

### КОМБИНИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ УВЕИТОВ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Т. Н. Никитина, Е. Д. Серогодская, М. М. Костик, Е. В. Гайдар

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

### COMBINATION FOR TREATMENT FOR UVEITIS IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

T. N. Nikitina, E. D. Serogodskaya, M. M. Kostik, E. V. Gaydar

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

#### Резюме

**Цель:** оценить эффективность комбинированной терапии детей с увеитом, ассоциированным с ювенильным идиопатическим артритом, резистентным к стандартной местной и системной терапии глюкокортикостероидами и метотрексатом.

**Материалы и методы.** Обследованы 36 детей в возрасте от 4 до 14 лет с ювенильным идиопатическим артритом, проходивших лечение в педиатрическом и офтальмологическом отделениях клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в 2009–2016 гг. До начала наблюдения все дети получали постоянную терапию по поводу артрита с применением метотрексата на протяжении не менее 2 лет. При присоединении увеита в схему лечения добавляли поэтапно сначала местное введение глюкокортикостероидов (дексаметазон) в виде инстилляций и инъекций. При отсутствии эффекта или при тяжелом течении увеита терапию дополняли системным введением адалимумаба. Оценивали эффективность комбинированной терапии по длительности ремиссии, частоте обострений и степени тяжести увеита.

**Результаты.** На фоне местного применения дексаметазона и системного — метотрексата ремиссия активного увеита наступала в среднем через 4 нед, а после дополнения проводимой терапии адалимумабом была достигнута в среднем через 2 нед от начала лечения. Длительность ремиссии увеита также увеличилась при использовании адалимумаба в среднем до 28 нед. Отмечено снижение частоты обострений увеита: с 4 случаев на одного пациента в год до назначения адалимумаба до 0 на фоне его применения.

**Заключение.** Этапная терапия детей с увеитом, ассоциированным с ювенильным идиопатическим артритом, от местных инстилляций дексаметазона до применения адалимумаба, может быть использована для достижения длительной ремиссии и предотвращения осложнений рассматриваемого заболевания (библ.: 9 ист.).

**Ключевые слова:** адалимумаб, метотрексат, увеит, ювенильный идиопатический артрит.

Статья поступила в редакцию 02.07.2018 г.

#### АКТУАЛЬНОСТЬ

Как известно, увеит представляет собой наиболее частое внесуставное проявление ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) [1]. Частота случаев увеита при ЮИА варьирует от 6 до 18%, а по данным некоторых авторов, достигает 30% [2]. При этом увеит — это одна из наиболее частых причин слепоты и слабовидения у больных ЮИА [3–6].

#### Summary

**Objective:** to evaluate the efficacy of combination therapy of children with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis, resistant to standard local and systemic therapy with corticosteroids and methotrexate.

**Materials and methods.** We examined 36 children with juvenile idiopathic arthritis, treated in the pediatric and ophthalmology departments of the clinic of Saint-Petersburg state pediatric medical University in 2009–2016. Age of the patients ranged from 4 to 14 years. Before monitoring begins, all patients received regular therapy regarding arthritis with the use of methotrexate for at least two years. When joining the uveitis treatment was added gradually at first, local corticosteroids by injection and instillation of dexamethasone. With no effect or in case of severe course of uveitis added systematically adalimumab. Evaluated the effectiveness of combination therapy for duration of remission, the frequency of exacerbations and severity of uveitis.

**Results.** Using only locally dexamethasone remission of active uveitis occurred an average of 4 weeks, and on the background of adalimumab treatment was achieved after an average of 2 weeks from the start of treatment. The duration of remission of uveitis also increased when using adalimumab in an average of 28 weeks. Marked reduction in the frequency of exacerbations of uveitis: 4 cases per patient in the year before the appointment of adalimumab to 0 on the background of its application.

**Conclusions.** The staged treatment of uveitis associated with JIA, from the local instillation of dexamethasone to the use of adalimumab, may be used to achieve long-term remission and prevent complications (bibliography: 9 refs).

**Key words:** adalimumab, juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, uveitis.

Article received 02.07.2018.

В большинстве случаев у пациентов рассматриваемой категории первично поражение суставов (86,6%). При этом патологический процесс в глазу развивается в первые 5 лет после начала суставного синдрома. В большинстве случаев ЮИА ассоциированный увеит протекает по типу переднего хронического серозно-пластического, чаще двустороннего иридоциклита.

Более короткий интервал между началом артрита и развитием увеита является прогности-

ческим признаком тяжелого течения увеита [8]. Однако существует диссоциация между степенью активности артрита и частотой обострений увеита [2, 4, 5].

Первым шагом в лечении детей с увеитом по-прежнему остается глюкокортикоидная терапия. Метотрексат (MTX) является антиметаболитом и в настоящее время чаще всего используется в качестве базисной терапии ювенильных артритов. Как известно, существенную роль при иммунном воспалении в суставах и глазах у пациентов с ЮИА играет противовоспалительный цитокин — фактор некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor, TNF) [3, 7]. Применение с целью блокирования активности TNF моноклональных антител (чаще адалимумаба и инфликсимаба) на сегодняшний день представляется наиболее перспективным в лечении пациентов с ЮИА [9].

## ЦЕЛЬ

Оценить эффективность комбинированной терапии детей с увеитами, ассоциированными с ЮИА, резистентными к стандартной местной и системной терапии глюкокортикоидами и MTX.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 36 детей с ЮИА, которые проходили лечение в педиатрическом и офтальмологическом отделениях клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в 2009–2016 гг. Возраст обследованных колебался от 4 до 14 лет. Большую часть пациентов составляли девочки: 25 человек (69%). Все больные получали постоянную терапию по поводу артрита с применением MTX на протяжении не менее 2 лет.

Диагноз ЮИА ставили согласно классификации ILAR (2001) [6]. Порядок ревматологического обследования пациентов соответствовал требованиям, предложенным Ассоциацией ревматологов, с небольшими модификациями.

Офтальмологическое обследование было стандартным. Кратность повторных осмотров определялась активностью увеита. При обострении увеита осуществляли ежедневный осмотр пациента до достижения ремиссии. В дальнейшем осмотр выполняли 1 раз в 2 нед первые 2 мес, далее — 1 раз в месяц в период госпитализации для проведения системной терапии и контроля клинической и лабораторной активности артрита.

Степень тяжести увеита оценивали согласно Международной классификации увеитов (Jabbs D., 2008).

Оценку степени активности и ремиссии увеита проводили на основе критериев рабочей группы по

стандартизации терминологии увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group, SUN) [6]. У пациентов с непрерывно рецидивирующим увеитом число обострений в год приравнивали к 12.

Все пациенты получали MTX подкожно в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю, а при его неэффективности в схему лечения добавляли адалимумаб — 1 раз в 2 нед. При обострении увеита использовали местную терапию, включающую инстилляции, а при необходимости — субконъюнктивальные или парабульбарные инъекции дексаметазона. При неэффективности стандартной терапии или стероидозависимости при длительном местном применении дексаметазона до начала лечения MTX и адалимумабом индивидуально меняли схему режима дозирования, либо увеличивая дозу адалимумаба, либо сокращая интервал между его инъекциями. Стартовая доза адалимумаба у 15 (42%) детей (с массой менее 30 кг) составила 20 мг, а у 21 (58%) (с массой 30 кг и более) — 40 мг подкожно каждые 2 нед.

У всех детей оценивали сроки достижения ремиссии, частоту обострений увеита, а также динамику кратности инстилляций на фоне лечения адалимумабом. Кроме того, сравнивали результаты терапии в группах с односторонним и двусторонним увеитом в дебюте, серопозитивности по антинуклеарному фактору в зависимости от типа увеита, характера суставного поражения (олиго-, полиартрит) и наличия сопутствующей цитостатической терапии. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете (протокол № 4 от 25.03.2013 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что более чем у половины больных (52,8%) в крови обнаружен антинуклеарный фактор. При этом пациентов, позитивных по HLA-B27, было только 8,3%. У 17 больных (47,2%) в дебюте был выявлен односторонний увеит, у 19 (52,8%) — двустороннее поражение глаз.

Наиболее часто воспалительный процесс был локализован в радужке и ресничном теле. В частности, передний увеит выявлен у 29 пациентов (80,6%), парспланит — у 2 (5,5%) и панuveит — у 5 человек (13,9%).

На фоне проводимой терапии MTX у 34 (97%) обследованных нами больных отмечено купирование клинических признаков увеита. Причем при местном применении дексаметазона ремиссия активного воспалительного процесса у 12 детей (33,3%) наступила в среднем через  $4,2 \pm 1,5$  нед, а на фоне ее дополнения терапии адалимумабом была достигнута у 34 детей (97%) в среднем через  $2,2 \pm 1,5$  нед от начала лечения. Также отмечена

положительная динамика в отношении длительности ремиссии увеита: на фоне дополнения проводимой терапии инъекциями адалимумаба она увеличилась в среднем с  $7,0 \pm 1,5$  до  $28,3 \pm 2,7$  нед;  $p < 0,01$ . Соответственно одновременно зафиксировано и существенное снижение частоты обострений увеита: с  $5,1 \pm 2,4$  случая на одного пациента в год до назначения адалимумаба и до  $0,5 \pm 0,25$  — на фоне его применения ( $p < 0,01$ ).

Учитывая отсутствие обострений увеита в течение года от начала использования адалимумаба, местное использование глюкокортикоидных препаратов удалось исключить у 91,7% пациентов.

Выполненный статистический регрессионный анализ не позволил обнаружить связи между достижением ремиссии и развитием обострения увеита, полом пациентов, вовлечением в процесс обоих

глаз в дебюте увеита, а также серопозитивностью по антинуклеарному фактору, типом увеита и характером суставного поражения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этапное лечение увеитов, ассоциированных с ЮИА, от инстилляций в конъюнктивальную полость дексаметазона до комплексной терапии с применением адалимумаба, может быть использовано для достижения длительной ремиссии увеита и предотвращения его осложнений. Системное введение адалимумаба в сочетании с МТХ и местной глюкокортикоидной терапией способствует достижению быстрой и длительной ремиссии увеита, ассоциированного с ЮИА.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Drozdova E. A. Issues of uveitis classification and epidemiology. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2016; (3): 155–9. Russian (Дроздова Е. А. Вопросы классификации эпидемиологии увеитов. *РМЖ «Клиническая офтальмология»*. 2016; 3: 155–9).
2. Katargina L. A., Arkhipova L. T. Uveit is: pathogenetic immunosuppressive therapy. Tver': Triada. 2004. 100. Russian (Катаргина Л. А., Архипова Л. Т. Увеит: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. Тверь: Триада; 2004. 100).
3. Galstyan L. A., Zholobova E. S., Rozvadovskaya O. S. The efficacy of adalimumab in patient with juvenile idiopathic arthritis and uveitis. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2012; 11 (6): 142–6. Russian (Галстян Л. А., Жолобова Е. С., Розвадовская О. С. Эффективность адалимумаба у пациентки с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (6): 142–6).
4. Ayuso V. K., 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; 151: 217–22.
5. Beukelman T., Patkar N. M., Saag K. G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E. M., Ilowite N. T., Kimura Y., Laxer R. M., Lovell D. J., Martini A., Rabinovich C. E., Ruperto N. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and

safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res*. 2011; 63: 465–82. DOI: 10.1002/acr.20460

6. Petty R. E., Southwood T. R., Manners P., Baum J., Glass D. N., Goldenberg J., He X., Maldonado-Cocco J., Orozco-Alcala J., Priour A. M., Suarez-Almazor M. E., Woo P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 390–2.
7. Simonini G. Paudyal P., Jones G. T., Cimaz R., Macfarlane G. J. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52 (5): 825–31.
8. Brzheshkiy V. V., Maychuk D. Yu. New possibilities of immunosuppressive therapy in patients with the "dry eye" syndrome. *Oftal'mologicheskiye vedomosti*. 2012; 1: 69–74. Russian (Бржешкий В. В., Майчук Д. Ю. Новые возможности иммуносупрессивной терапии у больных с синдромом «сухого глаза». *Офтальмологические ведомости*. 2012; 1: 69–74).
9. Drozdova E. A., Tarasova L. N., Teplova S. N. Uveitis in rheumatic diseases. Moscow: T/T Publ.; 2010. 160. Russian (Дроздова Е. А., Тарасова Л. Н., Теплова С. Н. Увеит при ревматических заболеваниях. М.: Изд-во «Т/Т»; 2010. 160).

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Никитина Татьяна Николаевна** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог ассистент кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2г, конт. тел.: 8(812)29515370, e-mail: nikitina.tat.nik@yandex.ru

**Серогодская Елена Дмитриевна** — врач-офтальмолог офтальмологического отделения клиники, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2г, конт. тел.: 8(812)29515370

**Костик Михаил Михайлович** — докт. мед. наук, ревматолог, доцент кафедры педиатрии № 3, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2г

**Гайдар Екатерина Владимировна** — врач-педиатр педиатрического отделения № 3 клиники, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2г

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Nikitina Tatyana N.** — M. D., Ph. D. (Medicine), Ophthalmologist, Assistant of Ophthalmology Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2g, Litovskaya str., Saint Petersburg, Russia, 194100, cont. phone: 8(812)29515370, e-mail: nikitina.tat.nik@yandex.ru

**Serogodskaya Elena D.** — M. D., Ophthalmologist of the Clinic at Ophthalmology Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2g, Litovskaya str., Saint Petersburg, Russia, 194100, cont. phone: 8(812)29515370

**Kostik Mikhail M.** — M. D., D. Sc. (Medicine), Rheumatologist, Associate Professor of the Pediatrics Department № 3, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2g, Litovskaya str., Saint Petersburg, Russia, 194100

**Gaydar Ekaterina V.** — Rheumatologist of the Clinic Pediatric Department № 3, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2g, Litovskaya str., Saint Petersburg, Russia, 194100