфасалазина, НПВП.

В связи с неэффективностью проводимой терапии мальчик направлен в ревматологическое отделение НЦЗД, где наблюдается с апреля 2010 г.

При поступлении: припухлость, умеренная боль и ограничение движений в голеностопных, левом коленном, левом локтевом, правом лучезапястном суставах. Ограничение движений и болезненность в тазобедренных суставах. Число болезненных суставов 6, припухших — 4; число суставов с ограничением функции 4; индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ 0,875, оценка активности болезни врачом по ВАШ 55, состояния здоровья, по мнению пациента, — 72. При лабораторном обследовании: СОЭ 68 мм/ч, сывороточный уровень СРБ 48,2 мг/л. Антитела к двуспиральной ДНК отрицательные, антитела к односпиральной ДНК положительные; антинуклеарный фактор отрицательный.

Консультирован офтальмологом, выявлены заднекапсулярная слабовыраженная (вероятно, стероидная) катаракта справа, врожденная точечная катаракта слева, ангиопатия сетчатки ОУ с расширением вен. Данных за увеит на момент осмотра не было. Проведены про-

ба Манту (отрицательная), компьютерная томография органов грудной клетки (патологии не выявлено). При УЗИ коленных суставов выявлялись свободная жидкость в проекции верхнего заворота слева; умеренная неровность кортикального слоя костей, образующих сустав, с обеих сторон. Толщина надколенника с обеих сторон 1,2–1,3 мм (норма 1,1–1,2 мм). В структуре хрящевой ткани определялись единичные гиперэхогенные разрастания, расцениваемые как изменения хрящевой ткани.

Принимая во внимание данные анамнеза, клинической картины и лабораторно-инструментального обследования, ребенку установлен диагноз: «Юношеский полиартрит серонегативный, активность 3-й степени, рентгенологическая стадия 2, функциональный класс 2».

Была продолжена иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе 7,5 мг/нед (15 мг/м² поверхности тела в нед) внутрь. Сульфасалазин и циклоспорин были отменены с апреля 2010 г.

Учитывая высокую активность заболевания, полиартикулярный суставной синдром, выраженную припухлость и ограничение движений в суставах, неэффективность сульфасалазина, циклоспорина и метотрексата, с апреля 2010 г. принято решение о назначении ингибитора TNF- α этанерцепта в дозе 0,4 мг/кг подкожно по схеме 2 раза в нед. Через 3 мес на фоне лечения этанерцептом состояние ребенка значительно улучшилось: купировался болевой синдром, значительно уменьшились воспалительные изменения в суставах (болезненных суставов — 0, опухших — 3, число суставов с ограничением функции — 3). Также снизились показатели активности болезни по мнению врача (ВАШ — 30) и улучшилось состояние здоровья по мнению пациента или его родителей (25). Показатель СОЭ снизился до 10 мм/ч. В январе 2011 г зафиксирована ремиссия болезни.

Однако, в сентябре 2011 г. у ребенка развился правосторонний увеит. Мальчик госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД в октябре 2011 г.: суставной синдром практически отсутствовал, СОЭ 9 мм/ч, ревматоидный фактор 16 Ед/мл (норма до 20), СРБ 1,07 мг% (норма до 5), антитела к двухцепочечной ДНК и антинуклеарные антитела отрицательные. Заключение окулиста: ревматоидный увеит правого глаза. Местно назначены капли с глюкокортикостероидами, НПВП, дексапантенолом. Терапия метотрексатом в дозе 7,5 мг/нед (15 мг/м² в нед) внутрь была продолжена, но, учитывая развитие ревматоидного увеита, этанерцепт был отменен и назначен адалимумаб в дозе 40 мг (первое введение проведено 17.10.2011 г.).

На фоне проводимой терапии сохранялась ремиссия суставного синдрома. Со стороны органа зрения эпизодически отмечались покраснения глаз, купировавшиеся достаточно быстро на фоне местного противовоспалительного лечения. По данным двухмерного офтальмосканирования в феврале 2012 г. выявлены признаки начальных проявлений пленчатой катаракты справа, очагового дисперсного помутнения стекловидного тела справа, очагового пленчатого помутнения стекловидного тела (шварты) слева.

В ноябре 2012 г. по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки слева в 9-м сегменте выявлена группа немногочисленных изоденсивных (12–24 едН) разнокалиберных очагов с нечеткими контурами. Проведена реакция Манту — папула 14 мм, Диаскинтест отрицательный. По решению Центральной врачебной комиссии Областного противотуберкулезного

диспансера проведена антибактериальная терапия очаговой нижнедолевой левосторонней пневмонии, временно приостановлена терапия адалимумабом. По результатам контрольной КТ органов грудной клетки очаговых патологических изменений не выявлено.

На фоне прекращения терапии адалимумабом отмечено обострение увеита, суставной синдром не рецидивировал. Обследовался в НЦЗД в апреле 2013 г. Были выявлены положительные антитела к двухцепочечной ДНК (Anti ds DNA IgG Liason 35,8 Мед/мл, норма до 20). Осмотрен в Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, констатирован правосторонний вялотекущий увеит; назначено местное лечение. После возобновления терапии адалимумабом была достигнута ремиссия увеита.

На настоящий момент ремиссия суставного синдрома сохраняется 4 года, ремиссия увеита — 1,5 года. Мальчик получает метотрексат в течение 6 лет, адалимумаб — в течение 3,5 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

На примере истории болезни данного пациента возникает несколько вопросов. Два самых сложных из них: 1) своевременная диагностика изменений со стороны органов зрения, которые и после ряда лет наблюдения могут трактоваться по-разному, 2) объем и продолжительность иммуносупрессивной терапии при достижении стадии неактивной болезни.

Не ясно, были ли изменения, трактованные окулистом в дебюте заболевания как врожденная катаракта, таковыми или это последствия перенесенного ранее малосимптомного увеита? Если вторая версия верна, то сразу с дебюта заболевания требовалась более интенсивная терапия с использованием метотрексата и адалимумаба. При иммунологических исследованиях антинуклеарные антитела были отрицательными, но выявлялись положительные антитела к нативной ДНК — считать ли с этим феноменом при выборе терапии? По нашим данным, более чем у 50% детей с увеитами уровень антител к нативной ДНК повышен.

По данным разных исследователей, при лечении метотрексатом у 45–72% пациентов с ювенильным артритом в сочетании с увеитом обеспечивается полный контроль над воспалительными изменениями со стороны внутриглазных структур. В ряде случаев в лечении торпидного к метотрексату увеита использовался циклоспорин А, эффективность которого в качестве монотерапии достигала 24%, а в комбинации с метотрексатом — 48% [6]. Есть ссылки в зарубежной литературе на эффективность микофенолата мофетила или его комбинации с циклоспорином А, однако, эффективность этого препарата достаточно низка при переднем и среднем увеите. В последние годы в лечении увеитов на первый план выступили препараты группы ингибиторов TNF- α (инфликсимаб и адалимумаб) в связи с высоким и приблизительно сходным по эффективности действием, но использование адалимумаба более предпочтительно и по фармакоэкономическим данным, и с точки зрения длительности поддержания ремиссии, в том числе суставного синдрома [6–8]. В отношении этанерцепта есть разные мнения — от его неспособности контролировать ревматический процесс в оболочках глаз до увеличения частоты возникновения увеита *de novo* на фоне получения этанерцепта. Хотя имеются и отдельные наблюдения с хорошим клиническим эффектом при увеите [9]. В настоящее время этанерцепт

не относится к препаратам выбора для лечения олигоартрикулярного ювенильного артрита с увеитом. Есть данные по клинической эффективности при увеите генно-инженерных биологических препаратов с другим механизмом действия: моноклональных антител к рецепторам CD20, ингибирующих В лимфоциты (ритуксимаб), а также блокатора костимуляции Т лимфоцитов (абатацепт) [6, 10]. При неэффективности или непереносимости одного из биологических препаратов возможен переход на лечение как препаратом, близким по механизму действия, так и лекарственным средством из другой группы [11].

Согласно современным клиническим рекомендациям, на начальном этапе при возникновении увеита проводится местное лечение с использованием глюкокортикостероидов и НПВП, в том числе парабульбарных инъекций бетаметазона, мидриатиков короткого действия, метаболитических препаратов. При отсутствии ремиссии увеита или рецидивирующем характере патологического процесса через 3 мес, но возможно и ранее, подключается метотрексат в стандартной терапевтической дозе 10–15 мг/м² в нед с последующей оценкой эффективности терапии спустя 3 мес. При сохранении активности увеита или непереносимости метотрексата рекомендовано использование адалимумаба в дозе 40 мг (или 24 мг/м² на введение) подкожно 1 раз в 2 нед. В качестве препарата второй линии рекомендован абатацепт в сочетании с метотрексатом. И только при неэффективности всех вышеперечисленных противоревматических препаратов возможно использование пероральных глюкокортикостероидов в низких дозах в сочетании с другими методами лечения [1, 10]. Попытка отказаться от использования в терапии преднизолона и его аналогов, особенно перорально, а также тенден-

ция к ограничению продолжительности местной терапии глюкокортикостероидами связаны с высоким риском осложнений со стороны глаз (катаракта, дистрофия роговицы, глаукома). Именно поэтому, несмотря на высокую стоимость терапии биологическими агентами, раннее их использование представляется целесообразным, если учитывать как продолжительность жизни, так и ее качество. Расчетная цена лечения не превышает величины валового внутреннего продукта на душу населения, которая в настоящее время рассматривается в качестве верхней границы при выявлении экономически высокоэффективных вмешательств [7, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленного клинического наблюдения демонстрирует сложности ранней диагностики ювенильного артрита с поражением глаз, эволюцию взглядов на лечение этой категории пациентов (использование метотрексата и циклоспорина в дебюте), а также отсутствие контроля в отношении рецидивов ревматоидного увеита на фоне этанерцепта и хороший клинический эффект адалимумаба при близкой их эффективности при артрите [13]. В то же время при выборе биологического агента необходимо учитывать наличие или отсутствие специфических и неспецифических изменений со стороны органа зрения и предикторов возможного развития ревматоидного увеита (наличие антинуклеарных антител и антител к ДНК).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор данной статьи подтвердила отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология. Под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. М.: Педиатр. 2013. С. 6.
2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Рук-во для врачей, преподавателей, научн. сотр. Под общ. ред. А.А. Баранова. М.: ВЕДИ. 2007. 368 с.
3. Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Розвадовская О.С., Бунин А.В., Старикова А.В. Эффективность адалимумаба у пациентки с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (6): 142–146.
4. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Эндогенные увеиты у детей и подростков. М.: Медицина. 2000. 126 с.
5. Heiligenhaus A., Niewerth M., Ganser G., Heinz C., Minden K. German uveitis in childhood study group. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a populationbased nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46 (6): 1015–1019.
6. Зулиан Ф., Бироло Ц., Заннин М.Е. Принципы лечения увеита при ювенильном идиопатическом артрите: состояние вопроса на 2012 г. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (5): 36–44.
7. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты терапии ингибиторами фактора некроза опухоли хронического увеита, рефрактерного к базисной терапии (в том числе ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом). *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (4): 55–58.
8. Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А., Разумова И.Ю., Эрдес Ш.Ф. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52 (1): 27–30.
9. 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.
10. Денисова Р.В., Алексеева Е.И. Международный опыт применения абатацепта для лечения рефрактерного увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (5): 39–44.
11. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.Э., Бзарова Т.М., Митенко Е.В., Денисова Р.В., Фетисов А.Н., Чистякова Е.Г., Тайбулатов Н.И., Чомахидзе А.М. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (1): 33–50.
12. Симпсон К., Марлоу Н., Шоу Дж., Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты терапии ювенильного идиопатического артрита адалимумабом. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (4): 53–58.
13. Каратеев Д.А. Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли альфа? Фокус на иммуногенность. *Современная ревматология*. 2014; 2: 35–40.