

федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

На правах рукописи

Галстян Лёля Арутюновна

Сравнительная оценка эффективности и безопасности генно-
инженерных биологических препаратов в лечении ювенильного
идиопатического артрита с поражением глаз

Специальность 14.01.08 - Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Елена Спартаковна Жолобова

Москва 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	42
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	
3.1 Клиническая характеристика больных с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом.....	51
3.2 Эффективность и безопасность адалимумаба у детей с ЮИА.....	60
Клинический пример 1.....	70
3.3 Эффективность и безопасность абатацепта у детей с ЮИА.....	75
Клинический пример 2.....	83
Глава 4 СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГИБП (АДАЛИМУМАБА И АБАТАЦЕПТА) У ДЕТЕЙ С ЮИА И УВЕИТОМ	87
ОБСУЖДЕНИЕ.....	97
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ И КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИБП У ПАЦИЕНТОВ С ЮИА И УВЕИТОМ.....	108
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Известно, что ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является одним из распространенных ревматологических заболеваний детского возраста с нарастающей частотой встречаемости. Данное заболевание характеризуется поражением суставов, которое может привести к постепенному их разрушению [Lovell D.J.,2008, Алексеева Е.И.,2011, Жолобова Е.С.,2011, Никишина И.П.,2010]. Одним из самых тяжелых вариантов этого заболевания является ЮИА с увеитом. Вследствие прогрессирования суставного синдрома и поражения глазного аппарата, ЮИА способен быстро привести пациента к инвалидизации, в том числе из-за снижения остроты зрения, нередко вплоть до полной слепоты, формирования различных осложнений, требующих необходимости оперативного вмешательства [Zanin M.E., 2013, Simonini G.,2014, Алексеева Е.И., 2013, Жолобова Е.С.,2012]. Ухудшение зрения, также как и поражение опорно-двигательного аппарата, ведут к нарушению социальной адаптации, ограничивают круг будущей профессиональной деятельности, снижают качество жизни человека. В то же время существуют определенные сложности в выработке тактики ведения этой категории пациентов, в частности, из-за отсутствия корреляции между активностью суставного синдрома и активностью увеита. У больных с рефрактерностью к стандартной иммуносупрессивной терапии с 1999 года начали успешно применять генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [Breda L.,2010, Ruperto N.,Lovel D.J.,2012]. Однако так и не был разработан единый алгоритм терапии ЮИА с увеитом, что требует проведения сравнительного анализа эффективности различных вариантов лечения. Недостаточно данных о сравнительной эффективности генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с ЮИА и увеитом в детском и подростковом возрасте. Поэтому дальнейшее изучение вопросов индивидуального подхода к терапии этого заболевания у детей является чрезвычайно актуальным.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на достаточное количество работ, посвященных эффективности ГИБП при лечении ЮИА с увеитом, многие аспекты влияния биологической терапии остаются неизученными до конца, что делает невозможным организацию назначения рациональной терапии при артрите и увеите. Необходимо тщательное изучение эффективности и безопасности различных режимов противоревматической терапии, что может изменить подходы к лечению и позволит снизить частоту развития осложнений ревматоидного увеита.

С целью более полного изучения эффектов разных биологических препаратов при лечении детей с ЮИА и увеитом возникла необходимость провести исследование по сравнительной оценке эффективности и безопасности ГИБП.

Цель исследования:

Определение эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов в лечении ЮИА с увеитом, рефрактерного к применению стандартных противоревматических препаратов в комплексе с локальной терапией глаз.

Задачи исследования:

1. Провести анализ клинико-иммунологических особенностей пациентов с ЮИА и увеитом, торпидных к стандартной противоревматической терапии.
2. Выявить критерии необходимости назначения ГИБП в группе пациентов с ЮИА и увеитом на основании неэффективности стандартных противоревматических препаратов в комплексе с локальной терапией глаз.
3. Оценить эффективность и безопасность адалимумаба в комплексном лечении ЮИА с увеитом.

4. Оценить эффективность и безопасность абатацепта в комплексном лечении ЮИА с увеитом.
5. Провести сравнительную оценку эффективности и безопасности ГИБП (адалимумаба и абатацепта) при лечении ЮИА с увеитом.
6. Проанализировать динамику клинико-лабораторных показателей и качества жизни больных с ЮИА и увеитом в зависимости от проводимой генно-инженерной биологической терапии.
7. Разработать алгоритм терапии ЮИА с увеитом.

Научная новизна

Впервые в педиатрии проведена оценка эффективности генно-инженерных биологических препаратов - адалимумаба и абатацепта при лечении ювенильного идиопатического артрита с поражением глаз. Изучена эффективность стандартной противоревматической терапии в комплексе с локальной терапией глаз у детей с ювенильным артритом и увеитом. Определены показания и преимущества использования базисных иммуносупрессивных и биологических генно-инженерных противоревматических препаратов при лечении ювенильного идиопатического артрита с увеитом.

Разработан алгоритм назначения базисных иммуносупрессивных препаратов и ГИБП при ювенильном идиопатическом артритe с увеитом.

Практическая значимость

Полученные данные об эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов легли в основу алгоритма назначения терапии в зависимости от степени активности увеита и суставного синдрома при ЮИА. Результаты исследования позволяют рекомендовать применение генно-инженерных биологических препаратов в комбинации с иммуносупрессивными препаратами в комплексе терапии для купирования суставного синдрома и ревматоидного увеита, при неэффективности базисной противоревматической терапии в сочетании с локальным лечением увеита.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследований используются в работе специалистов детского ревматологического отделения Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ имени И.М. Сеченова и Московского детского городского ревматологического центра на базе Морозовской детской городской клинической больницы ДЗ города Москвы, а также в учебном процессе для студентов, интернов и клинических ординаторов на кафедре детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М Сеченова(Сеченовский Университет) Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Среди пациентов с ЮИА и увеитом 53,6% нуждаются в назначении ГИБП, несмотря на адекватную стандартную противоревматическую терапию болезнь модифицирующими противоревматическими препаратами (БМПП) в сочетании с локальной терапией.
2. К 6-12 месяцам от начала применения ГИБП (адалимумаба, абатацепта) было достигнуто достоверное клинико-лабораторное улучшение.
3. Наиболее эффективным препаратом для лечения ЮИА с увеитом, является препарат адалимумаб, при использовании которого через 6 месяцев терапии эффект ACRpedi 50 достигается в 67 % случаев, по сравнению с абатацептом – ACRpedi 50 достигалась в 24% ,а ремиссия увеита отмечалась в два раза чаще.
4. Уменьшение медикаментозной нагрузки в виде отмены комбинированной БМПП терапии, снижения частоты внутрисуставных пункций с введением глюкокортикоидов (ГК) и пульс-терапии метилпреднизолоном (на 80%), ограничения активной локальной терапии глаз было отмечено у 45% пациентов на терапии адалимумабом и у 21% на терапии абатацептом.

Методология и методы исследования

В соответствии с целями и задачами исследования было проведено частично ретро- и проспективное исследование 82 случаев болезни ЮИА с увеитом с анализом клинико-anamnestических данных, анализов крови и данных инструментального обследования, аналитическая обработка. Статистическая обработка полученных данных проводилась методом компьютерного анализа в соответствии с принципами медицинской статистики с использованием пакета программ Microsoft Excel 2015, SPSS 15.0. и medstatistic.ru.

Достоверность научных положений и выводов

Автором проведена большая работа по клиническому обследованию и наблюдению 82 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом с поражением глаз. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате ведения достаточного количества пациентов с данным заболеванием. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Проверена первичная документация (истории болезни, амбулаторные карты, лабораторные журналы, журналы учета пациентов, материалы статистической обработки, компьютерная база данных).

Личный вклад автора: Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе автора, были получены ею самостоятельно на базе детского ревматологического отделения УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и кафедры детских болезней лечебного факультета. Автором было лично проведено ретро и проспективное исследование 82 случаев болезни с анализом клинико-anamnestических данных, а также аналитическая обработка. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их экспериментально-теоретической и клинической реализации до

обсуждения результатов в научных публикациях и докладах, и их внедрения в практику.

Апробация работы: Основные результаты исследования по материалам диссертации были доложены на научно-практической конференции с международным участием «VI Съезд Ревматологов России» (постерный доклад «Эффективность адалимумаба (Хумиры) в терапии ювенильного идиопатического артрита с поражением глаз», г. Москва, 17 мая 2013г). На ежегодных научно-практических конференциях VIII, IX, X «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Москва, ноябрь 2012г, ноябрь 2013г, ноябрь 2014г). На международном конгрессе Proceedings of the 21st European Pediatric Rheumatology(PReS) Congress, Belgrad, Serbia, 19 сентября 2014г (устный доклад «Effectiveness of adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated with uveitis»).

На международной конференции European League Against Rheumatism (EULAR), Roma, Italy 10 июня 2015г (постерный доклад « Abatacept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated with uveitis », номер постера SAT0510). На международной конференции European League Against Rheumatism (EULAR), London, 9 июня 2016г (устный доклад « Abatacept treatment during 1 year period in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis without previous biologics therapy »). На XI научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, 25 ноября 2016г (устный доклад «Диагностика и лечение ревматоидного увеита у детей»).

Диссертация апробирована на заседании кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет) 24.05.2016 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности: Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.08-Педиатрия. Педиатрия-область клинической медицины, изучающая здоровье

ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней. Также соответствует области исследований согласно пунктам 1,6.

Публикации: Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 16 научных работах, в том числе в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации: Диссертация изложена на 126 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, клинической характеристики пациентов на базисной противоревматической терапии, трех глав, посвященных изложению собственных исследований, в том числе сравнению результатов двух групп, главы с обсуждением полученных данных исследований, выводов и списка литературы. Текст иллюстрирован 16 таблицами и 13 рисунками. Библиографический указатель содержит 132 источника литературы, в том числе 28 отечественных и 104 иностранных авторов.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Введение

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) представляет собой клинически гетерогенную группу артропатий воспалительного характера неизвестной этиологии, возникающих у лиц моложе 16 лет, при длительности заболевания не менее 6 недель [Ravelli A., 2007]. Ввиду отсутствия патогномоничных симптомов диагноз ЮИА выставляется лишь после исключения всех известных причин развития артрита в детском возрасте [Giancane G., 2016].

Данные эпидемиологических исследований демонстрируют широкий размах показателей в зависимости от региона. Так, по данным Fujikawa и соавт., заболеваемость среди японских детей в 1997 году составляла 0,83 случаев на 100000 детского населения в год [Fujikawa S., 1997]. Распространенность ЮИА в Тайване достигает 3,8 % на 100000 детей, причем мальчики и девочки подвержены заболеванию с одинаковой частотой [Huang J., 2004]. Популяционные исследования в странах Европы демонстрируют более высокие эпидемиологические показатели ЮИА. Проспективное исследование с применением критериев ILAR (International League of Associations for Rheumatology) показало, что уровень распространенности ЮИА в скандинавских странах достигает 15% на 100 000 детского населения. Число детей с ЮИА, у которых тест на антинуклеарный фактор (АНФ) оказался положительным, составило 129 из 315 обследованных [Berntson L., 2003].

Несколько противоречивы данные и о темпах роста заболеваемости ЮИА. Ретроспективное исследование Kaipiainen-Seppanen и соавт. показало, что уровень заболеваемости ЮИА в 1995 году составил 19,5 случаев на 100 000 детского населения , при этом названный показатель был статистически значимо выше, чем в 1980, 1985 и 1990 годах (трендовое значение $p=0,024$) [Kaipiainen-Seppanen O., 2001].

Вариабельность данных о распространенности и заболеваемости ЮИА в различных исследованиях можно объяснить следующими факторами: отсутствие единых диагностических подходов, проведение исследований в выборках разного размера, различный уровень жизни и здравоохранения в изучаемых популяциях [Manners P., 2002]. При всей неоднозначности эпидемиологических показателей ювенильный идиопатический артрит является одним из наиболее распространенных ревматологических заболеваний в педиатрической практике [Gowdie P., 2012].

В Российской Федерации распространенность ЮИА среди пациентов до 14 лет составляет 45,8 случаев на 100000 детского населения, а первичная заболеваемость - 12,6 на 100 000 [Союз педиатров России, 2009]. Одно из первых эпидемиологических исследований в РФ с применением современных диагностических критериев ЮИА проведено в Республике Башкортостан. После скринирующего анкетирования с участием 40590 участников, 386 детей в возрасте до 16 лет прошли комплексное обследование. Первичная заболеваемость ЮИА в данной выборке составила 12,3 на 100 000, распространенность - 83,8 случаев на 100 000 детского населения [В.А. Малиевский, 2006].

За последние десятилетия изменился удельный вес случаев ЮИА среди госпитализируемых детей. Анализ статистической отчетности МЗиСР РФ за 2009-2010 годы показал, что распространенность ЮИА составляет 0,49 на 1000 человек, уступая лишь реактивному артриту (0,93 на 1000 человек). Кроме того, ЮИА оказался наиболее инвалидизирующим заболеванием в структуре болезней костно-мышечной системы у пациентов в возрасте от 0 до 17 лет, причем большую часть детей-инвалидов составляют девочки (1885 из 3095 случаев за 2010 год) [Балабанова Р., 2013].

1.2 Этиология и патогенез ЮИА

Многообразие клинических проявлений ЮИА предполагает участие различных факторов в развитии заболевания. Современное представление о патогенезе ЮИА основано на наличии генетической предрасположенности к заболеванию, реализуемой фенотипически при воздействии определенных факторов окружающей среды [Singh S., 2014]. Данная концепция четко отражает роль системы гистосовместимости человека с участием иммунных механизмов в развитии локальных форм ЮИА—олиго- и полиартрите. В патогенезе олигоартрита важную роль отводят связи с антигенами A2, DRB1*05и DRB1*08 HLA-системы [Prahalad S., 2008]. РФ-позитивный полиартрит ассоциирован с наличием DR4 антигена как у взрослых, так и у детей. Большинство пациентов с ЮИА ассоциированным с энтезитом являются HLA-B27-позитивными [Vilaiyuk S., 2011]. Особенности ассоциации различных форм ЮИА с HLA-антигенами выявлены в российской популяции. Так, суставные формы заболевания характеризуются наличием связей с A1, B27 и DR-5 антигенами ($p<0,1$; $p<0,0001$; $p<0,002$ соответственно при применении χ^2 -теста) [Е.С.Жолобова,2005].

Помимо роли антигенов HLA-системы имеются сведения об ассоциации ЮИА и с носительством других генов. Так, в исследовании случай-контроль с участием 661 пациента с ЮИА в Великобритании, частота Т-аллеля гена RTPN22 в основной группе была статистически значимо выше в сравнении с контролем (15% против 10,3%, $p<0,0005$; ОШ = 1, 53; 95% ДИ 1,2–2,0). Кроме того, авторы обнаружили статистически значимую связь Т-аллеля гена RTPN22 с определенными клиническими вариантами заболевания, оговаривая при этом необходимость осторожной интерпретации полученных данных ввиду малочисленности выборки [Hinks A., 2005].

К одним из предполагаемых экзогенных факторов в развитии ювенильного идиопатического артрита относят так называемую «артритогенную» инфекцию [Rigante D., 2014]. В основе провокации

аутоиммунного процесса может быть заложен феномен молекулярной мимикрии, сопровождаемый повышенной реактивностью организма вследствие самого факта инфицирования, а также активацией поликлональных лимфоцитов [BerkunY., 2010]. В литературе имеются результаты экспериментальных исследований, посвященных триггерной роли вирусов и бактерий в развитии аутоиммунных процессов у животных. К примеру, доказана значимость вируса Коксаки В4 в повышении иммуногенности аутоантител при сахарном диабете, также как и иммунизация пептидами *Campylobacter jejuni* провоцирует развитие синдрома Гийена-Барре у кроликов [BachJ.,2005]. Для определения роли парвовируса В19 немецкие исследователи провели серологическое исследование сыворотки крови и синовиальной жидкости у 68 детей с ЮИА, в контрольную группу вошли 124 пациента с не воспалительными заболеваниями костно-мышечной системы и задержкой роста. ДНК парвовируса В19 была обнаружена в 35% случаев в основной группе и у 7% представителей контрольной группы, причем 62% пациентов с ЮИА имели повышенные титры IgG к структурным протеинам вируса [LehmannH., 2008]. В другом исследовании у 50 больных с ЮИА в 20% случаев присутствовали иммуноглобулины класса М к парвовирусу В19, тогда как у 39 здоровых добровольцев антитела данного класса не обнаружены. В тоже время иммуноглобулины класса G выявлены в 32% и 44% случаев в основной и контрольной группах соответственно. Причем статистически значимой разницы в содержании иммуноглобулинов данного класса в исследуемых группах не обнаружено [GonzalesB., 2007].

Данные о значении вируса Эпштейн-Барр в развитии аутоиммунных артритов в педиатрической популяции также противоречивы. Так, Kawada с соавт. описывая 3 случая наступления ремиссии заболевания после перенесенной впервые инфекции у детей с ЮИА, пришли к выводу о возможной протективной роли Эпштейн-Барр вируса [KawadaJ., 2013].

В российском исследовании о роли герпесвирусных инфекций при различных вариантах и формах ЮИА был сделан вывод о том, что эти инфекции встречаются в 49,7% в активной стадии, и чаще обнаруживается вирус простого герпеса 1 типа [Е.Ю.Солдатова, 2017].

Singh и соавт. исследовали активность моноклеарных антител сыворотки крови и синовиальной жидкости у 25 пациентов с энтезит-ассоциированным артритом. У 13 больных выявлены антиген-специфичные реакции моноклеаров на различные бактериальные инфекции: *Salmonella typhimurium* (n=8), *Yersinia enterocolitica* (n=3), *Shigella flexneri* (n=2); тогда как у 6 больных обнаружена перекрестная реакция с несколькими антигенами сразу [SinghY., 2011]. Некоторые исследования посвящены значимости хламидийной инфекции в развитии заболевания и обострении различных форм ЮИА. Ключевую роль в активации иммунного ответа при ювенильном идиопатическом артрите отводят Т-хелперам 1, которые, в свою очередь, активируют В-клеточное звено с последующей гиперпродукцией иммуноглобулинов, в том числе - ревматоидного фактора и антинуклеарных антител. Гамма-интерферон, вырабатываемый Т_х-1, стимулирует выработку ряда провоспалительных цитокинов макрофагами, моноцитами и синовиальными фибробластами. Помимо интерлейкинов 1, 6, 21, 23, ФНО-α в развитии ангиогенеза немаловажное значение имеют фактор роста сосудистого эндотелия и остеоопонтин.

ФНО-α и ИЛ-1, стимулируя выработку матриксных металлопротеиназ хондроцитами, остеокластами и синовиальными фибробластами, одновременно подавляют продукцию ингибиторов продуктов внеклеточного матрикса, что подтверждается экспериментальными исследованиями.

Так, введение 10 единиц очищенного человеческого ИЛ-1 в полость коленных суставов кроликов приводит к статистически значимому увеличению числа лейкоцитов через 4 часа после манипуляции в контрольной группе. Было выявлено, что содержание протеогликана хряща уменьшилось с $21,3 \pm 1,0$ мкг/мг сухого вещества до $17,3 \pm 0,7$ мкг/мг через

24 часа после инъекции ($p < 0,01$) [Pettipher E., 1986]. Кроме того, содержание провоспалительных интерлейкинов зависит от активности процесса и стадии заболевания. В кросс-секционном исследовании с участием 65 пациентов с ЮИА и 20 здоровых детей уровень ИЛ-17 статистически значимо был выше в группе пациентов с заболеванием в активной фазе в сравнении с группой больных с ремиссией ($p < 0,001$) [De Jager W., 2007].

Патогенез системного ЮИА (сЮИА) отличается от других вариантов заболевания отсутствием ассоциативных связей с HLA-системой и аутоантителами, причем в развитии аутовоспалительного ответа ведущее значение имеет активация врожденного иммунитета [Hull K., 2003, Cimaz R., 2016]. Лихорадка и широкий спектр других внесуставных проявлений системного ЮИА позволяют относить данный вариант заболевания к аутовоспалительным процессам, эффекторными клетками при которых являются нейтрофилы и моноциты [Гром А., 2012]. Большинство системных проявлений сЮИА – анемия, тромбоцитоз, гиперпродукция острофазовых белков, задержка роста – обусловлены избыточной экспрессией ИЛ-6. К примеру, экспериментальное исследование Nemeth и соавт. показало статистически значимое снижение уровня сывороточного железа и трансферрина у 6 добровольцев через 2 часа после инъекции ИЛ-6 ($p < 0,001$) [Nemeth E., 2004].

Ювенильный идиопатический артрит отличается хроническим асептическим воспалением суставов в результате лимфоцитарной инфильтрации синовиальной оболочки. При РФ-положительных вариантах ЮИА основным патоморфологическим элементом становится паннус – гиперпролиферативное образование синовиальной оболочки, способное повреждать хрящевую и костную структуры сустава, приводя к развитию эрозий. Энтезит-ассоциированный артрит характеризуется фиброзным воспалением сухожильно-связочного аппарата суставов с тенденцией развития анкилоза в илеосакральных сочленениях. При псориатическом артрите развитие агрессивной грануляционной ткани менее выражено, при

этом гиперпродукция коллагена в субсиновиальном пространстве может приводить к формированию фиброзных контрактур [Е.И. Алексеева, 2015].

1.3 Клиническая картина ЮИА

Ювенильные артриты включены в Международную классификацию болезней X пересмотра под шифром M08, объединяя понятия ювенильного ревматоидного артрита и ювенильного хронического артрита. Подобные разночтения в терминологии и номенклатуре могут приводить к вариабельности исследовательских и клинических подходов, которая, в свою очередь, искажает статистические показатели по ЮИА и препятствует созданию единых международных рекомендаций по диагностике и лечению заболевания [В.А. Малиевский, 2008].

На протяжении второй половины XX века классификационные и диагностические критерии ЮИА разрабатывались Американским колледжем ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лигой (EULAR). Общими для обеих классификаций являются возраст начала заболевания (<16 лет) и определение числа пораженных суставов при локальной и системной формах заболевания. Однако классификация ACR признает менее длительный период от начала заболевания (6 недель), в то время как по EULAR критерий продолжительности артрита охватывает 3 месяца. Лишь в 1994 году по инициативе Всемирной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) удалось достигнуть консенсуса в номенклатуре ЮИА [Н.Н.Кузьмина, 2001]. Классификация ILAR, модифицированная в 2005 году, привела к общему знаменателю диагностические критерии и определила клинические подгруппы ЮИА, среди которых выделены следующие: системный ЮИА, олигоартрит, РФ- позитивный и РФ-негативный полиартриты, псориатический артрит, энтезит-ассоциированный артрит и другие (недифференцированные) артриты [Petty R., 2004]. Однако некоторые исследования показали несостоятельность ILAR-критериев в отношении определения клинического варианта заболевания, подчеркивая в выводах необходимость дальнейшей доработки классификации.

Исследование Merino и соавт. показало, что 84,8% пациентов ЮИА (106 из 125) могли быть отнесены к определенной клинической подгруппе, в то время как данные 13 пациентов не удовлетворяли критериям ни одного из вариантов заболевания, а оставшиеся 6 могли быть отнесены сразу к двум подгруппам [Merino R., 2001]. В другом исследовании 82% пациентов, отнесенных к группе недифференцированных артритов, оказались РФ-позитивными, но дефицит анамнестических и клинико-лабораторных данных не позволил отнести их к какой-либо форме ЮИА [Kunjir V., 2010].

Наиболее распространенным клиническим вариантом ЮИА является олигоартрит, этот диагноз выставляется в 50% случаев в первые полгода от начала болезни среди детей европейских национальностей [Petty R., 2011].

Большинство пациентов с олигоартритом являются АНФ позитивными, причем этот фактор риска ассоциируется с другими клинико-демографическими характеристиками ЮИА.

К ним относятся поражения преимущественно коленных и голеностопных суставов в раннем (до 6 лет) возрасте (ОШ=2,46; 95% ДИ 1,61–3,77), более частым развитием заболевания у девочек (ОШ=2,67; 95% ДИ 1,69–4,21) и асимметричностью процесса (ОШ=1,69; 95% ДИ 1,06–2,70) [Ravelli A., 2011].

При поражении 4 и менее суставов в течение всей болезни говорят о персистирующем варианте заболевания, при распространившемся артрите вовлекаются 5 и более суставов после 6 месяцев болезни. Интересно, что при этом у 40% пациентов удается добиться ремиссии, в то время как у 50% больных артрит остается активным [Е.И. Алексеева, 2015].

Полиартикулярный вариант заболевания развивается при вовлечении 5 и более суставов в течение первых 6 месяцев заболевания, причем РФ-позитивность определяется при наличии двух положительных тестов в течение 3 месяцев. Артрит чаще всего симметричный, с поражением крупных и мелких суставов, в некоторых случаях могут быть вовлечены височно-нижнечелюстные суставы и позвоночный столб.

РФ-негативный ЮИА развивается в раннем детском возрасте, тогда как для РФ-позитивного артрита характерно более позднее начало, при этом у серопозитивных пациентов отмечается более неблагоприятный прогноз и высокий риск инвалидизации. В свою очередь, серонегативный полиартрит может манифестировать в виде раннего олигоартрита, либо АНФ-негативного артрита с симметричным поражением крупных и мелких суставов, а также так называемого «сухого синовита» с быстрым развитием контрактур [Giansane G., 2016].

Энтезит-ассоциированным артритом (ЭАА) страдают преимущественно мальчики старше 6 лет, причем большинство пациентов являются HLA-B27 позитивными. Положительный результат HLA-B27 теста выявлен у 87% участников с ЭАА (n=312), и статистически значимо ассоциировался с поражением сакроилеального сочленения у этой категории пациентов ($p < 0,013$) [Srivastava R., 2016]. Из суставов конечностей наиболее часто поражаются коленные и голеностопные суставы с вовлечением мелких суставов стоп и пальцев. Течение ЭАА относительно благоприятное, однако артрит тазобедренного сустава является признаком, ухудшающим прогноз заболевания [Beukelman T., 2011].

В соответствии с критериями ILAR диагноз псориатического артрита выставляется при сочетании воспалительного поражения суставов с псориатической сыпью, при отсутствии которой необходимы, как минимум, два других признака: дактилит, изменения ногтей и псориаз у родственников первой линии [McKeever A., 2015].

Распространенность недиагностированного псориатического варианта ЮИА может достигать 15,5%, в то время как у 30% пациентов развивается функциональная недостаточность суставов [Villani A., 2015; Е.И. Алексеева, 2015].

Отдельное место в классификации ЮИА ввиду клинко-патогенетических особенностей занимает системный вариант заболевания, для диагностики которого необходим задокументированный факт

предшествующей или текущей перемежающейся лихорадки длительностью не менее 2 недель в сочетании с генерализованной лимфаденопатией, увеличением размеров печени и/или селезенки и эритематозной сыпью [Ravelli A., 2007]. Ретроспективный анализ регистра пациентов системного варианта ЮИА (сЮИА) Союза педиатров России показал одинаковую распространенность заболевания среди мальчиков и девочек с ранним дебютом (до 5 лет) в 73% случаев. Стоит отметить, что диагноз сЮИА при наличии типичных признаков выставлялся позже 6 недель от начала болезни в 99,7% случаев [Е.И. Алексеева и соавт., 2015].

Системный ЮИА относят к редким, но серьезным состояниям ввиду риска развития жизнеугрожающего осложнения – синдрома активации макрофагов, который характеризуется неконтролируемой продукцией провоспалительных цитокинов. На сегодняшний день разработаны предварительные рекомендации по диагностике данного синдрома на основе валидации 5 лабораторных критериев (уровень ферритина, сывороточных трансаминаз, триглицеридов, фибриногена, число тромбоцитов) у 428 пациентов с предполагаемым осложнением. Чувствительность критериев составила 0,73, а специфичность – 0,89 [Ravelli A., 2016]. Системный ЮИА является диагнозом исключения, дифференциальная диагностика, в первую очередь, проводится с инфекциями, опухолевыми процессами, системными заболеваниями соединительной ткани, острой ревматической лихорадкой.

Большое внимание в диагностике ЮИА уделяется клиническо-анамнестическим данным, включая семейный анамнез, болевой синдром и утреннюю скованность. Для выявления структурных изменений в суставе долгие годы применяется рентгенография, однако в современной литературе большое внимание уделяется альтернативным визуальным методикам. Несколько спорным вопросом остается применение магнитно-резонансной томографии у детей для диагностики ЮИА, невзирая на возможность непосредственной визуализации хряща, ранних эрозий и синовита [Nistala K., 2007; Muller L., 2011].

Ультразвуковое исследование суставов считается приемлемым способом оценки синовита, кроме того метод используется для контроля инвазивных вмешательств в сустав [LanniS., 2013]. Европейская антиревматическая лига в 2015 году рекомендовала применение МРТ и УЗИ в качестве первоочередных визуализирующих методов диагностики ЮИА [Н.Т. Ватутин, 2015].

Помимо традиционных лабораторных показателей (ревматоидный фактор, скорость оседания эритроцитов, с-реактивный белок, антинуклеарные антитела и т.д.), позволяющих определить клинический вариант ЮИА и активность течения заболевания, в литературе предлагаются другие биомаркеры, которые могут быть предикторами прогноза, тяжести течения или успешности терапии. Так, исследование уровня матричных металлопротеиназ-3 (ММП-3) и счетных шкал активности болезни у 54 пациентов с энтезит-ассоциированным артритом показало, что изменения ММП статистически значимо коррелируют с числом воспаленных и чувствительных суставов ($r = 0,44$ и $0,42$ соответственно, $p < 0,05$ с применением коэффициента корреляции Спирмена) [ViswanathV., 2011].

Отдельно хотелось бы отметить встречаемость ассоциации ЮИА с другими хроническими заболеваниями. Учитывая аутоиммунный характер патогенеза ювенильного идиопатического артрита, проявления этих заболеваний возможны у данной когорты пациентов. Так, лонгитудинальное исследование (longitudinal study) с анализом данных 54911 пациентов с сахарным диабетом I типа показало, что распространенность ЮИА в этой выборке составила 0,19%, в то время как в генеральной популяции показатель равнялся 0,05% [HermannG., 2015]. По-прежнему остается открытым вопрос, является ли болезнь Крона внесуставным проявлением серонегативных артритов, или же артрит представляет собой экстраинтестинальный симптом воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Анализ регистра данных 3071 пациентов с ЮИА продемонстрировал высокую заболеваемость ВЗК (1,31/1000 пациенто-лет) в сравнении с

общепопуляционными данными. Кроме того, показатель зависел от медикаментозной терапии, проводимой при ЮИА: уровень заболеваемости ассоциировался с применением этанерцепта и сульфасалазина (ОШ=6,11; 95% ДИ 1,32–28,32; ОШ= 9,34; 95% ДИ 2,05–43,51 соответственно, $p < 0,05$ с применением χ^2 теста) [BarthelD., 2015].

К основным системным проявлениям ЮИА относят как неспецифичные симптомы (слабость, чрезмерная утомляемость, потеря аппетита), так и клинико-лабораторные признаки аутоиммунного процесса: субфебрилитет, похудание, лимфаденопатия, анемия, ускорение СОЭ и увеличение острофазовых показателей. В то же время существуют внесуставные признаки, патогномоничные для различных клинических вариантов ЮИА: поражение ногтей при псориатическом артрите, тендопатии при ЭАА, ревматоидные узелки при серопозитивных процессах. Общим практически для всех форм ЮИА внесуставным проявлением является поражение глаз - увеит [ClarkeS., 2016].

1.4 Увеит, ассоциированный с ЮИА

Наиболее частой причиной развития неинфекционного увеита у детей является ювенильный идиопатический артрит [Heiligenhaus A., 2013]. Carvounis и соавт. провели систематический обзор, включавший 26 источников, опубликованных в период с 1980-го по 2004-й годы. Кумулятивная заболеваемость ЮИА-ассоциированным увеитом (УЮИА) составила 8,3% на 4598 случаев. Кроме того, эпидемиологические показатели варьировали в зависимости от географической локации исследования. Если в Скандинавии заболеваемость увеитом среди 411 пациентов с артритом составила 18% (95% ДИ 14,4-22,1%), то в Индии показатель оказался самым низким - 2,9% (95% ДИ 1,9-4,2%) с участием 866 больных ЮИА [Carvounis P., 2006]. Когортное исследование с привлечением 859 пациентов с ЮИА в Канаде продемонстрировало значимость этнической принадлежности в качестве фактора риска развития ревматоидного увеита.

Так, риск развития увеита у пациентов европейской национальности выше в 3,5 раза, чем у представителей иных этнических групп ($p < 0,005$ с применением χ^2 -критерия) [Saurenmann R., 2007]. Помимо этногеографических особенностей имеются сведения об ассоциации ЮИА с увеитом с клиническими и серологическими вариантами заболевания. Анализ национального регистра ЮИА Германии с медианой длительности заболевания 4,3 года продемонстрировал наибольшую кумулятивную распространенность увеита при олигоартрите – 25% (ОШ=33; 95% ДИ 7,9-136,6%), в то время как при РФ-позитивном полиартрите показатель составил всего 2% (ОШ=3; 95% ДИ 0,4-21,8%) [Heiligenhaus A., 2007]. В проспективном обсервационном исследовании число АНФ-позитивных случаев (66%) в группе пациентов с увеитом статистически значимо выше аналогичного показателя (37%) в группе больных без увеита ($p < 0,001$ с применением критерия Манна-Уитни). Возраст начала заболевания в основной группе составил 4,8 лет (размах 0,6-15 с медианой 3,2 лет), в контрольной группе – 7,3 лет (размах 0,9-16 с медианой 6,8 лет) ($p < 0,001$ с

применением критерия Манна-Уитни) [Kotaniemi K., 2001]. Таким образом, распространенность и заболеваемость увеитом связаны с национальными, возрастными и клинико-лабораторными параметрами основного заболевания, и требуют масштабных популяционных исследований с применением единых классификационных критериев [Heiligenhaus A., 2013].

Несмотря на очевидные ассоциативные связи ЮИА и увеита до сих пор не существует единого подхода в понимании патогенетических механизмов развития внутриглазного воспаления. Подобно основному заболеванию ЮИА с увеитом имеет генетические предпосылки к дисбалансу клеточного и гуморального иммунитета. По данным британского исследования, проведенного в 1973 году, было показано наличие HLA-B27- позитивности у половины пациентов с ЮИА и увеитом [Brewerton D., 1973]. Исследование случай-контроль с участием 107 пациентов с олигоартритом и РФ-негативным полиартритом европейской национальности показало связь носительства HLA-DRB1*11 и *13 аллелей с развитием увеита: ОШ= 9 (95% ДИ 2,8–29,0) в сравнении со здоровыми лицами, и ОШ=8,6 (95% ДИ 1,0–74,4) в сравнении с группой с изолированным ЮИА ($p < 0,0001$ и $p=0,042$ соответственно с применением χ^2 -критерия) [Angeles-Han T., 2015]. В ряде работ, в том числе и отечественных, показаны ассоциации HLA -A2 и HLA-DR 5, / HLA-DRB1*11 с ранним началом олигоартрита у девочек с риском развития увеита [Е.С.Жолобова, 2005].

В патогенезе ЮИА с увеитом главными провоспалительными цитокинами признаны гамма-интерферон и интерлейкин-17, вырабатываемые соответственно Th-1 и Th-17 клетками CD4+ популяции лимфоцитов [Sen E., 2015].

В исследовании Е.А. Дроздовой и соавт. уровень ИЛ-17 был статистически значимо выше в группе пациентов с УЮИА (n=20) в сравнении с пациентами ЮИА без увеита (n=33) и контрольной группой (n=35) ($p \leq 0,05$ с применением критерия Краскела-Уоллеса) [Е.А. Дроздова, 2015].

Принимая во внимание факт развития увеита у АНФ-позитивных пациентов, некоторые авторы приводят сведения о наличии аутоантител к компонентам глазного яблока при ЮИА. Так, для подтверждения данной гипотезы проводилось экспериментальное исследование с инкубацией энуклеированных глазных яблок свиней в сыворотке крови пациентов с УЮИА (n=49). Непрямое иммуногистохимическое исследование показало, что сывороточные аутоантитела оседали преимущественно в радужке (n=35) и ресничном теле (n=37). Кроме того, наличие цилиарных аутоантител независимо ассоциировалось с частотой осложнений УЮИА (коэффициент регрессии $\beta=0,6$; 95% ДИ 0,29–0,87%; $p < 0,001$ с применением линейного регрессионного анализа) [Walscheid K., 2014].

Следует отметить, что особенности развития и течения увеита при ЮИА включают отсроченность развития поражения глаз от суставного синдрома (до 86,6%), сроки манифестации которого колеблются от 5 до 10-28 лет, в некоторых случаях увеит предшествует развитию артрита на 2-12 лет [С.О. Салугина, 2004г].

По течению ревматоидный увеит (РУ) может быть острым, подострым, хроническим и возвратным (вялотекущим). В зависимости от протяженности поражения анатомических структур глазного яблока заболевания классифицируется как передний, промежуточный, задний и панувеит [Deschenes J., 2008].

РУ может клинически манифестировать по типу острого ирита или иридоциклита, типичными симптомами которого являются боль в глазах, покраснение склер, головная боль, светобоязнь и нарушение остроты зрения. Особенности клинических проявлений увеита связаны с вариантом ЮИА, полом и возрастом начала заболевания и представлены в таблице 1 [С.О.Салугина, Л.А.Катаргина, А.В. Старикова, 2004].

Особенности клинических проявлений увеита, связанные с вариантом ЮИА, полом и возрастом начала заболевания

Увеит с внешне малозаметными проявлениями дебюта и обострений.	Увеит с выраженными симптомами раздражения глаза.
1) При большинстве вариантов ЮИА (олигоартрит, РФ- и РФ+ полиартрит, системный, псориатический артрит с началом в дошкольном возрасте)	2) Энтезит –ассоциированный вариант ЮИА, псориатический артрит с дебютом в школьном возрасте
2) Двусторонний увеит в 78-85% случаев 3) Чаще хронический	2) Острый передний увеит, преимущественно односторонний 3) Чаще рецидивирующий
4) HLA-B27 положительный – редко 5) ANA положительный в 66-92% случаев	4) HLA-B27 положительный – в большинстве случаев 5) ANA положительный - редко

Часто на ранних стадиях заболевания поражение глаз протекает асимптоматично, по типу хронического переднего увеита. Особенно настораживает подобный вариант течения заболевания у детей дошкольного возраста, поскольку они не могут своевременно предъявить и полноценно описать свои жалобы [Clarke S., 2016].

По данным Е.Ядыкиной и соавт. у 46,8% пациентов УЮИА диагностирован при первичном обращении к офтальмологу [Е.В. Ядыкина, 2014]. Ретроспективное исследование с анализом 62 случаев УЮИА показало, что заболевание носит бифазный характер с пиками активности в 4-6 лет и в раннем подростковом возрасте, что указывает на необходимость

динамического офтальмологического наблюдения [Hoeve M., 2012]. Кроме того, необходимость скрининга ЮИА с увеитом обусловлена тем, что заболевание может прогрессировать до необратимых состояний. При олигоартикулярном варианте ЮИА увеит осложняется дегенерацией роговицы практически в 100% случаев, катарактой – в 77,7% [Е.А. Дроздова, 2014].

Британское общество детских и взрослых ревматологов рекомендует проведение первого офтальмологического осмотра у детей в течение 6 недель с момента постановки диагноза ЮИА и в течение 1 недели при наличии симптомов увеита [Davies K., 2010]. Последующие три осмотра проводятся один раз в два месяца, а частота ежеквартального обследования зависит от клинического варианта ЮИА, возраста дебюта заболевания. При прекращении иммуносупрессивной терапии пациент проходит скрининг каждые 8 недель в течение полугода [BCPAR, 2006]. Скрининг РУ включает в себя осмотр камер глаза и сетчатки с помощью щелевой лампы, тонометрию и измерение остроты зрения с учетом возрастной группы пациента. Диагноз увеита основан на наличии признаков воспаления в передней камере глазного яблока при исследовании щелевой лампой.

Стандарты, определенные номенклатурой SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature), включают критерии повышения и снижения активности увеита, а также ремиссии заболевания, что позволяет использовать их для мониторинга ЮИА с увеитом [Jabs D., 2005]. Активность воспалительного процесса при заболевании оценивается числом клеток во влаге передней камеры и визуально наблюдаемому накоплению плазменных белков [Sen E., 2015; Tarpeiner C., 2011].

Альтернативным способом оценки накопления плазменных белков в передней камере является лазерная фотометрия. Значение фотометрии свыше 20 фотонных единиц в 1 миллисекунду, измеренное у 167 пациентов, статистически значимо ассоциировалось с развитием осложнений,

угрожающих зрительной функции глаза ($p < 0,001$ с применением коэффициента корреляции Спирмена) [Holland G., 2007].

Рутинное измерение внутриглазного давления необходимо для своевременной диагностики глаукомы даже при достаточном контроле активности воспалительного процесса. Ретроспективное исследование с участием 30 детей (42 пораженных глазных яблока) с РУ, осложненным открытоугольной глаукомой, продемонстрировало достаточно короткий период повышения внутриглазного давления после стихания воспаления – $4,5 \pm 5,3$ месяца [Heinz C., 2012]. Измерение остроты зрения в динамике преследует две цели: оценка снижения зрительной функции вследствие активности хронического воспалительного процесса, а также анализ эффективности проводимой терапии. Ducos deLahitte с соавт., применив оптическую когерентную томографию, провели исследование желтого пятна у 38 пациентов с РУ (62 пораженных глазных яблока). Макулопатия была выявлена в 82% случаев [Ducos deLahitte G., 2008]. Среди других осложнений ЮИА с увеитом к потере зрения могут приводить лентовидная кератопатия, задние синехии, катаракта и отек диска зрительного нерва, а также возможны слепота, слабовидение [Breda L., 2011].

1.5 Возможности терапии ЮИА

Исторически наиболее ранней группой препаратов в терапии ревматических заболеваний у детей являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [Е.Л.Насонов,2010]. Их используют для купирования признаков острого воспаления и болевого синдрома. НПВП традиционно применяются практически при всех клинико-лабораторных вариантах ювенильного артрита. Длительность изолированного приема НПВП до верификации диагноза составляет обычно не более 8 недель [Beukelman T., 2011].

При всем разнообразии нестероидных препаратов лишь несколько из них одобрены к применению у детей в возрасте до 12 лет: ибупрофен, индометацин, напроксен, мелоксикам [И.П.Никишина, 2006; Е.С.Жолобова, 2010]. При изучении данных по 52-недельному РКИ с участием 232 пациентов с олиго- и полиартикулярными вариантами ЮИА не было выявлено статистически значимых различий по критериям ACR Pedi 30 в группах, получавших мелоксикам в дозе 0,125 мг/кг и 0,25 мг/кг и группе напроксена. Кроме того, исследователи не обнаружили межгрупповых различий по частоте побочных эффектов и патологических лабораторных показателей [Ruperto N., 2005].

Для симптоматической терапии ЮИА также используются различные схемы и способы приема глюкокортикостероидов (ГК). Внутрисуставное введение стероидных препаратов нашло довольно широкое распространение в детской ревматологической практике. Введение триамцинолона в полость сустава может быть осуществлено в амбулаторных условиях с применением местной анестезии для быстрого и безопасного купирования синовита при ЮИА [Scott C., 2010]. Однако данная методика ограничена кратностью проведения процедуры (не более 3 раз в год) и потенциальными местными осложнениями[Giancane G.,2016].

Назначение пероральных или парентеральных глюкокортикостероидов (ГКС) считается вмешательством, требующим веских оснований: при

неэффективности местной стероидной или НПВП-терапии, наличии тяжелой анемии, при серозитах и других системных проявлениях. Краткосрочное введение высоких доз метилпреднизолона (до 1000 мг/день в течение 3-х суток) может нивелировать эти симптомы на короткий срок, требуя поддерживающего курса преднизолона «per os» в течение последующих 4 недель [Е.И. Алексеева, 2015]. При этом детям до 5 лет и в предпубертатном периоде системные ГКС не рекомендуются ввиду угрозы остановки роста [Л.Н. Игишева, 2017].

Однако для предупреждения деструктивных изменений в суставах необходима иммуносупрессивная терапия, представленная на разных этапах развития медикаментозного лечения препаратами золота, сульфасалазином, циклоспорином А и метотрексатом. Базисные противовоспалительные препараты, предотвращая развитие эрозий и костных анкилозов, позволяют сдерживать прогрессирование заболевания и существенно снижают риск развития инвалидности [Е.И.Алексеева,2011; И.П.Никишина, 2006].

Новым витком в развитии представлений о патогенетической терапии ревматических заболеваний в педиатрии стали исследования в области применения биологических агентов. При рефрактерности к терапии небактериальными противовоспалительными препаратами альтернативой им могут стать генно-инженерные лекарственные средства, способные таргетно воздействовать на ключевые клетки и цитокины, участвующие в развитии иммунного воспаления [Kessler E., 2014].

Метотрексат является «золотым стандартом» базисной терапии ювенильного идиопатического артрита [Gutierrez-Suarez R., 2010]. Являясь аналогом фолиевой кислоты, метотрексат оказывает инактивирующее действие на дегидрофолатредуктазу, которая участвует в синтезе пуриновых нуклеотидов. Таким образом, применение метотрексата в высоких дозах обладает выраженным антипролиферативным действием вследствие подавления образования дезоксирибонуклеиновой кислоты [Е.Л. Насонов, 2000]. Результаты международного двойного слепого рандомизированного

клинического испытания (127 пациентов с ЮИА) показали эффективность и безопасность приема метотрексата в режиме низких доз. В основной группе (n=38), получавшей метотрексат в дозе 10 мг /м² в нед, отмечалось статистически значимое снижение числа скованных суставов (-5,4 против -0,7), значений болевой шкалы (-19,0 против -0,7) и скорости оседания эритроцитов (-19 против -6 мм/час) в сравнении с плацебо-группой (n=39) [Giannini E., 1992]. Наибольшую эффективность среди болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (БМПП) метотрексат проявил при олиго- и полиартикулярном вариантах ЮИА в стандартных дозировках 10 мг-15мг/м² в нед., в то время как некоторые ревматологи при резистентных формах суставного синдрома и системном начале ЮИА использовали парентеральный прием препарата в дозах до 50 мг /м² в неделю [Е.И. Алексеева, 2008; Н.В. Матвеева, 2007; Л.Н. Игишева, 2017].

Сульфасалазин, являясь конъюгатом 5-аминосалициловой кислоты и сульфамида, обладает антимикробным и противовоспалительным эффектами и оказывает действие на синтез лейкотриенов и простагландинов [VanRossum M., 1998]. Согласно рекомендациям Американского колледжа ревматологов сульфасалазин может применяться при ювенильном спондилоартрите и псориатическом артрите при неэффективности предшествующей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами [Beukelman T., 2011]. В 26-недельном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) 17 пациентов с серонегативными энтезо- и артропатиями и анкилозирующим спондилоартритом принимали по 500 мг сульфасалазина в сутки. В группу плацебо вошли 16 пациентов со схожими демографическими и клиническими характеристиками. Исследователи не выявили статистически значимых межгрупповых различий в оценке исходов терапии [Burgos-Vargas R., 2002].

В группу базисных антиметаболических препаратов входит лефлуномид, который, оказывая ингибирующее действие на дигидрооротатдегидрогеназу, подавляет синтез пиримидиновых оснований. Лефлуномид может быть

альтернативой метотрексату у детей с ЮИА при развитии побочных эффектов к последнему [Kessler E., 2014]. Silverman с соавт. в мультицентровом РКИ с участием 86 пациентов в возрасте 3-17 лет, применив критерии ACR Pedi 50, провели сравнительную оценку эффективности терапии метотрексатом и лефлуномидом. По истечении 16 недель в группе пациентов, получавших метотрексат, отмечалось статистически значимое улучшение по критериям ACR Pedi 30 (89% против 68%, 95% ДИ от -37 до -5, $p = 0,02$ с применением теста Мак-Немара). Однако при дальнейшем испытании препаратов выяснилось, что к 48 неделе статистически значимых различий в оцениваемых исходах лечения нет [Silverman E., 2005].

Циклоспорин А (ЦиА) в качестве монотерапии и в комбинации с метотрексатом широко использовался для лечения резистентных к метотрексату пациентов с ЮИА до появления генно-инженерных биологических препаратов с удовлетворительной эффективностью [Е.И.Алексеева,2008; Е.С.Федоров, С.О. Салугина,2010]

Новая эра в патогенетической терапии ЮИА наступила с началом применения генно-инженерных биологических препаратов в ревматологической практике. За последние два десятилетия разработан целый ряд таргетных агентов, воздействующих на специфичные цитокины, которые иницируют и поддерживают иммуновоспалительный процесс в суставах.

Препараты, относящиеся к неоднородной группе ингибиторов ФНО- α , блокируют активность одноименного провоспалительного цитокина. Первым ингибитором ФНО α , одобренным к применению при ЮИА Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, стал этанерцепт. По механизму действия он является ложным рецептором для молекул ФНО α . В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 69 пациентов с полиартритом получали этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг массы тела в течение трех месяцев. После этого

93% участников с положительной динамикой в лечении были рандомизированы для последующего испытания препарата в прежней дозе на протяжении 4 месяцев. Частота рецидивов в группе этанерцепта была статистически значимо ниже, чем в группе плацебо ($p < 0,001$ с применением оценки Мантеля-Хензеля), кроме того исследователи не обнаружили статистически значимых межгрупповых различий в частоте побочных эффектов [Lovell D., 2000].

Другой представитель ингибиторов ФНО- α – адалимумаб – испытан среди 289 пациентов с ЮИА, среди которых 34,9% и 23,5% составили участники с РФ-негативным полиартритом и олигоартритом соответственно. Оценки критериев эффективности терапии (Pedi ACR 30, 50, 70, 90) после 6 месяцев терапии были статистически значимо выше у наивных пациентов в сравнении с участниками, переключившихся с других биологических агентов на испытуемый адалимумаб ($p < 0,05$ с применением χ^2 -критерия). Однако авторы не обнаружили статистически значимых межгрупповых различий в эффективности лечения по истечении 12 месяцев от начала исследования [Shmeling H., 2014].

Абатацепт, в отличие от ингибиторов ФНО- α , реализует свой эффект, связываясь с молекулами CD80/86 антигенпрезентирующих клеток, препятствует их взаимодействию с CD28-рецепторами Т-клеток и блокирует ко-стимуляцию Т-клеточного звена [Kremer J., 2004]. В ходе двойного слепого РКИ 60 пациентам с ЮИА проводились внутривенные инфузии абатацепта в дозе 10 мг/кг каждые четыре недели в течение 6 месяцев. В группе плацебо оказались 62 участника. Обострения артрита случались у 53% участников из группы плацебо против 20% пациентов, получавших абатацепт ($p = 0,0003$ с применением χ^2 -критерия) [Ruperto N., 2008].

Ряд исследований показал высокую эффективность применения ингибитора ИЛ-6 – тоцилизумаба при системном варианте заболевания [Yokota S., 2013; De Benedetti F., 2012]. Препарат также оказался

эффективным при лечении полиартикулярного ЮИА [В.А.Кельцев, 2015, Framptom J.E.,2013].

Побочные эффекты биологической терапии немногочисленны. В 2009 году FDA опубликовал отчет о 48 случаях развития злокачественных опухолей после лечения инфликсимабом (n=31), этанерцептом (n=15) и адалимумабом (n=2). Однако установление достоверных причинно-следственных связей между малигнизацией и приемом биологических агентов затруднено вследствие краткосрочного опыта применения этой группы препаратов, а также сложностей проведения испытаний в больших выборках пациентов детского возраста [Ruperto N., 2013].

Для эффективного сравнения терапевтических вмешательств необходимы стандартизированные и валидированные методы оценки исходов лечения. Используемые в литературе критерии ответа на лечение весьма разнообразны и включают различные вариации критериев Американского колледжа ревматологов (ACR Pedi 30, 50, 70, 90), шкалу JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), а также инструменты для оценки качества жизни у детей (Pediatric Quality of Life; Child) [Consolaro A., 2016]. Ограничением в применении критериев ACR Pedi считают невозможность проведения сравнений результатов нескольких исследований [Luca N., 2013]. Шкала JADAS также не лишена недостатков: отсутствуют четкие пороговые значения, определяющие ту или иную степень активности артрита [Consolaro A., 2009].

1.6 Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов в лечении ЮИА, ассоциированного с увеитом

Прежде чем перейти к вопросу о применении генно-инженерных биологических препаратов в лечении ЮИА-ассоциированного увеита, следует отметить стандартные схемы местной терапии увеита. Итак, местное патогенетическое и симптоматическое лечение увеитов состоит из локальной нестероидной противовоспалительной терапии, и назначение глюкокортикоидов (ГК). Для местной терапии используется дексаметазон, дипроспан, также назначаются инстиляции ГК, мазевые формы для закладывания на ночь, инъекции ГК (субконъюнктивальные при передних увеитах и парабульбарные при задних увеитах и панувеитах)[В.В.Нероев,2008]. В течение нескольких десятилетий лечение ЮИА проводилось с применением глюкокортикостероидов. Однако длительное применение стероидных препаратов может приводить к развитию системных и местных осложнений: артериальной гипертензии, сахарного диабета, катаракты и глаукомы. В качестве патогенетической терапии неинфекционного увеита широко используется метотрексат. Основным подходом в терапии УЮИА оставалось назначение базисных антиревматических препаратов для индукции ремиссии воспалительного процесса при минимизации использования топических и системных гормональных препаратов [Hawkins M., 2016; Е.С.Федоров, С.О.Салугина 2010]. Новое понимание патогенеза иммуновоспалительных процессов при ЮИА с увеитом с выделением ключевых клеток и цитокинов позволило расширить рамки применения биологических агентов за пределы терапии артритов [Merida S., 2015].

Адалимумаб – единственный ингибитор ФНО- α , одобренный FDA для лечения неинфекционных увеитов [La Mattina K., 2017]. В исследовании Vazquez-Cobian и соавт. 14 пациентов с УЮИА получали лечение адалимумабом в течение 18,1 месяцев. Признаки воспаления уменьшились в 21 глазном яблоке (80,8%), в 4 глазных яблоках не было динамики (15,4%), а

в одном отмечалось ухудшение (3,8%) ($p < 0,001$ с применением критерия Вилкоксона для связанных выборок). При этом авторы указывают на отсутствие развития значимых побочных эффектов в ходе исследования [Vazquez-Cobian L., 2006]. В ретроспективном исследовании с участием 18 пациентов препарат продемонстрировал эффективность в 88% случаев [Biester S., 2007].

В британском исследовании - SYCAMORE, Ramanan A. и соавт. проводили сравнение эффективности адалимумаба в комбинации с метотрексатом и монотерапии метотрексатом при лечении УЮИА. В исследование вошло около 90 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет с активным ЮИА и увеитом, которые получали терапию метотрексатом в течение не менее 12 недель. На протяжении 18 месяцев данная когорта пациентов продолжала получать метотрексат в терапевтической дозе, и одна часть также получала адалимумаб, а вторая часть пациентов – плацебо. Окончательный анализ результатов показал положительный эффект от лечения комбинации адалимумаба и метотрексата: HR 0,27(95%ДИ 0,13-0,52); $p < 0,001$. Данное исследование считается одним из самых крупных в этой области [Ramanan A., 2015].

В Российской Федерации адалимумаб испытан у 110 детей с УЮИА (96 пораженных глазных яблок), рефрактерным к терапии иммуносупрессантами. Подкожные инъекции препарата проводились два раза в месяц в дозе 40 мг/введение, наблюдение длилось 52 недели. На фоне положительной динамики клинико-лабораторных показателей основного заболевания по истечении 24 недель не зарегистрировано ни одного случая обострения увеита, а к 52 неделе испытания удалось достигнуть ремиссии в 80 (83%) пораженных глазах. Исследователи отмечают отсутствие нарушений витальных функций организма, а также отклонений лабораторных показателей [Е.И. Алексеева, 2012]. Результаты проспективного исследования с участием детей с подострым увеитом показали эффективность комбинированного применения адалимумаба с

метотрексатом. К 46 неделе испытания в основной группе ремиссия достигнута в 26/41 глазных яблок, в то время как в группе с изолированным приемом метотрексата воспаление удалось купировать лишь в 2/22 глазах [Кельцев В., 2014]. Ретроспективный анализ историй болезни 36 пациентов с ЮИА и увеитом продемонстрировал снижение частоты обострений с 4(1;9) до 0(0;1) на одного пациента в год ($p < 0,001$ с применением теста Вилкоксона) [Е.В. Гайдар, 2016]. Клинические наблюдения других российских авторов подтвердили эффективность применения адалимумаба в индукции ремиссии рефрактерных увеитов [Т.В. Павхун, 2016; К.Б. Исаева, 2014].

Положительные результаты терапии рефрактерного увеита у детей инфликсимабом получены в исследовании Kahn и соавт. Высоко дозированный (10-20 мг/кг/введение) режим инъекций инфликсимаба привел к положительной динамике в 100% случаев ($n=17$), причем у 13 участников после двух доз препарата признаки увеита были полностью купированы [Kahn P., 2006]. В исследовании с участием 16 пациентов с неинфекционным увеитом проводилась терапия инфликсимабом в дозе 5 мг/кг/дозу. У 4 пациентов (2 пациента с ЮИА, 1 – с идиопатическим увеитом, 1 – с болезнью Бехчета) развилась рефрактерность к проводимой терапии на 10-36 неделе испытания. У двоих пациентов развилось осложнение в виде герпес-вирусной инфекции [Ayranci O., 2007]. В исследовании Нероева и соавт. отмечен факт развития увеита у 4 детей, уже получавших инфликсимаб по поводу системных проявлений ЮИА [В.В. Нероев, 2012]. Проспективное исследование, посвященное сравнительной оценке адалимумаба ($n=43$) и инфликсимаба ($n=48$), показало большую эффективность первого препарата в индукции ремиссии переднего увеита (67,4% против 42,8%; $p = 0,025$ с применением критерия Мантеля-Ханзеля) [Zannin M., 2013].

Этанерцепт продемонстрировал меньшую эффективность в лечении УЮИА в сравнении ингибиторами ФНО α . В 2005 году Smith с соавт. провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием

12 пациентов с хроническим передним увеитом в возрасте от 6 до 15 лет. Семь пациентов получали этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг дважды в неделю, пятеро – инъекции плацебо. Авторы не обнаружили статистически значимых различий между двумя группами: у 3 пациентов из основной группы и 2 пациентов из группы плацебо отмечено уменьшение симптомов воспаления ($p = 1,0$ с применением точного критерия Фишера). При этом серьезных побочных эффектов ни у одного из участников исследования не выявлено [Smith J., 2005]. В литературе имеются сведения о возможной триггерной роли этанерцепта в развитии эндогенного увеита. Шестеро взрослых пациентов (3 с ЮИА, 1 с анкилозирующим спондилитом, 1 с болезнью Стилла, 1 с псориазом) получали 25 мг этанерцепта дважды в неделю по поводу артрита. Невзирая на положительную динамику в клинике артрита, у всех шестерых пациентов развился увеит, который впоследствии был купирован при смене терапии на инфликсимаб [Kakkassery V., 2010]. В другом исследовании 229 пациентов, получавших этанерцепт по поводу ЮИА, заполняли опросники с просьбой указать наличие в анамнезе эпизодов увеита. Оказалось, что у 31 пациента (13,5%) до лечения этанерцептом развивался увеит, причем у 19 из них заболевание возникло повторно уже в ходе терапии препаратом. У двоих пациентов увеит развился первично. Авторы пришли к заключению об отсутствии влияния этанерцепта на частоту и степень тяжести заболевания [Schmeling H., 2005]. Недавнее исследование с участием 3467 пациентов с ЮИА показало, что частота возникновения увеита у пациентов, получавших этанерцепт в комбинации с метотрексатом, статистически значимо не отличается от показателя в группе изолированного приема метотрексата [Foeldvari I., 2015].

В литературе имеются сведения об использовании абатацепта в лечении увеита, ассоциированного с ЮИА, однако рандомизированные исследования с применением препарата не проводились. В 2008 году Angeles-Han с соавт. поделились опытом о возможности применения абатацепта для индукции ремиссии увеита в течение 12 месяцев терапии при

отсутствии серьезных побочных эффектов [Angeles-Han S., 2008]. Кроме того, описаны два случая ЮИА, ассоциированного с увеитом с рефрактерностью к предшествовавшим двум биологическим агентам. У обоих пациентов удалось вызвать ремиссию приемом абатацепта в дозе 10 мг/кг, причем длительность ремиссии составила 10 и 16 месяцев [Elhai M., 2011]. Еще в одной публикации описан случай индукции ремиссии увеита у 20-летнего пациента с рефрактерным к биологическим агентам ЮИА, при этом ремиссию артрита абатацепт на момент наблюдения не вызвал [Alpigiani M., 2011]. Аналогичные результаты отражены в описании серии случаев (n=7), где у пациентов с ревматоидным увеитом, рефрактерных как минимум к двум ингибиторам ФНО α , применение 10 мг/кг абатацепта в течение 9 месяцев вызвало ремиссию увеита у шести пациентов без каких-либо побочных явлений. Однако один пациент выбыл из испытания из-за обострения артрита и развившегося микоза ротовой полости [Zulian F., 2010]. Недавнее ретроспективное исследование с участием 21 пациента с УЮИА, рефрактерным как минимум к одному ингибитору ФНО α , показало эффективность терапии абатацептом у 11 участников, но в течение последующих трех месяцев у 8 пациентов был рецидив увеита. Еще у троих пациентов возникли новые глазные осложнения во время лечения препаратом [Tarpeiner C., 2015].

Тоцилизумаб является ингибитором рецепторов интерлейкина-6, одобренным к применению у пациентов с ЮИА. В ретроспективном исследовании приняли участие 17 пациентов с активным увеитом, рефрактерным к предшествующей терапии местными и системными глюкокортикостероидами, метотрексатом и БМАРП. Воспалительный процесс купирован у 10 пациентов после 5,7 месяцев терапии тоцилизумабом, у оставшихся семерых увеит персистировал. Кроме того, тоцилизумаб продемонстрировал эффективность в лечении макулярного отека у 5 участников исследования [Tarpeiner C., 2016].

Вопрос длительности терапии биологическими агентами остается открытым, однако существуют рекомендации по продолжению лечения ЮИА, ассоциированного с увеитом до 24 месяцев [Vou R., 2015]. Было проведено ретроспективное когортное исследование с участием 50 детей с неинфекционным увеитом. Оно показало, что реактивация болезни возникла после прекращения приема инфликсимаба (n=45) или адалимумаба (n=5), при этом вероятность рецидива увеита была статистически значимо выше в группе пациентов, принимавших адалимумаб (ОШ= 13,4; p=0,01; 95% ДИ 2,2-82,5) [Lerman M., 2015]. Кроме того, в литературе имеются немногочисленные сведения об испытании других классов генно-инженерных препаратов: CD20-антигенспецифичных моноклональных антител – ритуксимаба, блокаторов рецепторов ИЛ-1 и ИЛ-2 – анакинры и даклизумаба [Heiligenhaus A., 2011; Sen H., 2009; Hayward K., 2009]. Таким образом, результаты ряда исследований свидетельствуют о возможности применения биологических агентов в качестве базисных антиревматических препаратов при рефрактерности к предшествующей терапии стероидами и метотрексатом. Наиболее успешными оказались исследования ингибитора ФНО – α – адалимумаба, а также и абатацепта, в то время как изучение эффективности и безопасности других генно-инженерных препаратов немногочисленны и требует дальнейших исследований.

1.7 Заключение

Ювенильный идиопатический артрит является одним из наиболее распространенных заболеваний в детской ревматологической практике. Термин объединяет клинически разнородную группу артропатий неизвестной этиологии, возникающих в возрасте до 16 лет. Ключевым аспектом патогенеза заболевания признан дисбаланс регуляции Т-клеточного звена иммунитета с последующей активацией каскада цитокиновых реакций, приводящих к гиперпродукции и гиперциркуляции аутоантител к тканям суставов.

Поражение глаз при ЮИА является серьезной клинической и социальной проблемой, поскольку при поздней диагностике и несвоевременной терапии может приводить к нарушениям зрительной функции глаза вплоть до слепоты.

В свете современного понимания патогенеза ЮИА и ассоциированного с ним увеита, а также успехов в развитии генной инженерной биологической терапии очень актуальными становятся исследования с применением биологических агентов в качестве нового поколения болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (БМПП). Опыт применения адалимумаба и абатацепта оказался наиболее успешным в индукции ремиссии ЮИА с увеитом, рефрактерного к традиционной противовоспалительной терапии. Однако небольшое количество проведенных рандомизированных клинических исследований генно-инженерных средств обусловлено малочисленностью выборок, дороговизной лекарственных препаратов и сложностью проведения экспериментальных исследований в детском возрасте. Дефицит и неоднозначность результатов об эффективности и безопасности биологических агентов требует дальнейших исследований в области применения этого класса препаратов в педиатрической ревматологической практике.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационная работа выполнена на базе УДКБ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (директор клиники – Заслуженный врач России, д.м.н., профессор Н.А. Геппе) в период с 2012 по 2015 год.

Работа включала анализ ретроспективных данных и проспективное открытое нерандомизированное клиническое исследование, в которое вошли 82 пациента с ювенильным ревматоидным артритом с поражением глаз в возрасте от 3 до 18 лет (рассмотрено 44 случая применения ГИБП).

Назначение ГИБП проводилось после констатации неэффективности стандартной противоревматической терапии по критериям Американской коллегии ревматологов (the American College of Rheumatologists) для педиатрических пациентов – ACRpedi. Под стандартной базисной противоревматической терапией мы подразумеваем длительную терапию метотрексатом, циклоспорином А, а в ряде случаев комбинацией этих препаратов с ГК.

Все пациенты в зависимости от проводимой терапии были разделены на 3 группы:

1. Группа пациентов, находящихся на стандартной противоревматической терапии – 38 детей;
2. Группа пациентов, находящихся на стандартной терапии и терапии адалимумабом – 27детей;
3. Группа пациентов, находящихся на стандартной терапии и терапии абатацептом - 17детей;

На первом этапе проводился анализ эффективности стандартной базисной терапии у пациентов с ЮИА и увеитом. Больные с неэффективностью стандартной базисной терапии в дальнейшем были разделены на 2 группы в соответствии с препаратом выбора ГИБП.

В группу терапии адалимумабом вошли пациенты с более выраженным поражением глаз и клинико-лабораторной активностью ЮИА, поскольку

эффективность адалимумаба при ЮИА с увеитом к началу нашего исследования была известна, а эффективность абатацепта только предстояло оценить. Также учитывалась комплаентность пациентов и родителей к проводимому лечению.

Диагноз устанавливался на основании критериев Международной лиги ревматологических ассоциаций (1997г.):

1. *Системный вариант ЮИА*
2. *Суставной вариант ЮИА*
 - *Полиартрит*, негативный по РФ, определялся при поражении пяти или более суставов в течение 6 месяцев заболевания,
 - *Полиартрит*, позитивный по РФ, определялся при поражении пяти и более суставов в течение первых 6 месяцев заболевания, при наличии положительного РФ в двух тестах на протяжении 3 месяцев.
 - *Олигоартрит* определялся при наличии артрита 1-4 суставов в течение первых 6 месяцев заболевания.

Критерии включения в исследование:

- дети от 3 до 18 лет обоих полов
- с установленным диагнозом ювенильного идиопатического артрита с поражением глаз

Критерии исключения из исследования:

- наличие противопоказаний, ограничивающих применение ГИБП и/или существенно ухудшающих качество жизни больных,
- невозможность получать предписанное лечение (в том числе отказ родителей от проведения назначенной терапии).

Пациентам и родителям были предоставлены формы анкетирования и информированные согласия с подробным описанием планируемых мероприятий для включения в исследование.

Для верификации диагноза и подбора терапии всем детям проводилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование:

1. Анализ данных анамнеза:
 - возраст и клинические проявления на момент начала и течения болезни;
 - длительность заболевания на момент исследования;
 - время от начала болезни до начала лечения;
 - основные проявления болезни на момент манифестации;
 - вариант, длительность, эффективность и безопасность проводимой терапии.
2. Данные осмотра:
 - общепринятый клинический осмотр больного;
 - оценка суставного синдрома по критериям ACRpedi;
 - оценка внесуставных проявлений ЮИА.
3. Лабораторные методы исследования:
 - общий клинический и биохимический анализы крови с определением показателей воспалительной активности (на базе лаборатории клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова и лаборатории УДКБ);
 - иммунологическое исследование крови: определение уровня ревматоидного фактора (РФ), иммуноглобулинов А, М, G, антинуклеарного фактора (АНФ), С-реактивного белка (СРБ) (на базе межклинической иммунологической лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова);
4. Инструментальные методы обследования:
 - Рентгенологическое исследование органов грудной клетки, рентгенологическое исследование суставов, магнитно-резонансная томография суставов (проводились на базе отделения лучевой диагностики УДКБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова);

Для исключения тубинфицирования перед назначением длительной иммуносупрессивной терапии и контроля безопасности проводимого

лечения, при необходимости проводилась компьютерная томография органов грудной клетки (на базе отделения лучевой диагностики УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова);

- Электрокардиография (на базе отделения функциональной диагностики УДКБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова);
- УЗИ органов брюшной полости, почек, суставов, ЭХО-КГ (на базе отделения ультразвуковой диагностики УДКБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).

5. Консультация офтальмолога:

- измерение внутриглазного давления
- осмотр глазного дна
- подтверждение наличия увеита

6. Постановка реакции Манту и/или Диаскин-теста.

7. Консультация фтизиатра.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по «педиатрическим» критериям Американской коллегии ревматологов (ACR pedi). Данные критерии включают количество суставов с признаками активности (из 75 суставов); количество суставов с ограничением функции (из 75 суставов); показатели СОЭ и/или СРБ. Также учитывалась общая оценка активности болезни, по мнению врача (Визуально-аналоговая шкала – ВАШ) и оценка общего состояния здоровья ребенка (активности болезни), по мнению пациента или его родителя (Визуально-аналоговая шкала – ВАШ); оценка функциональной способности с помощью опросника по оценке общего состояния здоровья для педиатрических пациентов (Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ).

Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% (ACRpedi 50) улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов. Под 50% улучшением понималось улучшение по сравнению с исходным состоянием минимум на 50% не менее чем по 3 из 6 показателей с ухудшением более 30% не более 1 из 6 показателей. ACRpedi

70 ответ – улучшение на 70% не менее чем по 3 из 6 критериев с ухудшением более 30% не более чем по 1 критерию, соответственно. Аналогичные расчеты использовались для остальных ответов по ACRpedi. При достижении ACRpedi 30 эффект оценивался как удовлетворительный, ACRpedi 50 – как хороший, ACRpedi 70 – как отличный, ACRpedi 90, 100 – медикаментозная клинико-лабораторная ремиссия и/или статус неактивной болезни.

Офтальмологическое обследование проводилось в рамках госпитализации в детском ревматологическом отделении специалистами университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им.И.М.Сеченова, а также в обязательном порядке офтальмологами Института глазных болезней имени Гельмгольца к.м.н. Денисовой Е.В., к.м.н. Стариковой А.В. Некоторым из пациентов проводилось оперативное лечение осложнений увеита.

Оценка активности увеита проводилась по следующим критериям:

Для ремиссии увеита характерно отсутствие отека эпителия и стромы, единичные "активированные" кератоциты (с гиперрефлексивным ядром) в поле зрения в одном из слоев стромы (чаще - в среднем). При наличии преципитатов, они имеют четкие границы.

Для субактивного увеита характерно наличие легкого отека эпителия (границы клеток слегка стусеваны) и стромы (границы ядер кератоцитов стусеваны, ядра слегка деформированы, легкая гиперрефлексивность экстрацеллюлярного матрикса) в сочетании с одним или более из следующих признаков: "активированные" и "склеенные" кератоциты от 2 до 5 в поле зрения в одном из слоев стромы (чаще - в среднем), разреженность стромы (проявляется диффузным и очаговым снижением плотности кератоцитов вследствие их ускоренной гибели на фоне воспаления), преципитаты с нечеткими границами, гипорефлексивные дефекты эндотелия (обусловлены гибелью эндотелиоцитов под действием медиаторов воспаления) до 5 в поле зрения, единичные расширения межклеточных пространств, минимальная

локальная гиперрефлексивность со ступенчатостью границ эндотелиальных клеток (КМ эквивалент "запотелости" эндотелия).

Для вялотекущего увеита характерно наличие умеренного отека эпителия (выраженная ступенчатость границ клеток, клетки и ядра увеличены в размере) и стромы (границы ядер кератоцитов сильно ступенчаты, ядра деформированы, выраженная гиперрефлексивность экстрацеллюлярного матрикса, повышенная рефлексивность всего слоя) в сочетании с одним или более из следующих признаков: "активированные" и "склеенные" кератоциты более 5 в поле зрения в одном из слоев стромы (чаще - в среднем), разреженность и складки стромы, преципитаты с нечеткими границами, гипорефлексивные дефекты эндотелия от 5 до 20 в поле зрения, расширения межклеточных пространств от 2 до 5 в поле зрения, умеренная локальная гиперрефлексивность со ступенчатостью границ эндотелиальных клеток и фокальные клеточные тракции.

Для обострения увеита характерно:

- наличие выраженного отека эпителия (границы клеток не дифференцируются, могут просматриваться отечные ядра) и стромы (ядра кератоцитов не видны,

- выраженная гиперрефлексивность экстрацеллюлярного матрикса, полное отсутствие цитоархитектоники, выраженная гиперрефлексивность всего слоя) в сочетании с одним или более из следующих признаков

- "активированные" и "склеенные" кератоциты более 5 в поле зрения во всех слоях стромы,

- разреженность и складки стромы (при обострении широкие и высокие, уменьшаются по мере стихания воспалительного процесса),

- преципитаты с нечеткими границами, гипорефлексивные дефекты эндотелия более 20 в поле зрения, расширения межклеточных пространств более 5 в поле зрения, выраженная локальная гиперрефлексивность со ступенчатостью границ эндотелиальных клеток, фокальные клеточные тракции и отек эндотелиоцитов.

Критерии ремиссии заболевания:

- Отсутствие суставов с активным артритом
- Нормальные показатели СОЭ, СРБ
- Отсутствие обострения ревматоидного увеита
- Отсутствие активности болезни по ВАШ

Статус неактивной болезни устанавливался, если состояние пациента удовлетворяло всем перечисленным критериям в течение 6 месяцев; медикаментозная клиничко-лабораторная ремиссия – после 6 месяцев неактивной болезни на фоне лекарственной терапии.

Оценка безопасности и переносимости ГИБП проводилась по клиническим признакам непереносимости (тошнота, головная боль, рвота, боли в животе, увеличение размеров печени и т.д.); по лабораторным данным (изменения в клиническом анализе крови, клиническом анализе мочи, биохимическом анализе крови). В динамике проводится контроль фтизиатра и проведение флюорографии или КТ грудной клетки, по необходимости- постановка диаскинтеста и реакции Манту.

Информация о препаратах:

Абатацепт зарегистрирован в РФ с 2008 года. Он представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена человеческого CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), сцепленного с модифицированным Fc (CH2 и CH3 области) фрагментом человеческого IgG1 и модулирует ключевой ко-стимуляторный сигнал, который требуется для полной активации Т-лимфоцитов с экспрессирующимися на них CD28.

В ходе исследования абатацепт назначался детям преимущественно с олиго- и полиартикулярным вариантом с ревматоидным увеитом. Препарат применялся внутривенно капельно из расчета 10 мг/кг массы тела на введение по схеме: 0 неделя (первое введение препарата - инициация), далее повторные введения через 2, 4 недели от первого введения (первые три

введения с интервалом в 2 недели) и далее каждое последующее введение 1 раз через каждые 4 недели. Длительность инфузии 30 минут.

Адалимумаб применяется в РФ с 2007 года. Это рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Селективно связываясь с ФНО- α , блокирует его взаимодействие с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами, и нейтрализует эффекты фактора некроза опухоли. Изменяет ответные биологические реакции, которые контролируются ФНО- α , включая изменения молекул адгезии, вызывающих миграцию лейкоцитов. Снижает показатели С-реактивного белка, СОЭ, сывороточных цитокинов (ИЛ-6), матриксных металлопротеаз 1 и 3 типов. Адалимумаб отличается удобством введения – подкожно 1 раз в 2 недели, в дозе 24 мг/м² поверхности тела при массе тела до 30 кг и в дозе 40 мг/м² при массе тела >30 кг.

После инициации терапии оценивалась клиническая и лабораторная переносимость и эффективность ГИБП. В дальнейшем пациенты всех групп через каждые 3-6 месяцев повторно госпитализировались в УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в плановом порядке для динамического наблюдения и коррекции проводимой терапии. При возникновении обострений ЮИА или серьезных нежелательных явлениях, а также при резком ухудшении состояния по неясным причинам, пациенты госпитализировались в УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова внепланово.

При неявке пациента на плановую госпитализацию в положенные сроки осуществлялся контакт с его родителями и/или лечащим врачом по месту жительства по телефону или по электронной почте. Для некоторых пациентов динамическая оценка активности заболевания на фоне терапии ГИБП осуществлялась на основании архивных историй болезни.

Сравнительный анализ эффективности и безопасности ГИБП проводился в 2-х группах (соответственно в группе адалимумаба и группе абатацепта) через 3, 6, 12 месяцев терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2015, SPSS 15.0. и medstatistic.ru. Количественные переменные представлялись в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение, качественные – в виде числа наблюдений и доли от общего числа пациентов (в процентах %). Для выявления зависимости между изучаемыми признаками применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Достоверными считались различия при уровне вероятности $p < 0,05$. Проводилось наглядное графическое изображение полученных результатов с помощью графиков и диаграмм.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика больных с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом

Нами наблюдалось 82 пациента с ЮИА, ассоциированным с ревматоидным увеитом. У 38 пациентов (46,3%) лечение стандартными базисными противоревматическими препаратами метотрексатом, и/или сандиммуном неоралом и локальная терапия оказалась эффективной, достигнуто улучшение - как со стороны суставов, так и глаз. Эта группа выделена нами для выявления возможных маркеров эффективности стандартной терапии.

У 44 (53,7%) пациентов базисная противоревматическая терапия в сочетании с локальным лечением была неэффективной, у этих детей продолжала сохраняться высокая активность артрита и/или увеита, отмечались частые рецидивы, что требовало постоянной усиленной местной ГК терапии. У части больных развивались осложнения, продолжало прогрессировать снижение зрения. В дальнейшем этим детям была назначена ГИБП. Сравнение этой группы по клинико-демографическим показателям с группой пациентов, успешно получающих терапию базисными противоревматическими препаратами, предпринято с целью выявления возможных предикторов тяжести течения ЮИА с увеитом.

Среди 38 пациентов с ЮИА и увеитом, и эффективностью стандартной базисной терапии было 22 девочки и 16 мальчиков. Анализ демографических данных показал, что в этой группе у 23 детей дебют заболевания начался с суставного синдрома, у 15-ти с поражения глаз. По варианту течения ЮИА, у большей части больных отмечался олигоартикулярный - у 55,3% (21 человек) и у 44,7% (17 детей) – полиартикулярный вариант (табл 3.1.1).

Поражение глаз было, представлено односторонним процессом поражения глаз у 21ребенка(55,3%) , а двусторонний у 17-ти детей (44,7%).

Таблица № 3.1.1

Клинико-демографическая характеристика больных ЮИА и увеитом, успешно ответивших на терапию базисными препаратами в сочетании с локальной терапией

Ювенильный идиопатический артрит	Количество пациентов n=38
Девочки/мальчики	22/16
Дебют с артрита	23(60,5%)
Дебют с увеита	15 (39,5%)
Формы заболевания	
Олигоартрит	21(55,3%)
Полиартрит	17(44,7%)

Средний возраст составлял – $7,4 \pm 2,18$ г., возраст начала заболевания $3,1 \pm 2,03$. Средний уровень СОЭ в данной группе - $14,42 \pm 7,33$ мм\час, показатель СРБ - $1,08 \pm 0$ мг\дл(табл.3.1.2)

Таблица № 3.1.2

Показатели лабораторной активности в группе пациентов с ЮИА и увеитом успешно ответивших на терапию базисными препаратами в сочетании с локальной терапией

<u>Исследуемый параметр</u>	<u>Абсолютное значение</u>
СОЭ,мм\час	$14,42 \pm 7,33$
С-реактивный белок, мг\дл	$1,08 \pm 0$

Большинство пациентов этой группы – 36 (94.7%) детей получали иммуносупрессивную терапию метотрексатом из расчета 10-15 мг/нед, 2 детей получали монотерапию циклоспорином А, не было пациентов, получавших комбинированную терапию метотрексатом в сочетании с циклоспорином А и пациентов, получавших системную глюкокортикоидную терапию. Практически все дети получали местную терапию глаз и находились под контролем офтальмологов. В этой группе объем локальной терапии определялся офтальмологом и включал назначение местных глюкокортикоидов, НПВП, мидриатиков курсами или длительно. Таким образом, комплексная терапия привела к стабилизации состояния, не отмечалось выраженного обострения суставного синдрома. Обострения увеита были контролируемы местной терапией, отмечались редко (до 1 раза в год) и не приводили к снижению зрения(табл.3.1.3).

Таблица № 3.1.3

Характеристика проводимой базисной терапии пациентов с ЮИА и увеитом, успешно ответивших на терапию базисными препаратами в сочетании с локальной терапией

<u>Терапия до назначения ГИБТ</u>	<u>Количество пациентов (процент)</u>
Циклоспорин А	2(5,3%)
Метотрексат	36(94,7%)
ГК- терапия	0
Предшествующие ГИБП	0

В отличие от группы с эффективностью стандартной противоревматической терапии, у 44 пациентов лечение базисными противоревматическими препаратами в сочетании с локальной терапией не было эффективным, отмечались частые обострения и/или прогрессирование суставного синдрома, высокая лабораторная активность, частые обострения

или непрерывная активность увеита, что требовало постоянного форсированного использования локальных ГК. Все это и послужило основанием для назначения им генно-инженерной биологической терапии (ГИБП).

При сравнении обеих групп пациентов, в 1 группе с эффективностью противоревматической базисной терапии и во 2 группе с неэффективностью стандартной терапии, по демографическим показателям преобладал женский пол. В группе детей, нуждающихся в терапии ГИБП соотношение девочки: мальчики составило 3,3:1, средний возраст дебюта заболевания составил 3,6, что достоверно не отличалось от возраста дебюта в 1 группе. По вариантам заболевания, в обеих группах олиго- и полиартикулярный варианты встречались с одинаковой частотой, также следует отметить наличие системных проявлений в дебюте заболевания у двоих детей во 2 группе. По форме ревматоидного увеита у детей, переведенных на терапию ГИБП, преобладало двустороннее поражение глаз, и активность увеита была выше, чем в группе детей с эффективностью стандартной терапии.

При ретроспективной оценке степени воспалительной активности заболевания в дебюте, отмечался высокий уровень активности по лабораторным показателям (СОЭ, СРБ) и более тяжелое течение суставного синдрома в группе детей с торпидностью к базисной противоревматической терапии.

Анализируя данные по проводимой терапии, обращает внимание то, что 7 детей из 2 группы получали комбинацию двух иммуносупрессивных препаратов таких как циклоспорин А и метотрексат, 4 детей находились на пероральном приеме гормональных препаратов и 17 детей, несмотря на проведение основной противоревматической терапии, нуждались в проведении пульс-терапии глюкокортикоидами (табл.3.1.4).

Сравнительная характеристика групп пациентов с ЮИА и увеитом с эффективностью стандартной базисной противоревматической терапии и группы пациентов с неэффективностью стандартной терапии (нуждающихся в подключении ГИБП)

	Группа детей с эффективностью стандартной противоревматической терапии	Группа детей, нуждающихся в ГИБП (адалимумаб+абатацепт)	p-value
Демографические показатели			
Количество больных (N)	38	44	
Девочки/мальчики	22/16 (1,4:1)	33/11 (3,3:1)	0.1002
Средний возраст, в годах	7,4±2,18	7,05±2,14	---
Возраст начала заболевания, в годах	3,1±2,03	3,6±2,8	---
Длительность заболевания, в годах	6, 5±3,22	4,7±2,9	---
Вариант заболевания			
олиго	21 (55%)	22(50%)	0.6512
поли	17 (45%)	20 (45,5%)	0.9638
системный	-	2(4,5%)	0.1856
Ревматоидный увеит у детей (N)			
односторонний	21(55,3%)	11(25%)	0.0050
двусторонний	17 (44,7%)	33(75%)	0.0050
Активный	1(2,63%)	36(81,8)	
Субактивный	9(23,68%)	8(18,2%)	0.5416
Ремиссия	28(73,68%)	-	<0.0001
Показатели воспалительной активности в дебюте			
СОЭ, мм/ч	14,42±7,33	57,0±25,7*	<0.0001
СРБ, мг/дл	1,08±0	4,53±2,11*	<0.0001
Количество активных суставов(N)	6,15±2,07	21,7±6,6*	<0.0001
Количество с ограничением функции(N)	5,23±2,12	20,3±6,26*	<0.0001

Терапия			
МХТ	36(94,7%)	30(68,2%)	0.0025
Циклоспорин	2(5,3%)	3(6,8 %)	0.7772
МХТ+ЦиА	-	7 (16%)	0.0099
ГК перорально	-	4 (9%)	0.0580
Пульс-терапия метилпреднизолоном на фоне основной терапии	-	17 (38,6%)	<0.0001
Местная терапия глаз	38(100%)	44(100%)	---
Оперативное вмешательство на глаза	5(13,2%)	23 (52,3%)	0.0002

* $p \leq 0,05 > 0,001$

О высокой активности заболевания у пациентов 2 группы косвенно свидетельствует активность используемой терапии, в том числе ГК, частота осложнений ревматоидного увеита, требующих оперативных вмешательств (Рис.№1,№2,№3,№4)

Таким образом, сопоставляя данные по клинико-демографическим показателям, а также при оценке активности заболевания и терапии, мы пришли к выводу, что у детей, которые нуждались в назначении генно-инженерной биологической терапии, имелись факторы, определяющие тяжесть течения заболевания как со стороны суставного синдрома, так и со стороны поражения глаз, и лабораторной активности.



Рисунок № 1 Афакия, птоз.

**Детское ревматологическое отделение УДКБ Первого МГМУ им. И.М.
Сеченова**



Рисунок №2 Афакия. Глаукома, осложненная катаракта. Помутнение трансплантата

Детское ревматологическое отделение УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова



Рисунок №3 Афакия, осложненная катаракта, глаукома.

Детское ревматологическое отделение УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова



Рисунок №4 Лентовидная дистрофия роговицы, афакия, осложненная катаракта

Детское ревматологическое отделение УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Глава 3.2

Эффективность и безопасность адалимумаба у детей с ЮИА и увеитом

В настоящей главе оценивалась эффективность и безопасность адалимумаба у больных с активным течением ЮИА и увеитом, не поддающегося коррекции стандартной противоревматической терапией.

В группу адалимумаба вошло 27 детей.

В связи с неэффективностью стандартной противоревматической терапии 27-ми пациентам было проведено лечение адалимумабом как минимум в течение года.

Назначение препарата проводилось после установления неэффективности предшествующей стандартной противоревматической терапии по критериям Американской коллегии ревматологов (the American College of Rheumatologists) для педиатрических пациентов – ACRpedi, и /или при сохранении высокой активности увеита.

Изучению была подвергнута информация о формах и вариантах течения ЮИА, данных о поражении глаз, возрасте, половой принадлежности больных, фармакологическом анамнезе.

Оценка эффективности проводилась через 6, 12 мес. от начала терапии адалимумабом.

Для оценки эффективности проводимой терапии использовались «педиатрические» критерии Американской коллегии ревматологов 30%, 50% и 70% ответа на терапию – ACR pedi-30,-50,-70.

При купировании активности ревматоидного увеита и достижении ACR pedi-30 правомерно говорить об умеренно положительном результате проводимой терапии, ACR pedi-50 – о хорошем результате; ACR pedi-70 – об очень хорошем результате.

Оценка эффективности терапии в отношении ревматоидного увеита проводилась на основании заключения офтальмологов Московского научно-

исследовательского института глазных болезней им. Гельмгольца, а также офтальмологов УДКБ Первого МГМУ им.И.М.Сеченова.

Адалимуаб использовался из расчета 24мг/м^2 у детей до 12 лет, препарат вводился подкожно 1 раз в 2 недели, у детей старше 12 лет препарат использовался в стандартной дозе 40мг на введение.

Оценка безопасности и переносимости адалимумаба проводилась по клиническим признакам непереносимости (тошнота, головная боль, рвота, боли в животе, увеличение размеров печени); по лабораторным данным (изменения в клиническом анализе крови, клиническом анализе мочи, биохимическом анализе крови). Для исключения тубинфицирования проводились рентгенография и/или компьютерная томография органов грудной клетки и диаскин-тест (до назначения препарата и каждые 6 мес от начала лечения адалимумабом).

Среди 27 пациентов с ЮИА и поражением глаз, вошедших в исследование, первоначально распределение по вариантам заболевания было следующим: 13 детей были с олигоартикулярным вариантом ЮИА, 8 детей – с полиартикулярным, 6 пациентов с системной формой заболевания. Однако в результате ретроспективного изучения архивных данных, историй заболевания, сведений о детях с диагнозом ЮИА была проведена ревизия диагнозов системной формы ЮИА. Было выявлено, что у 5-ти пациентов на момент постановки диагноза были отдельные признаки симптомокомплекса системной формы заболевания, такие как лихорадка, лимфаденопатия, высокие показатели лабораторной активности, но все же не хватало нескольких критериев для того чтобы поставить достоверно диагноз системной формы ЮИА. В результате из 6-ти пациентов, у 5 пациентов – установлен диагноз полиартикулярного варианта ЮИА. У одного ребенка в дебюте заболевания определялся практически полный симптомокомплекс системной формы - полиартрит, лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, отсутствовала только сыпь, заболевание сопровождалось высокой гуморальной и иммунологической активностью,

что позволяет , в соответствии с критериями ACR расценить диагноз как ЮИА, системная форма.

Всего в изучаемой группе девочек было - 20, а мальчиков -7. Средний возраст к началу исследования в группе адалимумаба составлял 7,0 лет, дебют заболевания приходился на возраст $3,5 \pm 2,07$ года, средняя длительность заболевания до назначения терапии адалимумабом составила $5,0 \pm 3,6$ лет.

В дебюте заболевания первоначальное поражение суставов отмечалось у 22 детей, а поражение глаз у 5 детей(18,5%)(табл.3.2.1).

Таблица № 3.2.1

Клинико-демографическая характеристика больных ЮИА и увеитом, получавших терапию адалимумабом

Ювенильный идиопатический артрит	Количество пациентов n=27
Девочки/мальчики	20/7
Дебют с артрита	22 (81, 5%)
Дебют с увеита	5 (18,5%)
Формы заболевания	
Олигоартрит	13(48%)
Полиартрит	13(48%)
Системная форма	1(4%)

Суставной синдром у наших пациентов был представлен поражением тазобедренных 19,7%, коленных 30,2%, голеностопных 15,9%, мелких суставы стоп 2,2%, плечевых суставов 7,7%, локтевых 4,6%, лучезапястных 2,7%, мелких суставов кистей 10,1% и поражением шейного отдела позвоночника 6,9%.

Активный увеит в период назначения адалимумаба был у всех 27 больных. У 24(89%) отмечалось двухстороннее поражение глаз, у 3 (11%) одностороннее. Поражение глаз характеризовалось высокой активностью,

частыми обострениями, прогрессирующей потерей зрения, частыми осложнениями - катарактой, глаукомой.

Несмотря на активную длительную базисную терапию до назначения адалимумаба большинство детей были с высокой (III) степенью активности заболевания. СОЭ в среднем составляла $27,0 \pm 13,37$ мм/ч, СРБ – $2,25 \pm 1,1$ мг/дл (при норме до 0,8 мг/дл) (табл.3.2.2).

При оценке иммунологической активности удалось выявить что по ревматоидному фактору (РФ), преобладал РФ отрицательный показатель (РФ)- у 25 детей(92,6%), ревматоидный положительный (РФ+)- у 2 детей(7,4%). Положительный антинуклеарный фактор (АНФ+) отмечался у подавляющего большинства детей с ЮИА и увеитом - у 26 детей (96,3%). Титр АНФ выявлялся в значениях $>1:160$, и у некоторых пациентов достигал таких высоких значений как 1:640-1:1240.

Таблица №3.2.2

Клинические показатели активности у больных до назначения адалимумаба

Показатели	До назначения терапии адалимумабом
Суставы с активным артритом	$10 \pm 3,8$
Кол-во суставов с ограничением подвижности	$9,9 \pm 3,06$
СОЭ, мм/ч	$27,0 \pm 13,37$
СРБ, мг/дл	$2,25 \pm 1,1$
ВАШ врача	$76,2 \pm 14,0$
ВАШ пациента и /или родителей	$65,9 \pm 17,1$
СНАQ	$2,04 \pm 0,57$
Число глаз с активным увеитом	51(94%)

Все дети до назначения адалимумаба получали иммуносупрессивные препараты: метотрексат (MTX) в дозе 10-15мг на м² поверхности тела в неделю получали 13(48,1%), сандиммун неорал в качестве монотерапии или в сочетании с метотрексатом получали 14 детей (52%), у 2 (7.4%)

использовались пероральные глюкокортикоиды (ГК), все 27 детей (100%) получали местное лечение увеита. Трое детей до назначения адалимумаба ранее получали другие препараты ГИБП, один ребенок получал абатацепт и двое детей получали инфликсимаб.

Спустя 6 месяцев от начала терапии адалимумабом, отмечалось значительное снижение активности суставного синдрома – достоверное уменьшение количества активных суставов и суставов с ограничением функции. Снижение гуморальной активности было отмечено у 24 пациентов (89%). Отмечено существенное снижение СОЭ и СРБ уже к 6 месяцу терапии адалимумабом, к 12 месяцам терапии зафиксирована нормализация показателей лабораторной активности (табл.3.2.3)(рис.5).

Таблица № 3.2.3

**Оценка эффективности терапии адалимумабом у детей с ЮИА,
ассоциированным с увеитом**

Показатели		До назначения терапии	Через 6 мес. от начала терапии (n-27)	Через 12 мес. от начала терапии (n-27)
Суставы с активным артритом		10,8±3,2	6,8±2,8	4,67±1,6*
p-value			0.0019	<0.0001
Суставы с ограничением подвижности		9,9±3,06	7,3±2	4±1,5*
p-value			0.0129	<0.0001
СОЭ, мм/ч		27±13,37	15±4,341	6 ±4,9*мм/ч
p-value			0.0017	<0.0001
СРБ, мг/		2,25±1,06	1,08±0,98	0±0,34*мг/дл
p-value			0.0062	<0.0001
Увеит	Активный	51(100%)	14 (27,4%)	20* (39,2%)
	p-value		<0.0001	<0.0001
	Субактивный	0	16(31,4%)	8(15,7%)
	Ремиссия	0	21(41,2%)	23 * (45,1%)

* $p \leq 0,05 > 0,001$

Через 6 мес. от начала терапии ремиссия увеита достигнута в 41,2 % глаз, в 31,4 % отмечено значительное снижение активности воспалительного процесса, в 27,4 % - существенной динамики не наблюдалось.

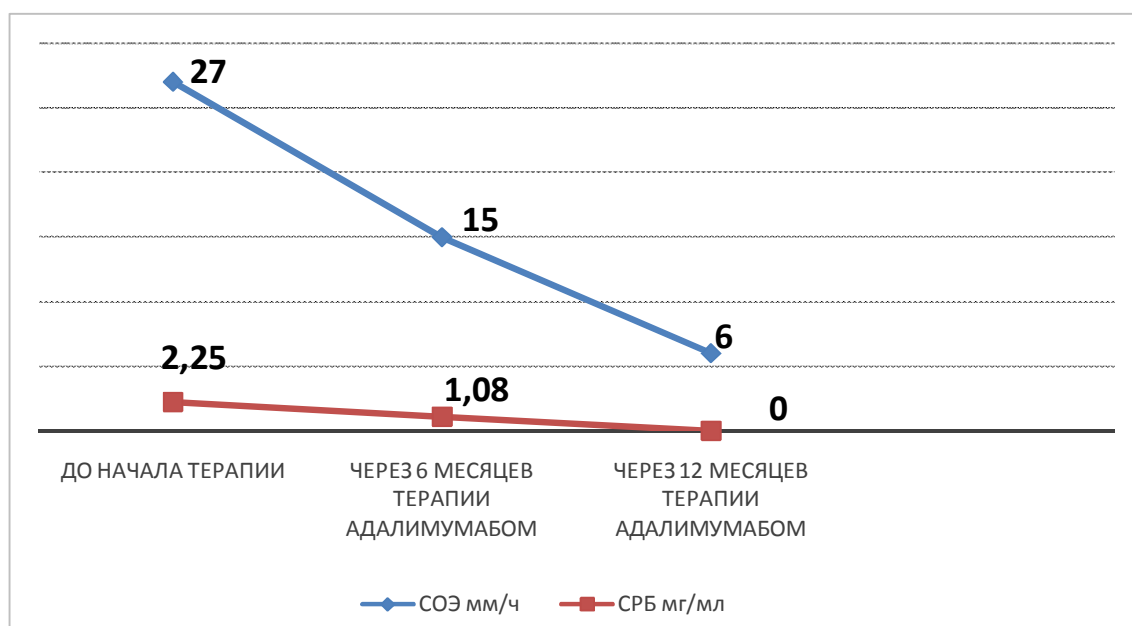


Рисунок № 5 Динамика лабораторных показателей на фоне терапии адалимумабом

При комплексной оценке через 6 месяцев терапии адалимумабом ACRpedi -30 был достигнут у 100,0% больных, ACRpedi -50 - у 18 больных (67%), ACRpedi-70 у 13 детей (47%).

При оценке результатов через 12 месяцев от начала терапии число активных суставов снизилось до $4,67 \pm 1,6$ и суставов с ограничением подвижности до $4 \pm 1,5$.

Лабораторные показатели нормализовались практически у всех пациентов. Средние показатели СОЭ снизились до $6 \pm 4,9$ мм/ч, СРБ до $0 \pm 0,34$ мг/дл, Общая оценка врачом активности болезни по ВАШ снизилась с $76,2 \pm 14$ до $37 \pm 12,5$, оценка пациентом или его родителями с $65,9 \pm 17$ до 26 ± 15 . Функциональная недостаточность пациентов через 6 мес. от начала терапии составила $0,72 \pm 0,8$, что соответствует умеренным функциональным нарушениям(рис.6).

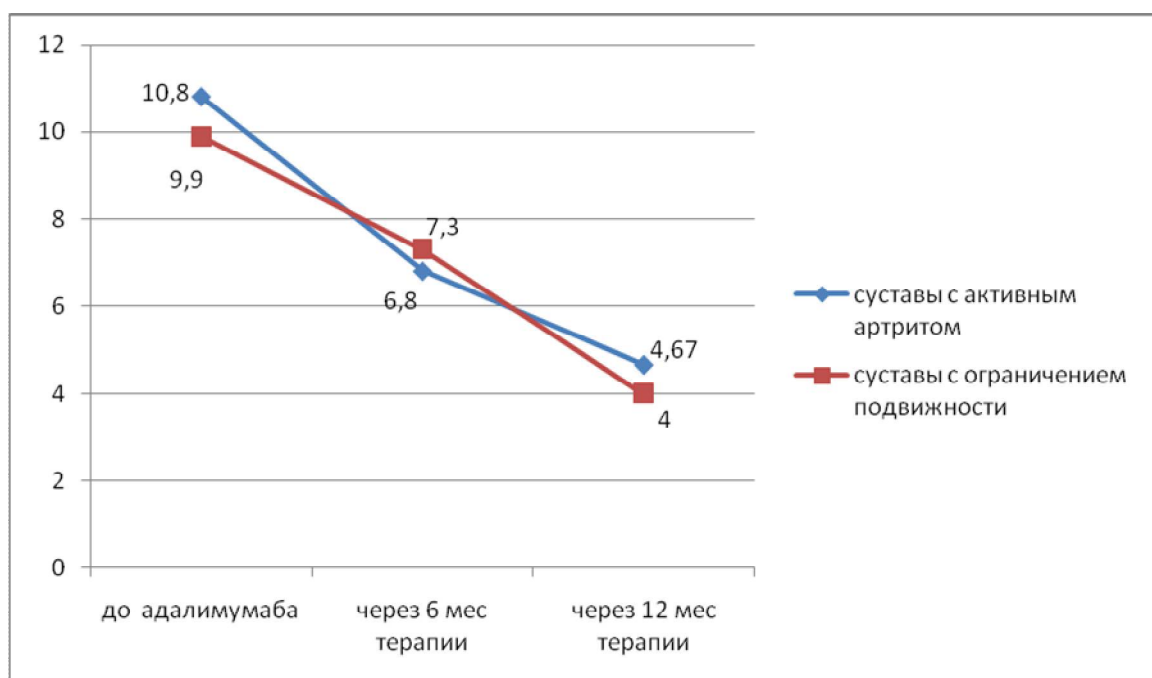


Рисунок №6 Динамика суставного синдрома на фоне терапии адалимумабом

Через 12 месяцев при комплексной оценке ACRpedi -30 был достигнут у 100,0% больных, ACRpedi -50 - у 20 больных (74%), ACRpedi-70 у 16 детей (59,2%)(рис.7).

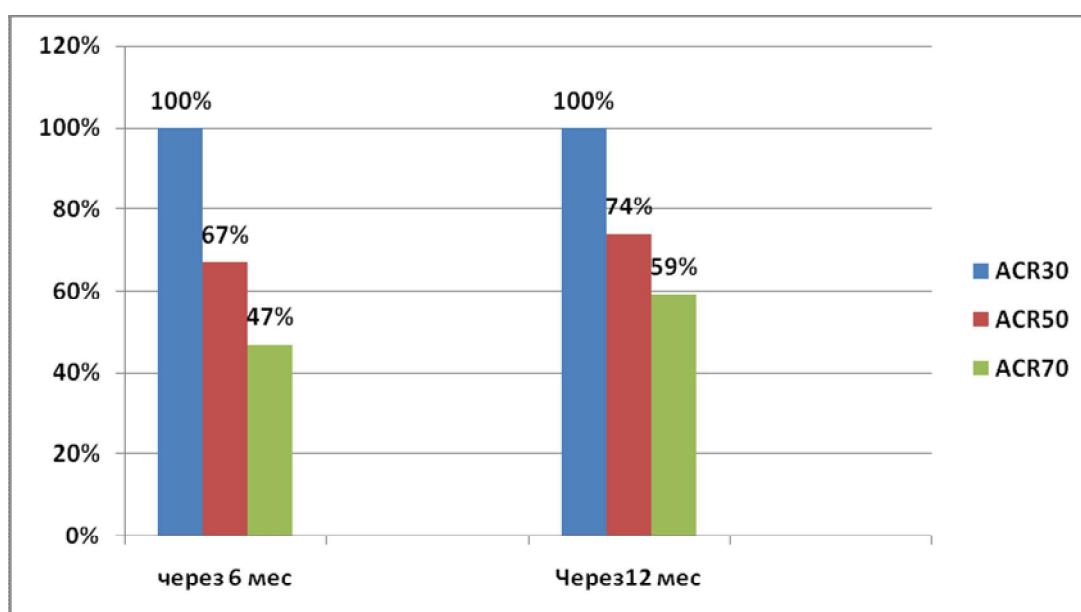


Рисунок №7 Динамика активности ЮИА на фоне лечения адалимумабом

При оценке состояния глаз через 12 месяцев – в 45,1% случаев наблюдалась ремиссия увеита, 15,7% – субактивность процесса, а у 39,2 % отмечались обострения, чаще на фоне несоблюдения приема комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом (рис.8).

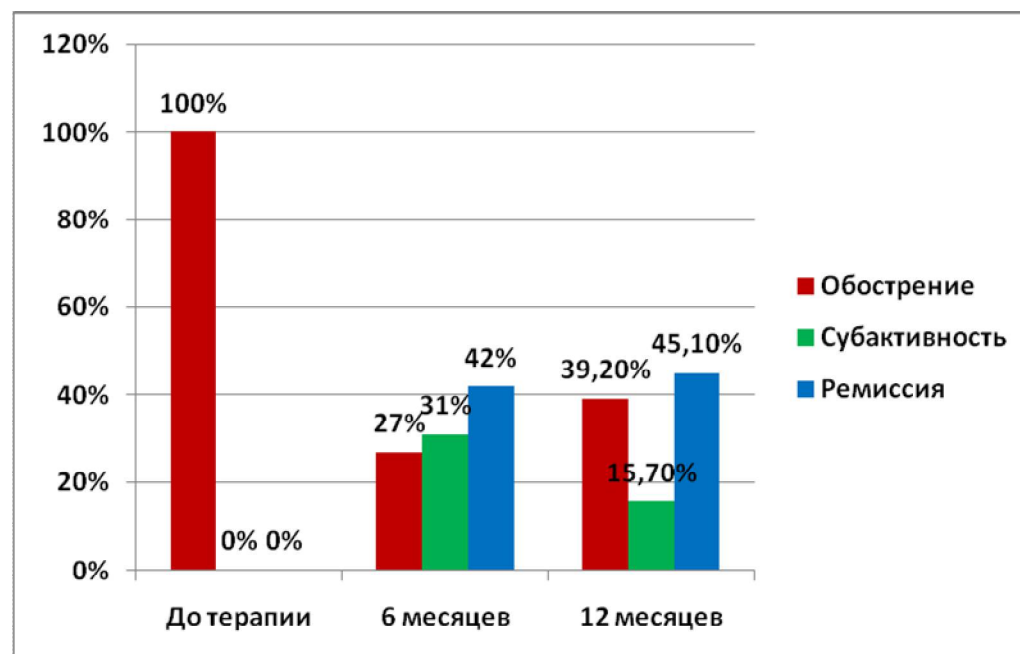


Рисунок №8 Динамика активности увеита на фоне терапии адалимумабом

На фоне введения препарата побочных эффектов в виде тяжелых бактериальных и вирусных инфекционных заболеваний не отмечалось, также ни разу не было выявлено случаев онкологии или туберкулеза. Дети хорошо переносили подкожное введение. Только у одного ребенка первое введение адалимумаба сопровождалось аллергической реакцией в виде крапивницы.

Также была проведена коррекция стандартной противоревматической терапии, включающая полную отмену таких препаратов как преднизолон (метипред) у 5 из 10 детей, циклоспорина А у всех ранее получавших (14 детей.) У 2-х детей удалось добиться стойкой ремиссии на монотерапии адалимумабом. Одной девочке была отменена терапия ГИБП на 11 месяце от начала лечения, в связи с часто рецидивирующей спаечной болезнью, на фоне чего ей проводилось оперативное вмешательство. Данная пациентка в

дальнейшем получала терапию сульфасалазином, а затем переведена на лефлунамид.

В нашем исследовании было выявлено, что большинством пациентов были девочки с ранним началом заболевания. У подавляющего большинства в дебюте ЮИА отмечался олигоартрит, а поражение глаз было выявлено позже. Несмотря на достаточно активную терапию современными противоревматическими препаратами в сочетании с локальной терапией, у детей не удавалось добиться стойкой ремиссии увеита. Обращает внимание общая тяжесть заболевания, выраженность суставного синдрома, а также преобладание двухстороннего поражения глаз у большинства детей, что свидетельствует о тяжести заболевания в данной группе пациентов. Лечение адалимумабом оказало выраженный положительный эффект в виде достоверного снижения активности суставного синдрома и общей активности заболевания. Следует отметить, что у половины больных достигнута ремиссия увеита, что позволило уменьшить лекарственную нагрузку. Не было зарегистрировано выраженных побочных эффектов, что обусловило высокую приверженность к терапии адалимумабом.

В целом лечение препаратом адалимумаб (Хумира) оказалось эффективным у подавляющего большинства пациентов с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом с длительным стажем заболевания, торпидных к стандартной противоревматической терапии. Данный препарат позволил добиться улучшения по критериям ACRpedi 30 у 100 % больных уже к 6-му месяцу лечения, а к 12 месяцу улучшение ACRpedi 70 было достигнуто у большинства пациентов (59%). Отмечено значительное улучшение в состоянии глаз, только у 10 пациентов (20 глаз- 39,2%) отмечено рецидивирование увеита на фоне лечения. По нашим данным к 12 мес. по сравнению с эффективностью к 6месяцам отмечено некоторое нарастание активности увеита при сохранении положительной динамики со стороны суставного синдрома и лабораторных показателей. Причиной этого может быть несоблюдение приверженности к терапии (к примеру

самостоятельный пропуск введений метотрексата), а также нельзя исключить развития у единичных больных вторичной резистентности к адалимумабу. Для решения этих вопросов необходимо дальнейшее исследование и накопление опыта в наблюдении и лечении ЮИА с увеитом. Обострения РУ удавалось купировать усилением местной терапии. Переключения на другой ГИБП за период наблюдения не потребовалось, у одной пациентки был отменен адалимумаб, но сохранялся достигнутый эффект ремиссии увеита.

Эффективность назначения адалимумаба при неэффективности других режимов противоревматической терапии можно рассмотреть на примере клинического наблюдения №1.

Клинический пример №1

Опыт применения адалимумаба у пациентки с ЮИА и увеитом

Пациентка О., 9-ти лет с апреля 2007 года находится под наблюдением в детском ревматологическом отделении УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Девочка от 11 беременности, 3 срочных самопроизвольных стремительных родов с преждевременным излитием околоплодных вод. Вес при рождении – 3220г., рост - 51см, оценка по Апгар 7-8 баллов. На 5-е сутки ребенок переведен в отделение патологии новорожденных с острой 2-х сторонней пневмонией, находилась на ИВЛ, в это же время был диагностирован пиелонефрит. Получала антибактериальную терапию. На искусственном вскармливании с 4-х месяцев. Раннее физическое и психомоторное развитие по возрасту. На первом году жизни – редкие ОРВИ, на втором – ОРВИ до 5-6 раз в год. Детскими инфекциями не болела. Реакция Манту от 06.2008 года - отрицательная. Диаскин-тест от ноября 2011 г – отрицательный. Наследственный анамнез не отягощен. Пищевой и лекарственной аллергии нет. Травм и оперативных вмешательств не было.

Anamnez morbi: Девочка больна с 9-ти месяцев, когда начинала учиться стоять - щадил левую ножку. В 11мес. появилась припухлость 2 пальца левой кисти, к врачу не обращались, лечение не получала. В возрасте 1-го года присоединились поражения левого коленного и правого лучезапястного суставов, появилась неустойчивая походка, утренняя скованность, субфебрильная лихорадка. Ребенок госпитализирован в стационар г. Твери с диагнозом ювенильный ревматоидный артрит. Состояние при поступлении тяжелое, резко выражены симптомы интоксикации, лихорадка до 38-39⁰С, лимфаденопатия, увеличение размеров печени. Суставной синдром был представлен артритом левого коленного, правого лучезапястного суставов и межфалангового сустава 2-го пальца левой кисти. В общем анализе крови - Нб 98 г/л, лейкоциты до 18х10⁹, СОЭ до 42 мм/час, высокие показатели СРБ, ревматоидный фактор - отрицательный. Получала нестероидные противовоспалительные препараты

(НПВП), антибактериальную терапию. На фоне лечения состояние и самочувствие улучшились, отмечена выраженная положительная динамика суставного синдрома. Выписана домой в удовлетворительном состоянии, назначен метотрексат из расчета 5 мг/м^2 ($2,5 \text{ мг}$ в нед.), НПВП. Дома препараты не получала. Через месяц вновь появилась утренняя скованность, температура повысилась до $38,5^{\circ}\text{C}$, вырос суставной синдром, с присоединением артрита правого коленного, обоих голеностопных суставов, ограничения разведения в тазобедренных суставах, скованности в шейном отделе позвоночника. Госпитализирована в стационар г. Твери. При обследовании выявлена высокая лабораторная активность заболевания. Консультирована окулистом, впервые поставлен диагноз - двухсторонний ревматоидный увеит. Получала инфузионную, антибактериальную терапию, НПВП, метотрексат из расчета 5 мг/м^2 , проводились внутрисуставные пункции с введением дипроспана. В 2005 году в связи с генерализацией суставного синдрома, подъемами температуры до 38°C , вновь госпитализируется по месту жительства с диагнозом ЮРА, суставно-висцеральная форма (вариант Стилла), быстро прогрессирующее течение. Ревматоидный увеит ОУ. Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, внутрисуставные пункции, увеличена доза метотрексата до 10 мг/м^2 в нед. В 2006 – 2007 гг повторно находилась в МДКД №1 г.Москвы, состояние при поступлении тяжелое, высоко лихорадила, были выражены симптомы интоксикации, самостоятельно не передвигалась. Суставной синдром представлен активными артритами обоих голеностопных, коленных, локтевых, лучезапястных суставов. Отмечалась высокая лабораторная и гуморальная активность заболевания, СОЭ 63 мм/ч . Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном из расчета 15 мг/кг с постепенным снижением дозы до 5 мг/кг , введение свежзамороженной плазмы, внутривенное введение пентаглобина, НПВП, внутрисуставное введение дипроспана, метотрексат из расчета 10 мг/м^2 (5 мг), антибактериальная и симптоматическая терапия, местное лечение увеита. Состояние при выписке

удовлетворительное, не лихорадила, самостоятельно начала ходить, уменьшился суставной синдром, снизилась лабораторная активность. В апреле 2007г. впервые госпитализирована в КДБ ММА им. И.М.Сеченова. Диагноз: ЮРА, системный вариант в дебюте заболевания, акт. 3ст, НФ 2Б, Rg 2ст. Хронический рецидивирующий передний экссудативно-пролиферативный ревматоидный увеит обоих глаз, осложнённый катарактой. При обследовании: в общем анализе крови СОЭ до 54мм/ч, тромбоциты до 1млн, лейкоциты до 24,5 тыс, Hb до 88г/л, в иммунологии: IgG 1940мг/дл (норма до 1200), СРБ 5,5мг/дл (норма до 0,8), РФ отрицательный. Проводились курсы пульс-терапии метилпреднизолоном и внутривенного иммуноглобулина. В связи с выраженной гуморальной и иммунологической активностью назначена комбинированная базисная терапия сандиммуном 25мг (3 мг/кг) и метотрексатом в прежней дозе.

Несмотря на активную комбинированную терапию, непрерывно рецидивировал артрит и ревматоидный увеит, в связи с чем было решено **начать антицитокиновую терапию Инфликсимабом (ремикейдом)** с разрешения этического комитета и согласия родителей. 16 июня 2008г было проведено первое переливание ремикейда в дозе 100 мг (7 мг/кг). До мая 2009 года девочка получала ремикейд, с выраженной положительной динамикой. Отмечалось значительное улучшение общего состояния, суставного синдрома. Купировались островоспалительные изменения в суставах, увеличился объем движений в них, достигнута ремиссия увеита. При обследовании СОЭ 5-4мм/ч, лейкоциты $9,9-10,7 \times 10^3 \text{mm}^3$, СРБ и РФ - отрицательно. Продолжала получать метотрексат в дозе 10 мг/м². В июне 2009г девочка должна была поступить в клинику для 8-го введения ремикейда, однако на госпитализацию не явилась. Прием метотрексата и вольтарена не прекращали. Учитывая длительный перерыв в лечении ремикейдом (4 месяца), сопровождающийся значительным ухудшением общего состояния, суставного синдрома, вновь назначен циклоспорин А в дозе 50 мг/сут. Однако заболевание приобрело непрерывно рецидивирующий

характер, сохранялась высокая гуморальная и иммунологическая активность (СОЭ до 45мм/ч, СРБ 10,7 мг/мл(норма 0,8), лейкоциты 25 тыс, тромбоциты до 900 тыс.) Постоянно нуждалась в проведении внутрисуставных введений ГК, повторных интенсивных курсах пульс-терапии метилпреднизолоном. Таким образом, проводимая традиционная противоревматическая терапия не давала выраженного терапевтического эффекта, достигнуть ремиссии не удавалось.

С мая 2010 года к терапии **подключен биологический препарат Адалимумаб (хумира)**, на фоне которого удалось снизить активность основного процесса, замедлилось поражение глаз. В апреле 2011 г в НИИ им. Гельмгольца проведена факоаспирация осложнённой катаракты, реконструкция передней камеры, имплантация интраокулярной линзы, на 4 сутки – бомбаж радужки, правосторонняя ИАГ-лазерная иридотомия. В мае 2011 года – реконструкция передней камеры правого глаза, удаление зрачковой мембраны, аргон-ИАГ-лазерная иридокореопластика. У девочки отмечалась положительная динамика по основному заболеванию. Суставной синдром представлен остаточными пролиферативными изменениями голеностопных, коленных, локтевых суставов, некоторым ограничением разведения в тазобедренных суставах. Лабораторные показатели: СОЭ 15мм\час, IgG 1770мг\дл. Ревматоидный увеит в стадии стойкой ремиссии. Введения адалимумаба проводились регулярно. В мае 2012 г госпитализирована в УДКБ Первого МГМУ им И.М. Сеченова. При поступлении состояние удовлетворительное. Артралгий нет. Тонус, сила мышц в норме. Сохраняется неполное разведение в тазобедренных суставах, ограничение движений в лучезапястных суставах. При обследовании в общем анализе крови СОЭ 13мм\час. В биохимических анализах крови - показатели в пределах возрастной нормы. Отмечается положительная рентгенологическая динамика в виде уменьшения выраженности кистовидного остеопороза, нечеткости суставных поверхностей.

Заключение: С момента назначения адалимумаба, в течение 2-х лет состояние девочки стабильное, удовлетворительное. Рецидивов суставного синдрома не было, отмечается стойкая ремиссия увеита, которая позволила выполнить ряд реконструктивных операций на глазах. Местную терапию, тем не менее окулисты рекомендуют продолжать.

Представленный случай демонстрирует эффективность биологической терапии адалимумабом у девочки с рефрактерным течением ЮИА, увеита. Особенностью данного случая является наличие двустороннего увеита и генерализованный характер поражения суставов с высокой гуморальной, иммунологической активностью, а также то, что в дебюте заболевание протекало как системный вариант ЮИА с активным суставным синдромом (вариант Стилла) с активным суставным синдромом, и сопровождалось лихорадкой, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией.

Глава 3.3

Эффективность и безопасность АБАТАЦЕПТА у детей с ЮИА и увеитом

В исследуемой группе пациентов с ЮИА и увеитом было 17 детей. Как показало исследование демографической картины, преобладали девочки к мальчикам 3,3:1, средний возраст на момент начала заболевания составил $3,7 \pm 3,05$ г, длительность заболевания до назначения генно-инженерной биологической терапии составила $4,4 \pm 2,21$ г (табл.3.3.1).

По вариантам заболевания у 9-ти детей отмечался олигоартикулярный, у 7 детей - полиартикулярный и у 1 ребенка системная форма в дебюте заболевания. Начало заболевания с суставного синдрома отмечалось у 10 детей, а с поражения глаз у 7 детей.

До назначения абатацепта всем детям проводилась стандартная базисная терапия, но у большинства пациентов сохранялась довольно высокая (III) степень активности заболевания. СОЭ в среднем составляла $30,0 \pm 12,32$ мм/ч, СРБ – $2,28 \pm 1,05$ мг/дл (при норме до 0,8 мг/дл). РФ отрицательный выявлен у 15 детей, РФ положительный у двоих детей, титр АНФ положительный у 14 детей (82,35%) и составлял 1: 160 – 1:320.

У 9 пациентов (53%) отмечалось двухстороннее поражение глаз, у 8 (47%) – одностороннее. Активный увеит в период назначения абатацепта был у всех 17 детей. Ревматоидный увеит протекал с высокой степенью активности, периодическими обострениями и сопутствующими осложнениями (табл.3.3.1).

Демографические характеристики

Количество пациентов	17
Мужской пол, n(%)	4(24%)
Женский пол, n(%)	13(76%)
Средний возраст, в годах	7,1±2,16
Возраст начала заболевания, в годах	3,7±3,05
Длительность заболевания в годах, лет (станд.откл.)	4,4±2,21
Формы заболевания	
олигоартрит	9 (53%)
полиартрит	7(41,1%)
Системная форма	1(5,9%)
Дебют заболевания с артрита	10(58,9%)
Дебют заболевания с увеита	7(41,1%)

Суставной синдром был представлен в виде поражения различных групп суставов. Наиболее часто были поражены коленные суставы – у 22,9%, тазобедренные - у 20,1%, голеностопные у 16,7%, мелкие суставы кистей - 13,3 % , лучезапястные - 7,4%. Реже в процесс вовлекались плечевые суставы- 6,8%, шейный отдел позвоночника - 5,4%, локтевые суставы - 4,1%, мелкие суставы стоп - 3,3%.

Все дети до назначения абатацепта получали базисную противоревматическую терапию: метотрексатом (MTX) в дозе 10-15мг на м² поверхности тела в неделю получали 12 детей (70,58%) , циклоспорин А в качестве монотерапии– 2 детей (11,8%) или в сочетании с метотрексатом получали 3 детей (17,6%), у 2 использовались пероральные глюкокортикоиды (ГК).

Также все 17 детей получали местное лечение увеита глюкокортикоидными препаратами, НПВП, мидриатиками в соответствии с назначениями офтальмологов. Однако стойкого эффекта, как в отношении активности суставного синдрома, так и активности увеита достигнуть не удалось, увеит продолжал рецидивировать, сохранялась клиническая и лабораторная активность, что и послужило основанием для назначения генно-инженерной биологической терапии препаратом - абатацепт.

При назначении абатацепта, помимо неэффективности базисной терапии, учитывалась возможность продолжения терапии по месту жительства, контроля приверженности терапии, так как в отличие от препарата адалимумаб, используемого в первой группе, абатацепт вводится только в условиях стационара (табл.3.3.2).

Таблица № 3.3.2

Характеристика проводимой базисной терапии исследуемой группы до назначения абатацепта

<u>Терапия до назначения ГИБТ</u>	<u>Количество пациентов (процент)</u>
Метотрексат	12 (70,6%)
Циклоспорин А	2 (11,8%)
Метотрексат + циклоспорин А	3 (17,6%)
ГК перорально	2 (11,76%)
Местная терапия глаз	17 (100%)

Эффективность терапии оценивалась нами через 6 и 12 месяцев после назначения абатацепта.

В таблице по оценке эффективности терапии абатацептом у детей с ЮИА и увеитом приведены данные по различным критериям активности заболевания до назначения терапии, через 6 месяцев и через 12 месяцев (табл.3.3.3).

Таблица № 3.3.3

Оценка эффективности терапии абатацептом у детей с ЮИА

Показатели		До назначения терапии	Через 6 мес. от начала терапии (n-17)	Через 12 мес. от начала терапии (n-17)
Суставы с активным артритом		11,7±2,8	10,4±2,1	5,63±1,4*
p-value			0.1567	<0.0001
Суставы с ограничением подвижности		10,9±3,02	9,44±3,25	5±1,25*
p-value			0.3513	<0.0001
СОЭ, мм/ч		30,0±12,32	17,2±4,28	10,0±4,6*мм/ч
p-value			0.0058	0.0002
СРБ, мг/дл		2,28±1,05	1,05±0,75	0±0,31*мг/дл
p-value			0.3077	<0.0001
ВАШ врача		73,4±15,0	60,3±12,77	42,4±13,5
p-value			0.0696	0.0004
ВАШ пациента/родителей		68,7±16,2	52,6±17,8	50,0±14,0
p-value			0.0686	0.0213
СНАQ		2,03±0,48	1,82±0,92	0,65±0,33
p-value			0.5450	<0.0001
Увеит	Активный	26(100%)	12 (46%)	11 * (43%)
	p-value		<0.0001	<0.0001
	Субактивный	—	8(32%)	10(36%)
	Ремиссия		6(22%)	5* (21%)

* p≤0,05

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что спустя 6 месяцев отмечалось незначительное снижение активности суставного синдрома. Средний показатель СОЭ снизился с 30,0±12,32 до 17,2±4,28мм/ч.

Общая оценка врачом активности болезни по ВАШ снизилась в среднем с 73,4±15,0 до 60,3±12,77. Оценка пациентом и/или его родителем с 68,7±16,2 до 52,6±17,8. Функциональная недостаточность пациентов через 6

месяцев от начала терапии составила $1,82 \pm 0,92$, что соответствует умеренным функциональным нарушениям по критериям Dempster.

Ревматоидный увеит через 6 месяцев терапии в 46% глаз оставался активным и протекал с разной частотой обострений, в 32% глаз выявлено субактивное течение и в 22% отмечена ремиссия.

При комплексной оценке эффективности абатацепта у детей с ЮИА и увеитом, рефрактерным к стандартной противоревматической терапии через 6 месяцев, ACRpedi -30 достигнут у 10 из 17 детей (58,82%), ACRpedi 50 у 4 (23,52%) и ACRpedi 70 у 3 (17,64%).

К 12 месяцу у одного ребенка сохранялась II степень активности заболевания, еще у двоих детей – I степень активности. У остальных детей лабораторные показатели полностью нормализовались (0 степень активности заболевания). Средний показатель СОЭ снизился до $10,0 \pm 4,6$ мм/ч, повышение СРБ – не выявлено ни у одного пациента. Количество тромбоцитов, гемоглобина, иммуноглобулинов, эритроцитов, лейкоцитов варьировали в пределах возрастной нормы.

Среди наблюдающихся 17 детей отмечалось дальнейшее достоверное в сравнении с исходным, снижение числа активных суставов до $5,63 \pm 1,4$. Количество суставов с ограничением функции также достоверно уменьшилось и составило $5 \pm 1,25$.

Показатели ВАШ врача снизились до $42,4 \pm 13,5$ баллов, ВАШ пациента до $50,0 \pm 14,0$, что также достоверно в сравнении с исходными показателями.

Функциональная недостаточность пациентов через 12 месяцев от начала терапии составила $0,65 \pm 0,33$, что соответствует минимальным функциональным нарушениям по классификации Dempster.

При комплексной оценке эффективности терапии абатацепта, спустя 12 месяцев от начала терапии ACR pedi-50 был достигнут у 13 (76,47%) детей, ACR pedi-70 – у 2 (11,76%) детей, ACR pedi-80- у 2 (11,76 %) (рис.9,10,11).

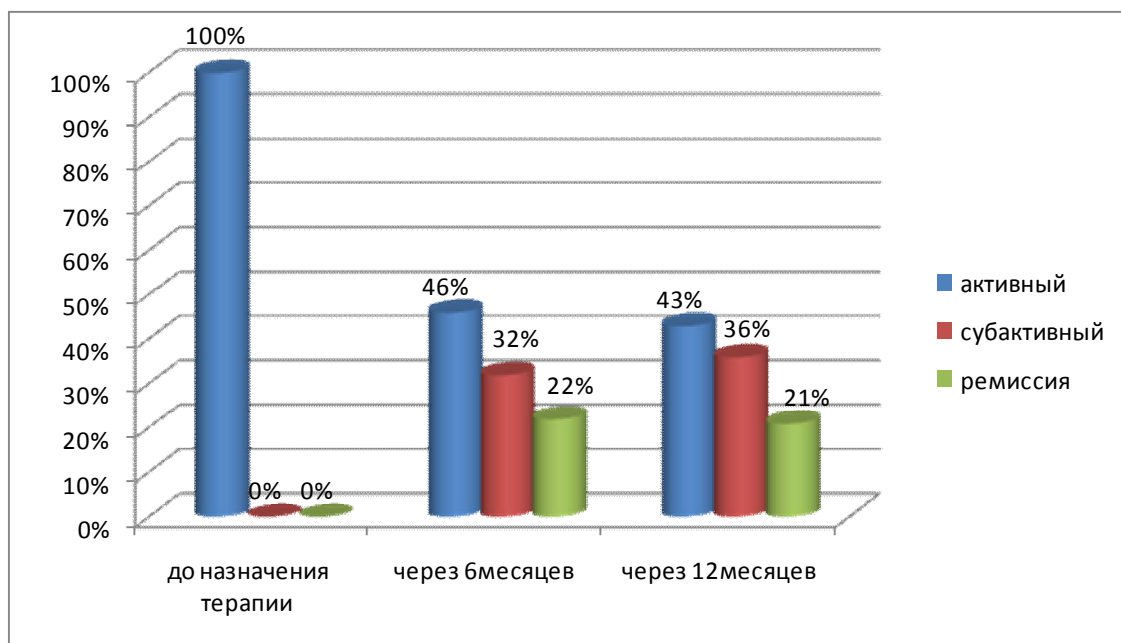


Рисунок №9 Динамика активности ревматоидного узелита на фоне терапии абатацептом

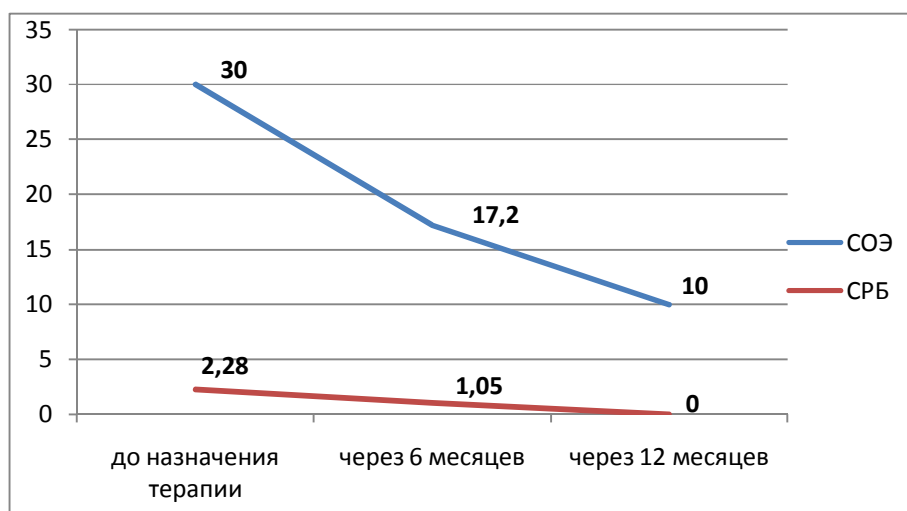


Рисунок № 10 Динамика лабораторных показателей на фоне терапии абатацептом

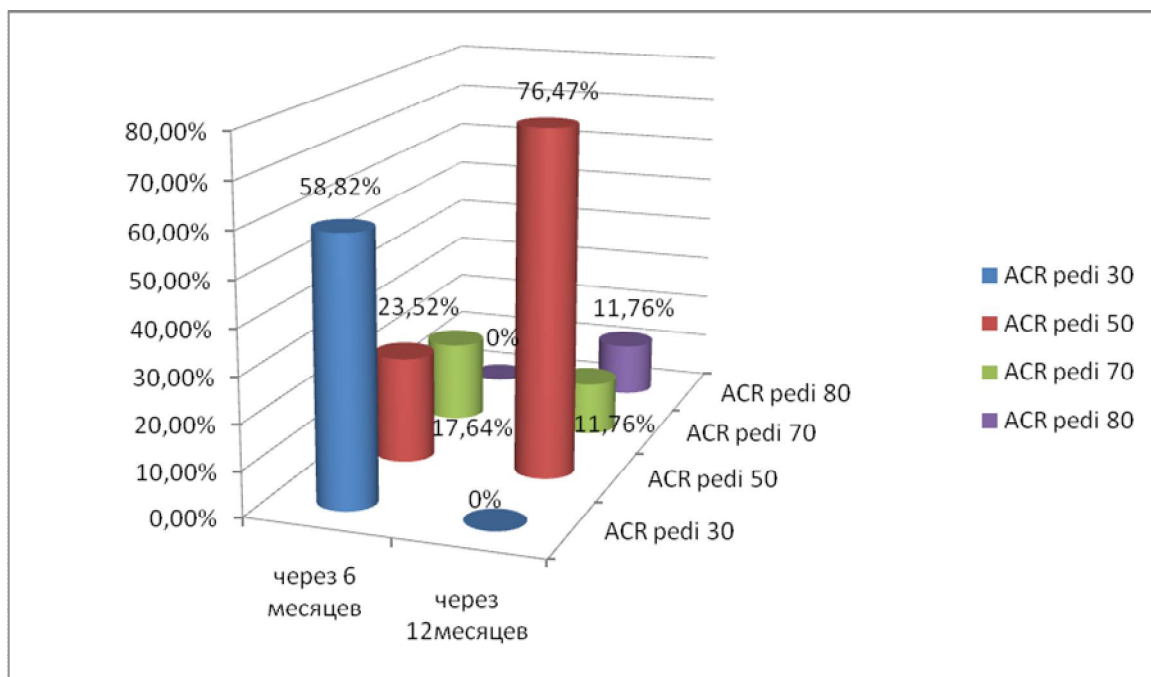


Рисунок №11 Динамика активности ЮИА по критериям ACR-pedi на фоне лечения абатацептом

Введение препарата не вызывало выраженных побочных эффектов. Не отмечено повышения трансаминаз или других значимых отклонений в биохимических показателях крови. Но следует отметить, что у двоих пациентов, которым проводилось комплексное лечение абатацептом и метотрексатом, через год от начала терапии появились признаки псориаза и в дальнейшем при обследовании дерматологами был верифицирован данный диагноз. В связи, с чем потребовалось перевести этих пациентов на другой препарат ГИБТ.

Пациентам, получавшим абатацепт была проведена коррекция стандартной противоревматической терапии, включающая полную отмену таких препаратов как преднизолон (метипред) и циклоспорин А у всех ранее получавших детей. У одного ребенка удалось добиться стойкой ремиссии на монотерапии абатацептом.

Обобщая данные по исследованию назначения абатацепта у детей с ювенильным идиопатическим артритом и поражением глаз, можно

предположить, что через 6 месяцев введения препарата выраженного эффекта не отмечается ни со стороны суставного синдрома, ни со стороны активности ревматоидного увеита. Достоверная эффективность препарата абатацепт выявилась через 12 месяцев, что согласуется с современными данными литературы [KenawyN., ClearyG.-2011, TarpeinerC. -2015] и не совсем подходит для назначения в случае высокой активности ЮИА и быстрого прогрессирования заболевания.

На примере клинического наблюдения № 2 была рассмотрена эффективность назначения абатацепта у пациентки с ЮИА и поражением глаз.

Клинический пример №2

Опыт применения абатацепта у пациентки с ЮИА и увеитом

Больная Л, 7-ти лет наблюдается в детском ревматологическом отделении УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с марта 2012 года. Из анамнеза известно, что девочка от 2 беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 1 триместре, ОРВИ на 3 месяце беременности, анемией. Роды срочные, самопроизвольные. Вес при рождении – 3400г, рост - 53см, оценка по шкале Апгар 7-8 баллов.

Грудное вскармливание с рождения до 1 месяца, далее искусственное. Прикорм с 3-х месяцев. Раннее психомоторное и физическое развитие по возрасту. В период новорожденности отмечалась физиологическая желтуха, с 2-х месяцев реактивный подмышечный лимфаденит (осложнение БЦЖ), наблюдались у фтизиатра в противотуберкулезном диспансере, резекция лимфатического узла, на биопсии обнаружены казеозные изменения в нем, была назначена профилактика изониазидом. С 6 месяцев ОРВИ, на втором году ОРВИ 1 раз в 2 месяца, далее чаще 1 раз в 1,0-1,5 мес, с 3-х лет ювенильный ревматоидный артрит. Детские инфекции – ветряная оспа. Привита до 2-х лет по календарю без реакций.

Наследственный анамнез отягощен по линии матери. У мамы - миопия слабой степени, у бабушки язвенная болезнь желудка, у отца миопия слабой степени. Аллергические реакции на нурофен (апельсиновый вкус) – сыпь, себорейный дерматит.

Anamnez morbi:

Девочка больна с мая 2010 г, когда после ОРВИ внезапно возникли боль и отек с гиперемией, с ограничением подвижности в левом коленном суставе. В дальнейшем присоединилась утренняя скованность, увеличение в объеме сустава, выраженная гуморальная активность (СОЭ-40м/ч), девочка была госпитализирована в стационар Новосибирской ОКБ. Проводилось

лечение пульс-терапией метилпреднизолоном по 150мг №3, в качестве базисной терапии назначен преднизолон 10 мг/сут с постепенной отменой в течение 3-х месяцев, диклофенак на 1 месяц, метотрексат в дозе 6,25 мг/нед. Улучшение отмечалось в течение 3-х месяцев, затем вновь ежемесячное обострение суставного синдрома и вовлечение правого коленного сустава, нарастание утренней скованности до 4-х часов. Вновь проводилась пульс-терапия метипредом по 150 мг №3 в августе и сентябре 2010 г, доза метотрексата была увеличена до 7,5 мг/нед, в августе 2010г к терапии был добавлен циклоспорин А (сандиммун -неорал 50 мг/сутки). С октября 2010 года в течение 1,5 лет отмечалась высокая гуморальная активность (СОЭ 54 мм/ч, лейкоцитоз до 18 тыс), выраженная скованность, ежемесячно обострение суставного синдрома. Проводилось лечение: внутрисуставное введение ГКС, преднизолон внутрь ежемесячно с быстрой отменой в течение 1 месяца, с августа 2011г доза метотрексата увеличена до 8,25 мг, сандимун-неорал 75 мг/сутки. Однако на фоне этой терапии состояние девочки оставалось нестабильным, 1 раз в 2-3 месяца госпитализировалась в стационар по месту жительства для назначения ГК (преднизолона или метипреда). В связи с этим циклоспорин А был отменен и назначен сульфасалазин. На фоне комбинированной терапии (метотрексат и сульфасалазин) состояние девочки ухудшилось, отмечалось обострение суставного синдрома, вовлечение в процесс шейного отдела позвоночника, височно-челюстных суставов, мелких суставов кистей, лучезапястных, локтевых, голеностопных и коленных суставов. Назначен преднизолон на 2 недели, сульфасалазин отменен, назначен снова циклоспорин А 75 мг/сут и метотрексат 8,25 мг /нед.

Первое поступление в УДКБ Первого МГМУ им.И.М.Сеченова было в марте 2012 года. Отмечалось прогрессирование суставного синдрома, со слов мамы вовлечение в процесс шейного отдела позвоночника, височно-нижнечелюстных суставов, лучезапястных, локтевых, голеностопных суставов, а так же межфаланговых суставов. Впервые выявлен ревматоидный

увеит ОИ на консультации у окулиста в НИИ им.Гельмгольца. Высокая гуморальная активность (СОЭ до 62 мм/ч) и выраженная иммунологическая активность IgG 5000-3000мг/дл(600-2000), IgA 350мг/дл(норма 50-300).

Девочке проводилось МРТ плоских суставов костей таза и черепа в связи с выраженной гипериммуноглобулинемией G и A. Исключена туберкулезная инфекция, проведена реакция Манту и диаскин-тест. Проведен курс пульс-терапии метипредом (максимально 125 мг) с постепенным снижением, ВВИГ (пентаглобин) 5.0г. На фоне лечения состояние девочки улучшилось, однако из-за стероидозависимости продолжена терапия ГКС (метипред 4мг).

В связи с неэффективностью стандартной противоревматической комбинированной терапией (MTX и ЦиА) и приемом ГКС, рекомендовано назначение биологической терапии. Учитывая наличие увеита и полиартикулярный вариант ЮИА, а также отягощенный туберкулезный анамнез, препаратом выбора явился **Абатацепт (оренсия)**.

В апреле 2012г при поступлении в УДКБ начата биологическая терапия абатацептом в комбинации с приемом MTX 15мг/м2/нед и метипредом 4мг. На фоне терапии состояние с улучшением, увеличился объем движений в суставах, выраженной скованности не было, периодически при смене погоды- артралгии. При поступлении в мае 2012г сохранялась иммунологическая активность IgG до 1800, СРБ, РФ-отр. Проводилась биологическая терапия абатацептом на фоне снижения дозы метипреда. Отмечалась некоторая положительная динамика. В августе 2012г, сохранялись жалобы на припухлость в коленных суставах, артралгии. При обследовании СОЭ 9-19мм/ч, иммунологической активности не было. Ревматоидный увеит в неактивной стадии. Получала лечение: внутрисуставные пункции с введением ГКС, пульс-терапию метилпреднизолоном, MTX 10мг/нед, абатацепт 10мг/кг, метипред per os 4мг/сут. На фоне лечения состояние со значительной положительной динамикой. В марте 2013г после перенесенного ОРВИ отмечалось

обострение суставного синдрома с появлением утренней скованности, отечности суставов. Госпитализация в УДКБ в апреле 2013г с обострением, в анализе крови СОЭ 14мм/ч. Проводилась внутрисуставная пункция коленных суставов. При обследовании в октябре 2013г, СОЭ 12-10мм/ч. Консультация окулиста – ОИ увеит , ремиссия. Терапия продолжена комбинацией абатацептом 10мг/кг и метотрексатом 10мг/нед, отменен преднизолон. В апреле 2014г, увеит в стадии обострения, назначено местное лечение глаз. От 15.04.2014г-консультация в НИИ Гельмгольца – у ребенка на ОИ-ревматоидный увеит, вялотекущий, запотелость эндотелия, единичные преципитаты, больше справа. Рекомендовано местное лечение.

В апреле 2015 г госпитализирована в Университетскую детскую клиническую больницу Первого МГМУ им И.М. Сеченова. При поступлении состояние удовлетворительное. Активных суставов нет, сохраняются пролиферативные изменения в коленных, лучезапястных, голеностопных суставах. Ревматоидный увеит в ремиссии. При обследовании в общем анализе крови СОЭ 9мм\час. В биохимических анализах крови - показатели в пределах возрастной нормы, IgA 117 мг/дл (норма 50-300), IgM 83мг/дл (норма 40-200), IgG1200мг/дл (норма 600-2000), комплемент 29,4 гем.ед. (20-40). Продолжается терапия абатацептом из расчета 10мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 4 недели в сочетании с метотрексатом 8,25мг/нед (9,5мг/м²).

Заключение

Представленный случай демонстрирует эффективность биологической терапии абатацептом у девочки с рефрактерным течением ЮИА и увеитом. Особенностью данного случая является выраженный генерализованный характер поражения суставов, наличие двустороннего увеита и гипериммуноглобулинемия в дебюте заболевания. Эффект терапии абатацептом был достигнут только на 2-м году лечения, однако обращает внимание полнота и стойкость полученной ремиссии, что позволило снизить лекарственную нагрузку и добиться стойкой ремиссии.

ГЛАВА 4

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГИБП (АДАЛИМУМАБА И АБАТАЦЕПТА) В ЛЕЧЕНИИ ЮИА С ПОРАЖЕНИЕМ ГЛАЗ

Всем детям назначение ГИБП проводилось в связи с неэффективностью стандартной противоревматической терапии, включающей использование иммуносупрессивных базисных препаратов, а также местного лечения глаз в соответствии с рекомендациями офтальмологов.

В ходе проведенного исследования было рассмотрено 44 клинических случая применения ГИБП. Больше детей было в группе адалимумаба- 27 человек, в группе абатацепта - 17. Это связано с тем, что эффективность препарата адалимумаб уже известна, в то время как эффективность препарата абатацепт при ЮИА с увеитом только начала изучаться. В группу пациентов, которым был назначен абатацепт вошли дети с меньшей активностью заболевания.

По демографическим показателям в группах адалимумаба и абатацепта дети были практически сопоставимы. По половому признаку: количество девочек в три раза преобладало над количеством мальчиков. Средний возраст детей, возраст начала заболевания, длительность заболевания не имели достоверных различий в изучаемых группах.

Следует отметить, что назначение генно-инженерного биологического препарата было проведено преимущественно при большой длительности заболевания, что определяло наличие структурных необратимых поражений, как в тканях суставов, так и в сосудистой оболочке глаз.

В группе адалимумаба детей с поли- и олигоартикулярным вариантами заболевания было поровну, также один ребенок с системной формой ЮИА. В группе абатацепта преобладал олигоартикулярный вариант, и также был один ребенок с системным ЮИА.

При исследовании выявлено, что в каждой группе наблюдалось по два ребенка с положительным по ревматоидному фактору вариантом течения заболевания. В группе адалимумаба преобладали пациенты с двухсторонним поражением глаз, а в группе абатацепта, двустороннее поражение отмечалось значительно реже (табл.4.1).

Таблица №4.1

**Сравнительная характеристика демографических показателей
пациентов с ЮИА и увеитом, вошедших в исследование**

	Адалимумаб (Хумира)	Абатацепт(Оренсия)	p
Демографические показатели			
Количество больных (N)	27	17	
Девочки/мальчики соотношение	20/7 (2,9/1)	13/4 (3,3:1)	0.8579
Средний возраст, в годах	7,0	7,1±2,16	
Возраст начала заболевания, в годах	3,5±2,07	3,7±3,05г	0.8137
Длительность заболевания, в годах	5,0±3,6	4,4±2,21г	0.1869
Вариант заболевания			
Олиго-	13(48%)	9 (53%)	0.7467
Поли-	13(48%)	7(41,1%)	0.6544
Системный	1(4%)	1(5,9%)	0.7726
РФ положительный	2 (7,4%)	2 (11,8%)	0.6241
РФ отрицательный	25 (92,6%)	15(82,2%)	0.2921
АНФ	26(96,3%)	14 (82,4%)	0.1170
Ревматоидный увеит у детей (N)			
Односторонний	3 (11%)	8 (47%)	0.0072
двусторонний	24(89%)	9 (53%)	0.0072
Активный (количество пораженных глаз)	51(100%)	26(100%)	NA

По количеству активных суставов и с ограничением функции и по лабораторной активности на момент инициации изучаемые группы были сопоставимы.

Показатели ВАШ по оценке врача, ВАШ по оценке пациента и/или родителей и СНАQ, на момент инициации, так же были несколько выше в группе адалимумаба по сравнению с группой абатацепта.

Все дети до назначения ГИБП получали массивную базисную иммуносупрессивную терапию 2-мя и более препаратами. Половина детей из группы адалимумаба в анамнезе получали ГК перорально в максимальной дозировке 1-2 мг/кг/сут. Большая часть детей в обеих группах в анамнезе, в качестве базисной терапии применяли метотрексат (МХТ) в дозе 10-15 мг/м² в неделю. Трое пациентов из группы адалимумаба ранее уже получали ГИБП. Две девочки, из них одна с системной формой ЮИА, получали инфликсимаб и один мальчик с тяжелым течением увеита и полиартикулярным вариантом ЮИА ранее получал абатацепт. Однако в связи с отсутствием положительной динамики на фоне тех препаратов ГИБП решено было провести переключение на адалимумаб.

Все дети получали местную терапию глаз, объем и характер которой определялся офтальмологом. Следует отметить, что всем детям назначались локальные глюкокортикоиды, НПВП и мидриатики (табл.4.2).

Таблица № 4.2

Терапия до назначения адалимумаба и абатацепта

Терапия	Адалимумаб	Абатацепт
МХТ	13(48,1%)	12 (70,58%)
Циклоспорин	5 (18,5%)	2 (11,8%)
МХТ+ЦиА	9(33,3%)	3 (17,64%)
ГК перорально	10 (37%)	2 (11,76%)
ГИБП в анамнезе	3	-
Местная терапия глаз	27 (100%)	17 (100%)

Суммируя приведенные выше данные, можно сделать вывод о том, что в группу адалимумаба вошли дети с более тяжелым течением ЮИА. В

группу абатацепта, напротив, были включены пациенты с меньшей гуморальной активностью, с меньшим количеством пораженных суставов, с большей функциональной недостаточностью.

Через 6 месяцев терапии в обеих группах отмечалось улучшение, однако в группе адалимумаба эффект был более выраженным.

Суставной синдром на терапии адалимумабом после 6 месяцев составлял $6,8 \pm 2,8$ и через 12 месяцев $4,67 \pm 1,6$. Количество суставов с ограничением функции через 6 мес – $7,3 \pm 2$ и через 12 месяцев $4 \pm 1,5$. При оценке лабораторной активности через 6 месяцев СОЭ снизилось до $15 \pm 4,34$ мм/ч и через 12 месяцев $6 \pm 4,9$ мм/ч, а С-реактивный белок через 6 мес $1,08 \pm 0,98$ мг/дл и снизилось через 12 мес $0 \pm 0,34$ мг/дл. ВАШ врача через 6 мес составлял $50,1 \pm 10,3$ и через 12 мес - $37 \pm 12,5$. ВАШ пациента (и /или родителей) через 6 мес $40,0 \pm 11,3$ и через 12 мес $26,0 \pm 15$. Показатели СНАQ после 6 мес были $1,73 \pm 0,83$ и через 12 мес $0,72 \pm 0,8$ (табл.4.3).

**Сравнение динамики показателей активности на фоне лечения
генно-инженерными биологическими препаратами**

	Группа адалимумаба (27 пациентов)			Группа абатацепта (17 пациентов)		
Показатель	до назначен ия адалимум аба	через 6- мес. терапии	через 12мес. терапии	до назначен ия абатацепт а	через 6 мес терапии	через 12-мес. терапии
СОЭ мм\час	27,0±13,3 7	15±4,34 1	6 ±4,9	30,0±12,3 2	17,2±4,2 8	10,0±4,6
p				0.4514	0.1073	0.0049
СРБ мг\дл	2,25± 1,1	1,08±0,9 8	0±0,34	2,28±1,05	1,05±0,7 5	0±0,31
p				0.9283	0.9094	1.000
Кол-во активных суставов (N)	10±3,8	6,8±2,8	4,67±1,6	11,7±2,8	10,4±2,1	5,63±1,4
p				0.1193	<0.0001	0.0487
Кол-во суставов с ограничен ием функции- (N)	9,9±3,06	7,3±2	4±1,5	10,9±3,02	9,44±3,2 5	5±1,25
p				0.2949	0.0223	0.0216
ВАШ врача	76,2±14,0	50,1±10, 3	37,±12,5	73,4±15,0	60,3±12, 7	42,4±13, 5
p				0.5403	0.0091	0.1927
ВАШ пациента /родителей	65,9±17,1	40,0±11, 3	26,0± 15	68,7±16,2	52,6±17, 8	50,0±14, 0
p				0.5881	0.0152	<0.0001
СНАQ	2,04±0,57	1,73±0,8 3	0,72±0,8	2,03±0,48	1,82±0,9 2	0,65±0,3 3
p				0.9505	0.7450	0.6889

Комплексная оценка эффективности двух биологических препаратов по критериям ACR через 6 месяцев представлена в табл.4.4.

Таблица №4.4

Сравнение эффективности ГИБП через 6 месяцев от инициации терапии у детей с ЮИА и увеитом

6 месяцев	адалимумаб, n=27	абатацепт, n=17	p
ACR pedi 0	0,0%	0,0%	NA
ACR pedi 30	100,0%	58,82%	0.0003
ACR pedi 50	67,0%*	23,52	0.0050
ACR pedi 70	47,0%**	17,64%	0.0477

** p=0,001, * p≤0,05>0,001

Через 6 мес от начала терапии ACRpedi 30% отмечалось у 100% в группе адалимумаба и у 58,8% пациентов в группе абатацепта. Также было выявлено, что наступило улучшение по ACR pedi 50% и ACR pedi 70% в группе адалимумаба у достоверно большего кол-ва пациентов.

Частота развития хорошего эффекта на фоне терапии абатацепта через 6 месяцев от инициации, была достоверно ниже (p<0,0001, p=0,013 соответственно) .

К 12 месяцу исследования эффективность препаратов продолжала нарастать. В группе адалимумаба ACRpedi 50 был получен у 74% пациентов и ACRpedi 70 у 59,2% детей, в группе абатацепта –ACRpedi50 у 76,47%, а ACRpedi70 у 11,76% (табл.4.5, рис.12).

Таблица № 4.5

Сравнение эффективности ГИБП через 12 месяцев от начала терапии у детей с ЮИА и увеитом

12 месяцев	адалимума б, n=27	абатацепт, n=17	p
ACR pedi 30	100,0%	100,0%	NA
ACR pedi 50	74%	76,47%	0.8539
ACR pedi 70	59,2%**	11,76%	0.0018
ACR pedi 80	37,5%	11,76%	0.0628
ACR pedi 90	6,25%	5,3%	0.8963

** p=0,001, * p≤0,05

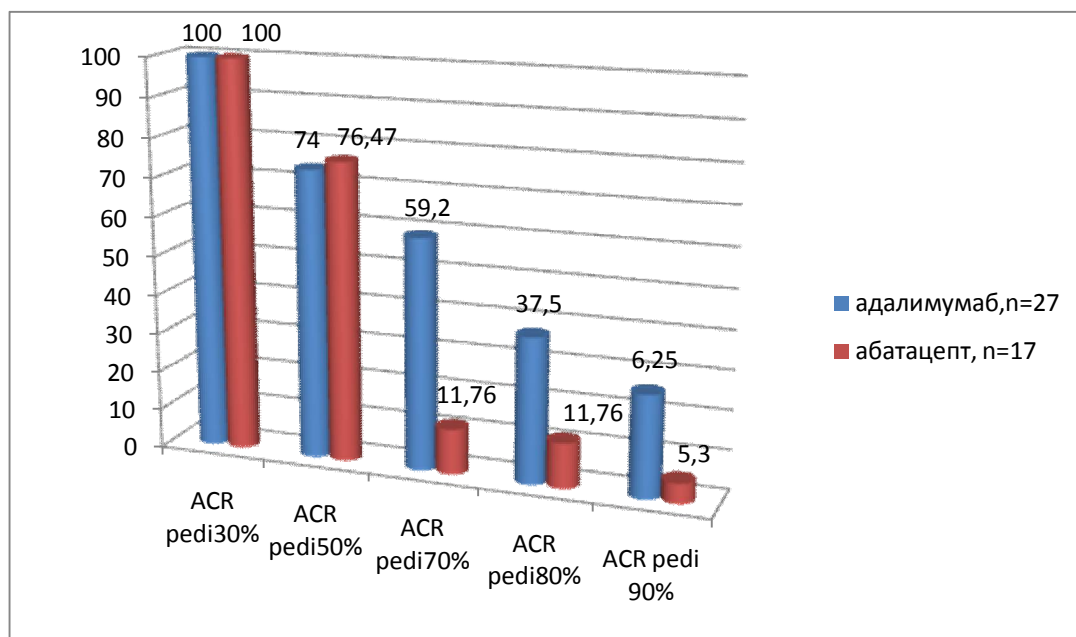


Рисунок № 12 Сравнение эффективности ГИБП через 12 месяцев от начала терапии у детей с ЮИА и увеитом

При сравнительном анализе данных офтальмологического обследования по изучению активности ревматоидного увеита были получены следующие данные.

В группе адалимумаба через 6 месяцев от начала терапии ремиссия увеита достигнута в 41,2 % глаз, в 31,4 % отмечено значительное снижение активности воспалительного процесса, в 27,4 % - существенной динамики не наблюдалось. При оценке состояния глаз через 12 месяцев – в 45,1% случаев наблюдалась ремиссия увеита, 15,7% – субактивность процесса, а у 39,2 % отмечались обострения, чаще на фоне несоблюдения приема комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом.

В группе абатацепта ревматоидный увеит через 6 месяцев терапии в 46% глаз оставался активным и протекал с разной частотой обострений, в 32% глаз выявлено субактивное течение и в 22% отмечена ремиссия. В динамике через 12 месяцев терапии абатацептом – в 21% случаев наблюдалась ремиссия увеита, 36% – субактивность процесса, а у 43 % отмечались обострения(рис.13).

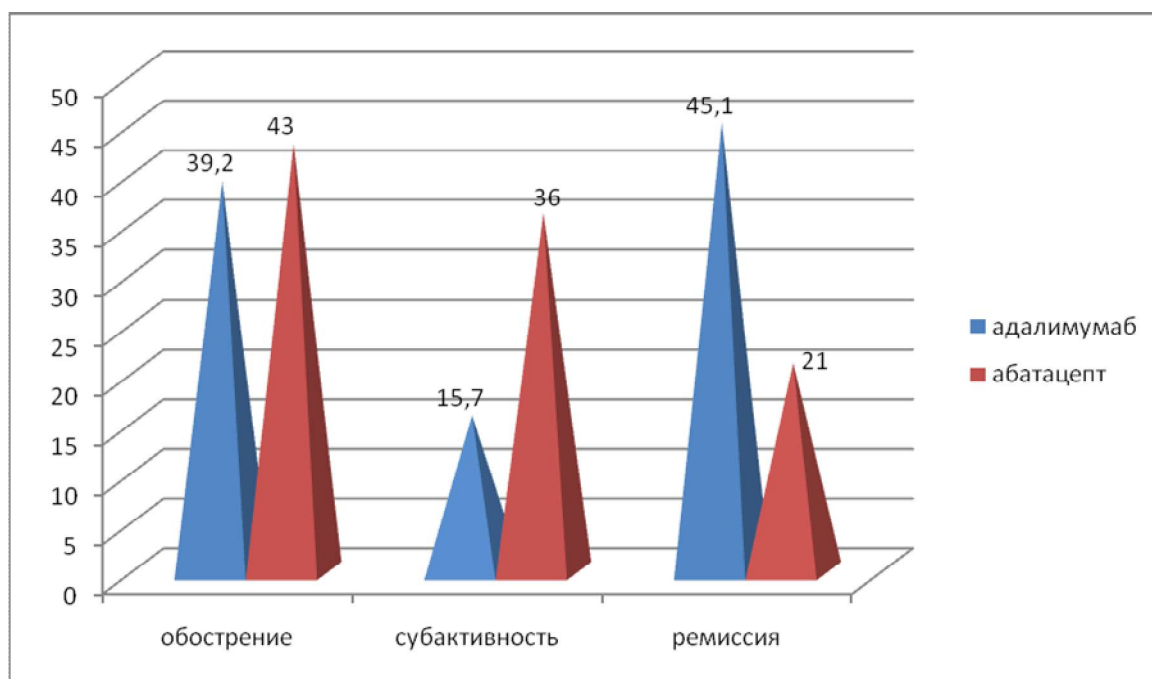


Рисунок № 13 Сравнительная оценка активности ревматоидного увеита на терапии адалимумабом и абатацептом через 12 месяцев от начала терапии

У детей, находящихся на терапии адалимумабом достоверно выше определяется ремиссия ревматоидного увеита по сравнению с группой детей, получающих терапию абатацептом.

На фоне терапии ГИБП у некоторых детей удалось отменить базисные противоревматические препараты. Так, к 12 месяцам от инициации, в группе адалимумаба 2-м детям полностью удалось отменить базисную болезнь-модифицирующую терапию. Всем детям удалось полностью отменить проведение внутрисуставных инъекций с введением ГК, пульс-терапий с метилпреднизолоном.

В таблице № 4.6 представлены сводные данные по профилю безопасности ГИБП у детей с ЮИА и увеитом. У одного ребенка в группе адалимумаба на первую инъекцию отмечалась местная реакция в виде гиперемии и небольшой отечности в месте введения, также и в группе

абатацепта был один ребенок с аналогичной реакцией на внутривенно-капельное введение. Последующие введения препаратов не вызывали подобных реакций. Также в обеих группах детей на ГИБП было по одному ребенку, у которых отмечались эпизоды афтозного стоматита. У пятерых детей на терапии абатацептом в течение года отмечено частые ОРВИ, на терапии адалимумабом то же самое было у троих детей. У одного ребенка на второе введение абатацепта была отмечена инфузионная реакция, введение провели совместно с введением ГК, следующие введения в течение года проходили без нежелательных явлений. Отдельно хотелось бы отметить, что у двоих детей находившихся на терапии абатацептом de-novo развился псориаз, что потребовало провести переключение на другой ГИБП. У двоих детей входивших в группу терапии адалимумабом отмечалось периодическое повышение печеночных трансаминаз, и у троих детей в группе терапии абатацептом(табл.4.6).

Таблица 4.6

Побочные эффекты на фоне терапии ГИБП у детей с ЮИА и увеитом

Нежелательные явления	адалимумаб	абатацепт
Инфузионные реакции (сосудистые реакции, цианоз, затруднение дыхания, тошнота)	-	1
Местная гиперемия в месте введения препарата	1	1
Частые ОРВИ (до 10 раз в год)	3	5
Псориатические высыпания	-	2
Рецидивирующий афтозный стоматит	1	1
Повышение активности печеночных трансаминаз	2	3
Гипергидроз	1	-

Проведенное исследование доказывает достаточную эффективность адалимумаба и абатацепта у детей с ЮИА и увеитом.

Наиболее быстрый ответ на проводимую терапию отмечался в группе адалимумаба, где уже к шестому месяцу у многих детей было отмечено значительное улучшение, по критериям АСР педи и достаточно хороший эффект отмечался по динамике увеита. У абатацепта эффективность можно было оценить только к 12 месяцу терапии. Профиль безопасности у обоих препаратов был равным. При сравнении эффективности двух препаратов достижение улучшения по АСР-70 к 12мес, более быстрое снижение лабораторной активности и достоверно большее количество ремиссии по увеитам отмечено у адалимумаба.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – хроническое заболевание детей и подростков с преимущественным поражением суставов, неизвестной этиологии, со сложным патогенезом[1-5,47,49, 50,107,109]. Одним из частых внесуставных проявлений ЮИА является увеит, который осложняет течение заболевания, и в дальнейшем может привести к развитию серьезных осложнений, вплоть до полной потери зрения[6,7,9,20,23,24,28,31,38].

Ревматоидный увеит (РУ) чаще отмечается у девочек раннего возраста с олигоартикулярным, полиартикулярным, серонегативным по РФ полиартритом. Реже при других формах ЮИА [12,15,16,31,130]. Среди наших пациентов с ЮИА, ассоциированным с увеитом также преобладали девочки, с олигоартикулярным и полиартикулярным вариантом ЮИА РФ - негативные, АНФ-положительные. Развитие увеита при системной форме отмечается крайне редко и составляет не более 1% и в отдельных случаях может вызывать дискуссию о правомерности постановки данного диагноза. В ходе нашего исследования было выявлено двое детей, у которых определялся в дебюте полный симптомокомплекс системной формы ЮИА, в дальнейшем было присоединение ревматоидного увеита, что требовало назначения генно-инженерной биологической терапии. Один ребенок с системной формой ЮИА и ревматоидным увеитом находился на терапии адалимумабом, а второй ребенок на терапии абатацептом.

Как известно, в настоящее время в клинической практике врача-ревматолога существует достаточно большое количество различных противоревматических препаратов для лечения ЮИА. «Золотым стандартом» лечения ревматоидного артрита у взрослых и ЮИА является метотрексат. По литературным данным в среднем стандартная базисная терапия метотрексатом считается эффективной у 60-80% пациентов с ЮИА [2,4,14,15,19,22,59,67].

Также с 80-х гг в ревматологической и офтальмологической практике достаточно широко использовался циклоспорин А [27,63]. По данным исследования Tarpeiner С. наибольший эффект имела комбинированная терапия циклоспорина А с метотрексатом[121]. Однако, учитывая появление генно-инженерной биологической терапии и данные о побочных явлениях , в частности нефротоксичности, в настоящее время циклоспорин А не так часто применяется.

В практике врача-офтальмолога для лечения ревматоидного увеита наряду с основной противоревматической терапией используются кортикостероидные и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), местные инстилляции и стероидные препараты локально, а также мидриатики [9,20,24,28,40,42,67]. Местная терапия глаз не всегда оказывает эффективное действие, и в 60-70% случаев у детей с тяжелым течением увеита, необходимо проведение хирургического лечения [71,72,75,76,93,113]. Не всегда весь комплекс базисной терапии в сочетании с локальной, оказывается достаточно эффективным. И у детей с ревматоидным увеитом возникают такие осложнения как глаукома, катаракта и резкое снижение зрения.

Так по нашим данным - среди 82 пациентов с ЮИА и увеитом –у 44 (53,7%) пациентов базисная противоревматическая терапия в сочетании с локальным лечением была неэффективной, у этих детей продолжала сохраняться высокая активность артрита и/или увеита, отмечались частые рецидивы, что требовало постоянной форсированной местной ГК терапии.

Среди 38 (46,3%) пациентов с ЮИА и увеитом и эффективностью базисной противоревматической и локальной терапии, было 22 девочки и 16 мальчиков. Анализ демографических данных показал, что в этой группе у 23 детей дебют заболевания начался с суставного синдрома, а у 15-ти с поражения глаз. По варианту течения ЮИА, у большей части больных отмечался олигоартикулярный - у 55,26% (21 человек) и у 44,73% (17детей) – полиартикулярный вариант. Поражение глаз было представлено, в этой

группе преимущественно односторонним поражением у 21(55,2%) ребенка, и двусторонним у 17-ти (44,7%) детей. Активный увеит в период обследования отмечался у одного ребенка (2,65%), субактивный процесс в глазах протекал у 9 детей(23,68%), а у 28 детей (73,68%) отмечался период ремиссии. Дети находились на терапии одним базисным препаратом: в 95% случаев получали метотрексат , в 5% - циклоспорин А, у них не было необходимости подключать ГК-терпию. В целом обострение ЮИА отмечалось в этой группе редко (не более 1 раза в год), контролировалось подключением НПВП и локальной терапии при обострении увеита. В этой группе не было осложнений увеита, не нуждались в оперативных вмешательствах, и пациенты не требовали назначения ГИБП. Средний возраст составлял – $7,4 \pm 2,18$ г., возраст начала заболевания $3,1 \pm 2,03$. По данным лабораторных исследований, средний уровень СОЭ в данной группе - $14,42 \pm 7,33$ мм\час, показатель СРБ - $1,08 \pm 0$ мг\дл.

Таким образом, мы видим ряд особенностей у детей, ответивших на стандартную терапию ЮИА с увеитом, в данной группе нет детей с системной формой. По характеру ревматоидного увеита, наблюдается более легкое течение, всего один ребенок был в обострении, у остальных детей поражение глаз было либо в форме вялотекущего процесса, либо отмечалась ремиссия увеита, выявлялся низкий уровень активности по лабораторным показателям (СОЭ, СРБ) и менее тяжелое течение суставного синдрома, чем у детей торпидных к стандартной базисной терапии.

В группе пациентов с резистентностью к стандартной противоревматической терапии отмечалось большая активность суставного синдрома и тяжелое, часто двухстороннее поражение глаз. Анализируя данные проводимой терапии, мы обратили внимание на то, что 7 детей получали комбинацию двух иммуносупрессивных препаратов таких как циклоспорин А и метотрексат, 4 детей находились на пероральном приеме гормональных препаратов и 17 детей, несмотря на проведение основной противоревматической терапии, все-таки нуждались в проведении пульс-

терапии глюкокортикоидами. Однако выраженного эффекта достичь не удавалось и в связи с этим, появлялась очевидная необходимость в усилении терапии в виде подключения генно-инженерных биологических препаратов.

Принимая во внимание степень гетерогенности ЮИА и увеита, перед практикующим врачом-ревматологом и врачом-офтальмологом остро встает вопрос о назначении наиболее эффективной стратегии терапии и подбор наиболее подходящего препарата для каждого конкретного пациента.

В ходе нашего исследования была проведена оценка эффективности и безопасности ГИБП (адалимумаб, абатацепт) у детей с ЮИА и увеитом.

Адалимумаб применяется в РФ с 2007года. Использование адалимумаба при ЮИА с РУ достаточно хорошо изучено в мировой литературе. Например в исследовании Simonini G. было проведено открытое сравнительное исследование двух антицитокиновых препаратов – адалимумаба и инфликсимаба в терапии рефрактерного хронического увеита, и подтверждено что на фоне терапии адалимумабом была обнаружена более высокая вероятность ремиссии увеита (Mantel-Coxchi 6.83, $p < 0,001$) [114]. А в работе автора Foeldvari I. был проведен анализ эффективности терапии адалимумаба у детей с ЮИА и увеитом, которые ранее получали различные базисные иммуносупрессивные препараты, ГК и ГИБП (инфликсимаб, этанерцепт). И вновь доказано, что по сравнению с другими препаратами адалимумаб показывает более высокую эффективность [56].

В нашем исследовании адалимумаб назначался детям с наиболее тяжелым течением ЮИА и увеитом, торпидным к базисной иммуносупрессивной терапии и локальной терапии глаз.

В то же время в литературе появились данные об эффективности абатацепта при лечении ЮИА с увеитом. Так в работе Zulian F., абатацепт был назначен группе детей (6 девочек и 1 мальчик), рефрактерных как к стандартной иммуносупрессивной терапии так и к препаратам анти-ФНО-альфа. И в ходе наблюдения за активностью увеита было выявлено, что

данный препарат может в некоторых случаях быть достаточно эффективным[132].

Анализируя данные мировых наблюдений, мы провели собственное сравнительное исследование эффективности двух генно-инженерных биологических препаратов, чтобы определить алгоритм лечения ювенильного идиопатического артрита с увеитом и определить место данных ГИБП.

В нашем исследовании группы были сопоставимы по тяжести суставного синдрома, а также по степени лабораторной активности. Однако тяжесть ревматоидного увеита в группе адалимумаба была более выражена.

В группу адалимумаба вошло 27 детей, из них 26 детей (96%) с суставным вариантом и 1(4%) ребенок с системной формой. Также трое детей до назначения адалимумаба ранее получали другие препараты ГИБП, один ребенок получал абатацепт и двое детей получали инфликсимаб, но в связи с недостаточной эффективностью терапии эти дети были переведены на адалимумаб.

Средний возраст к началу исследования составлял 7,0 лет, дебют заболевания приходился на возраст $3,5 \pm 2,07$ года, средняя длительность заболевания до назначения терапии адалимумабом составила $5,0 \pm 3,6$ лет. Активный увеит в период назначения адалимумаба был у всех 27 больных. У 24(89%) отмечалось двухстороннее поражение глаз, у 3 (11%) одностороннее.

Группа абатацепта включала 17 пациентов, из них 16 детей с суставным и 1 ребенок с системным вариантом ЮИА. Средний возраст на момент начала заболевания составил $7,1 \pm 2,16$ г, длительность заболевания до назначения генно-инженерной биологической терапии составила $4,4 \pm 2,21$. У 9 пациентов (53%) отмечалось двухстороннее поражение глаз, у 8 (47%) – одностороннее. Активный увеит в период назначения абатацепта был у всех 17 детей.

Антинуклеарный фактор в группе адалимумаба определялся у подавляющего большинства детей – у 26(96,3%) и значения были достаточно высокие (1:640- 1:1240), в группе абатацепта у 14 (82,35%).

При комплексной оценке через 6 месяцев терапии адалимумабом ACRpedi -30 был достигнут у 100,0% больных, ACRpedi -50 - у 18 больных (67%), ACRpedi-70 у 13 детей (47%). А к 12 месяцу исследования эффективность продолжала нарастать, и ACRpedi- 50 был получен у 74% пациентов и ACRpedi-70 у 59,2% детей, ACR pedi-80 у 37,5%, ACR pedi- 90 у 6,25%. ВАШ врача через 6 мес составлял $50,1 \pm 10,3$ и через 12 мес - $37 \pm 12,5$. ВАШ пациента (и /или родителей) через 6 мес $40,0 \pm 11,3$ и через 12 мес $26,0 \pm 15$. Показатели СНАQ после 6 мес были $1,73 \pm 0,83$ и через 12 мес $0,72 \pm 0,8$.

При оценке состояния глаз через 12 месяцев – в 45,1% случаев наблюдалась ремиссия увеита, 15,7% – субактивная процесс, а у 39,2 % отмечались обострения, чаще на фоне несоблюдения приема комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом.

Оценивая эффективность абатацепта у детей с ЮИА и увеитом через 6 месяцев определено, что ACRpedi -30 достигнут у 10 из 17 детей (58,82%), ACRpedi 50 у 4 (23,52%) и ACRpedi 70 у 3 (17,64%). При оценке через 12 месяцев от начала терапии ACR pedi-50 был достигнут у 13 (76,47%) детей, ACR pedi-70 – у 2 (11,76%) детей, ACR pedi-80- у 2 (11,76 %). ВАШ врача через 6 мес составлял $60,3 \pm 12,77$ и через 12 мес – $42,4 \pm 13,5$. ВАШ пациента (и /или родителей) через 6 мес $52,6 \pm 17,8$ и через 12 мес $50,0 \pm 14,0$. Показатели СНАQ после 6 мес были $1,82 \pm 0,92$ и через 12 мес $0,65 \pm 0,33$.

Ревматоидный увеит через 6 месяцев терапии в 46% глаз оставался активным и протекал с разной частотой обострений, в 32% глаз выявлено субактивное течение и в 22% отмечена ремиссия. В динамике через 12 месяцев терапии абатацептом – в 21% случаев наблюдалась ремиссия увеита, 36% – субактивность процесса, а у 43 % отмечались обострения.

По результатам исследования эффективность адалимумаба по ряду показателей у детей с ЮИА и увеитом достоверно выше чем у детей на терапии абатацептом ($p < 0,05$).

Наиболее быстрый ответ на проводимую терапию отмечался в группе адалимумаба, где уже к шестому месяцу у большинства детей была получена достоверное улучшение соответствующее по критериям ACRpedi-50 и хороший эффект отмечался со стороны ревматоидного увеита.

У абатацепта значимая эффективность отмечалась только к 12 месяцу терапии. Также необходимо отметить, что на фоне терапии ГИБП у некоторых детей были отменены базисные противоревматические препараты. Так, к 12 месяцам от инициации, в группе адалимумаба двоим детям полностью мы смогли отменить базисную болезнь-модифицирующую терапию.

У всех детей практически исчезла необходимость в проведении внутрисуставных инъекций с введением ГК, пульс-терапий с метилпреднизолоном. Одновременно удалось снизить активность медикаментозного лечения связанное с ревматоидным увеитом, в т.ч. было уменьшено количество инстилляций ГК и субконъюнктивальных и парабульбарных инъекций.

При оценке профиля безопасности и выявления побочных явлений были получены следующие данные.

У одного ребенка в группе адалимумаба на первую инъекцию отмечалась местная реакция в виде гиперемии и небольшой отечности в месте введения, также и в группе абатацепта был один ребенок с аналогичной реакцией на внутривенно-капельное введение. Последующие введения препаратов не вызывали подобных реакций. Также в обеих группах детей на ГИБП было по одному ребенку, у которых отмечались эпизоды афтозного стоматита.

У пятерых детей на терапии абатацептом в течение года отмечено частые ОРВИ, на терапии адалимумабом то же самое было у троих детей. У

одного ребенка на второе введение абатацепта была отмечена инфузионная реакция, введение провели совместно с введением ГК, следующие введения в течение года проходили без нежелательных явлений.

Отдельно хотелось бы отметить, что у двоих детей находившихся на терапии абатацептом через год лечения «de-novo» развился псориаз, что потребовало провести переключение на другой ГИБП.

У двоих детей входивших в группу терапии адалимумабом и у троих детей в группе терапии абатацептом отмечалось периодическое незначительное повышение печеночных трансаминаз, не требующее отмены терапии.

Более серьезных побочных явлений таких, как присоединение туберкулезной инфекции или развитие онкологических заболеваний в изучаемых группах не отмечено.

Преимуществом нашего исследования является то, что препараты сравнивались в условиях реальной клинической практики с единым дизайном исследования. В литературных источниках в большей степени представлены данные, полученные по данным регистра или РКИ при сравнении различных ГИБП, проведенных разными исследовательскими группами. В то время как уникальность нашего исследования состоит в том, что мы проводили не рандомизированное открытое исследование и впервые были определены показания и приоритеты использования того или иного препарата.

Основываясь на полученные результаты исследования, нами разработан алгоритм назначения ГИБП (адалимумаба, абатацепта) детям с ЮИА и увеитом. Учитывая тот факт, что в нашем исследовании назначение ГИБП проводилось в довольно поздние сроки от манифестации заболевания, можно сделать заключение, что возможно при более раннем назначении эффективность могла быть более высокой.

ВЫВОДЫ:

1. У 54% пациентов с ЮИА и увеитом выявлена неэффективность базисной противоревматической терапии в сочетании с локальным лечением глаз, что потребовало назначения ГИБП.

2. Анализ клинико-иммунологических особенностей пациентов с ЮИА и увеитом, торпидных к стандартной противоревматической терапии показал, что в данной группе пациентов более отчетливо преобладали девочки (3,3:1 в сравнении с группой эффективности базисной терапии 1,4:1), с преобладанием двухстороннего поражения глаз (75% против 44%)

3. Критерии назначения ГИБП включают следующие положения. Отсутствие положительной динамики при проведении стандартной противоревматической терапии в течение 6 мес; тяжесть суставного синдрома; частые обострения ревматоидного увеита; необходимость усиления стандартной терапии ГК и дополнительными иммуносупрессивными препаратами; осложнения ревматоидного увеита, требующие хирургического вмешательства; ухудшение качества жизни, связанное с ограничением двигательной активности и снижением зрения.

4. Использование адалимумаба у больных ЮИА и увеитом отличается быстрым наступлением ответа на проводимую терапию. Через 6 месяцев ACRpedi 70 было достигнуто у 47% пациентов. К 12 месяцу исследования эффективность продолжала нарастать, так ACRpedi 50 был у 74% пациентов, ACRpedi 70 у 59,2% детей, ACRpedi 80 у 37,5% и ACR 90 у 6,25%. При оценке состояния глаз через 12 месяцев – в 45,1% случаев наблюдалась ремиссия увеита, 15,7% – субактивность процесса, а у 39,2 % отмечались обострения, чаще на фоне несоблюдения приема комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом.

5. Терапия абатацептом показала менее выраженную эффективность у детей с ЮИА и увеитом. К 6 месяцам лечения абатацептом ACRpedi -30 достигнут у 10 из 17 детей (58,82%), ACRpedi 50 у 4 (23,52%) и ACRpedi 70 у 3 (17,64%). При оценке через 12 месяцев от начала

терапии ACR pedi-50 был достигнут у 13 (76,47%) детей, ACR pedi80- у 2 (11,76 %). В динамике через 12 месяцев терапии абатацептом – в 22% случаев наблюдалась ремиссия увеита, 36% – субактивная процесс, а у 43 % отмечались обострения.

6. При сравнении эффективности и безопасности ГИБП у детей с ЮИА и увеитом по критериям ACRpedi статистически достоверная разница выше у адалимумаба по сравнению с абатацептом ($p < 0,05$). Профиль безопасности оказался сопоставимым в группе адалимумаба и абатацепта, побочные эффекты в виде некоторого увеличения бактериально-вирусных инфекций в обеих группах, не потребовали отмены препарата. Однако в группе абатацепта отмечалась инфузионная реакция в одном случае и развитие псориаза у 2-х пациентов de-novo, приведшие к отмене препарата. Важно отметить, что за все время исследования ни у одного ребенка не было выявлено таких тяжелых осложнений, как туберкулезная инфекция или онкологические заболевания.

7. По нашим данным выявлено снижение клинико-лабораторной активности на фоне терапии ГИБП и улучшение качества жизни в виде нарастания объема движений в суставах, снижение обострений ревматоидного увеита и уменьшения количества медикаментозных препаратов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Назначение ГИБП показано пациентам с ЮИА и увеитом при констатации неэффективности предшествующей стандартной противоревматической терапии по критериям ACRpedi и на основании офтальмологического обследования, т.к. позволяет достичь достоверного улучшения у 60% детей с ЮИА и увеитом к 6-12 месяцам от начала лечения.

2. Перед назначением ГИБП пациентам необходимо проведение полного клинико-лабораторного обследования, в том числе:

- выявление и лечение хронических очагов инфекции,
- постановка реакции Манту и/или диаскин-теста,
- рентгенография грудной клетки и/или компьютерной томографии органов грудной клетки,
- консультации фтизиатра с целью решения вопроса о возможности назначения ГИБП
- консультация офтальмолога для определения степени активности ревматоидного увеита

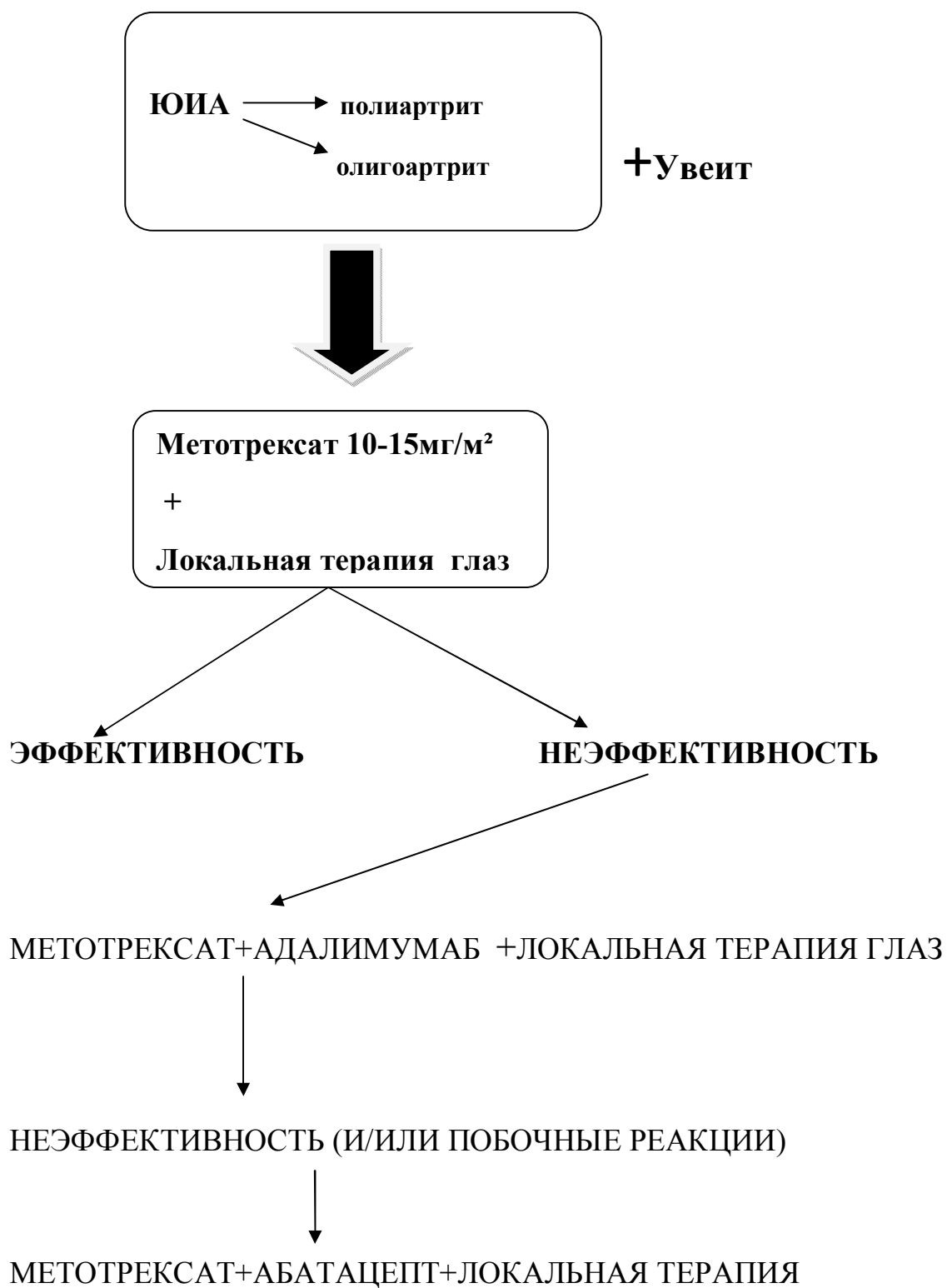
3. У детей с ЮИА и ревматоидным увеитом при неэффективности стандартной противоревматической терапии в комплексе с локальной терапией глаз, необходимо назначение ГИБП, таких как ингибитор ФНО-альфа –адалимумаб и ко-стимулятор Т-лимфоцитов – абатацепт. Препаратом выбора при назначении в более тяжелых случаях заболевания являлся адалимумаб.

4. Всем детям, находящимся на терапии ГИБП показано проведение полного клинико-лабораторного обследования в условиях стационара раз в 6 месяцев, с целью проведения профилактики, выявления и коррекции возможных нежелательных реакций.

Алгоритм лечения и контроля эффективности и безопасности ГИБП в терапии у пациентов с ЮИА и поражением глаз:

- *В качестве базисного препарата выбора использовать метотрексат из расчета 10-15 мг/м² поверхности тела совместно с локальной терапией глаз*
- *При неэффективности данной комбинации возможно назначение различных вариантов терапии с использованием комбинации препаратов – метотрексат и ГИБП (адалимумаб)*
- *Необходимо проводить также локальную терапию глаз и регулярно наблюдаться у офтальмологов*
- *При неэффективности данных режимов терапии или возникновении побочных реакций необходимо использовать комбинацию – метотрексат и ГИБП – абатацепт, также совместно с локальной терапией глаз*
- *для оценки безопасности терапии метотрексатом и ГИБП необходимо проводить:*
 - *регулярный контроль показателей клинического анализа крови (1 раз в 4 нед);*
 - *регулярный контроль показателей биохимического анализа крови и сывороточной концентрации СРБ (1 раз в 4 нед);*
 - *регулярный контроль показателей клинического анализа мочи (1 раз в 4 нед);*
 - *определение ревматоидного фактора и антинуклеарного фактора 1 раз в 6 месяцев;*
 - *определение сывороточной концентрации IgG, IgM, IgA 1 раз в 3 месяца;*
 - *рентгенограмма или КТ органов грудной клетки 1 раз в 6 мес;*
 - *проведение реакции Манту и диаскин-теста вне обострения ревматоидного увеита, в случае обострения увеита – квантифероновый тест или T-SPOT.*

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ЮИА С УВЕИТОМ



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACRpedi – «педиатрические» критерии Американской коллегии ревматологов

CHAQ – Опросник по оценке общего состояния здоровья для педиатрических пациентов (Childhood Health Assessment Questionnaire)

ILAR – International League of Associations for Rheumatology

IgG, IgM, IgA – иммуноглобулины классов G, M, A

FDA - Food and Drug Administration

HLA – антигены главного комплекса гистосовместимости

АНФ – антинуклеарный фактор

БПВП – базисные противоревматические препараты

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ВЗК– воспалительные заболевания кишечника

ГИБП – генно-инженерная биологическая терапия

ГК – глюкокортикоиды

ДИ – доверительный интервал

ИЛ – интерлейкин

КТ –компьютерная томография

МРТ- магнитно-резонансная томография

ММП- матричные металлопротеиназы

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОШ – отношение шансов

РКИ- рандомизированное клиническое исследование

РФ – ревматоидный фактор

РУ- ревматоидный увеит

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

сЮИА- системная форма ювенильного идиопатического артрита

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЮИА – увеит , ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом

ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа

ЦиА – Циклоспорин А

ЭАА- энтезит-ассоциированный артрит

ЭХО-КГ – эхокардиография

ЮИА - ювенильный идиопатический артрит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алексеева Е. И., Митенко Е. В., Валиева С. И., и др. Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом // ВСП. - 2012. - №1 - С.111-8.
2. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение // Вопросы современной педиатрии. – 2015. - №14 (1) - С.78–94
3. Алексеева Е.И., Ломакина О.Л., Валиева С.И., и др. Особенности течения и стационарного лечения детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: первые результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России // Вопросы современной педиатрии. - 2015. - №6 - С.661-73.
4. Балабанова Р.М., Кузьмина Н. Н., Эрдес Ш. Ф. Ревматические заболевания у детей и подростков Российской Федерации (2009—2010) // Научно-практическая ревматология. - 2013. -№4 (51). - С.446-50
5. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Эль-Хатиб. Принципы использования визуализирующих методов исследования в диагностике и лечении ювенильного идиопатического артрита // Современная ревматология. - 2015. - №4 - С.44-7.
6. Гайдар Е.В., Костик М.М., Дубко М.Ф., др. Эффективность адалимумаба при хроническом переднем увеите, ассоциированном с ювенильным идиопатическим артритом и резистентным к терапии метотрексатом: ретроспективное исследование серии случаев // ПФ. - 2016. - №4. - С.340-4.
7. Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Старикова А.В., и др. Эффективность терапии абатацептом у пациентки с ювенильным идиопатическим артритом и двухсторонним увеитом // ВСП.- 2016. - №3 - С.307-10.

8. Гром А.А. Системный ювенильный идиопатический артрит: механизмы развития, мишени для генноинженерной биологической терапии // Вопросы современной педиатрии. - 2012. - №3 - С.28-33.
9. Дроздова Е. А., Ядыкина Е. В. Клинические параллели течения увеита и артрита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом // Вестник СМУС74. - 2014.- №1-2 - С.41-4.
10. Дроздова Е.А., Ядыкина Е.В. Значение интерлейкина-17 в развитии увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) // Вестник ОГУ. - 2015. - №12 (187) - С.64-7.
11. Жолобова Е.С. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Роль наследственных (иммуногенетических) и средовых (инфекционных факторов) в развитии ювенильных артритов. 2005. Москва.
12. Игишева Л.Н., Притчина С.С., Быкова Ю.А. и др. Ювенильные артриты: диагностика и лечение // МиД. - 2017. - №1 - С.48-61.
13. Исаева К. Б., Алексеева Е. И., Денисова Р. В., и др. Опыт применения адалимумаба у пациентки с ранним дебютом ювенильного идиопатического артрита и увеитом // ВСП.- 2014. - №4 - С.156-61.
14. Кельцев В.А., Гребёнкина Л. И., Моисеева Е. Д. Сравнительная оценка эффективности и безопасности лечения адалимумабом в комбинации с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у детей с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом в сочетании с увеитом // ВСП. - 2014. - №6 - С.60-6.
15. Кузьмина Н. Н., Воронцов И. М., Никишина И. П., Салугина С. О. Эволюция взглядов на терминологию и классификацию ювенильных хронических артритов // Научно-практическая ревматология.- 2001. - №1 - С.41-45.
16. Макунина Ю. Ю., Юрова Е. С., Мельниченко О. А. Структура ревматических заболеваний у детей по данным клиники госпитальной педиатрии за последние 30 лет // БМИК. - 2014. - №4. - С.335

17. Малиевский В. А. Распространенность и структура ювенильных идиопатических артритов среди детей в Республике Башкортостан // Научно-практическая ревматология. 2006. №1. С.56-60
18. Малиевский В. А. Эволюция взглядов на диагностические критерии ювенильных артритов // Медицинский вестник Башкортостана. 2008. №1 С.61-66.
19. Насонов Е.Л. 50 лет применения метотрексата в ревматологии // РМЖ. - 2000. - №9. - С. 372
20. Нероев В. В., Катаргина Л. А., Денисова Е.В., др. Эффективность генно-инженерных биологических препаратов в лечении увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями у детей // Научно-практическая ревматология. - 2012. - №4 (53)- С.91-95.
21. Никишина И.П, Родионовская С. Р., и др. Применение нимесулида в педиатрической практике. // Педиатрия (Приложение Consilium Medicum). - 2006. - N 1. Т. 8. С. 71.
22. Никишина И.П., Родионовская М.Р. Метотрексат в терапии ювенильного идиопатического артрита: новые возможности повышения эффективности лечения. // Фарматека. 2008, №6. С.46-51.
23. Павхун Т.В., Шишкина И.К., Пищулина И.В., и др. Эффективность применения ингибитора ФНО- α адалимумаба у пациентки с хроническим увеитом в дебюте ювенильного идиопатического артрита // ПФ. - 2016. - №1 - С.54-8.
24. Салугина С.О., Катаргина Л.А., Старикова А.В. Ревматические заболевания и поражение глаз у детей. Научно-практическая ревматология, №1, 2004г, стр.78-82
25. Союз педиатров России. Педиатрия. Национальное руководство. Том 1. С.471.
26. Солдатова Е.Ю., Жолобова Е.С.. и др. Распространенность герпесвирусной инфекции у больных с различными формами и вариантами ювенильного артрита. Лечащий врач. –№6-2017-с.31-36

27. Федоров Е.С., Салугина С.О. Циклоспорин А в терапии ювенильных артритов. Современная ревматология, №2, 2010, стр. 29-36
28. Ядыкина Е. В., Дроздова Е. А., Ивановская Е. А. Предрасполагающие факторы риска развития увеита при ювенильном идиопатическом артрите // Медицинский вестник Башкортостана. - 2014. - №2 - С.190-3.
29. Alpigiani M.G., Salvati P., Vannati M., et al. (2011): Abatacept for severe anti TNF-alpha refractory JIA-associated uveitis: a case report// Clinical and Experimental Rheumatology. – 2011. – Vol.29 - P.410
30. Angeles-Han S., Flynn T., Lehman T. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. A case report // Journal of Rheumatology. – 2005. - Vol.35 - P.1897-8.
31. Angeles-Han S.T., McCracken C., Yeh S., et al. HLA Associations in a Cohort of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis With and Without Uveitis // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2015. – Vol.56(10) – P.6043-8.
32. Ayranci O., Tugal-Tutkun I., Kasapcopur O. Infliximab treatment for refractory childhood uveitis// 9th International Congress IOIS 2007. - abstract no: OP10-05
33. Bach J.F. Infections and autoimmune diseases// J Autoimmun – 2005. – Vol. 25(S.1) – P.74–80
34. Barthel D., Ganser G., Kuester R., et al. Inflammatory Bowel Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Biologics // The Journal of Rheumatology. – 2015. – Vol. 42 (11) - P.2160-5
35. Berkun Y., Padeh S. // Environmental factors and the geoepidemiology of juvenile idiopathic arthritis. – 2010. - Autoimmun Rev – Vol.9 – A.319–24
36. Berntson L., Andersson-Gare B., Fasth A., et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special

reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria // J Rheumatol. – 2003. – Vol. 30(10) – P.2275–82.

37. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., et al. 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 – Vol.63 – P.465–82.

38. Breda L., Marianna Del T., Sara De S. et al. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety // Eur. J. Pediatr. — 2011; 170: 157-167.

39. Biester S., Deuter C., Michels H., et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood// Br J Ophthalmol. – 2007. – Vol. 91 – P.319–24.

40. Bou R., Adan A., Borrás F., et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus// Rheumatol Int. -2015. – Vol. 35(5) – P.777–85.

41. Brewerton D.A., Caffrey M., Nicholls A., et al. Acute anterior uveitis and HL-A 27 // Lancet. – 1973. – Vol.2 – P.994–6.

42. British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology, Royal College of Ophthalmology. Guidelines for screening for Uveitis in Juvenile idiopathic arthritis. 2006.

43. Burgos-Vargas R., Vazquez-Mellado J., Pacheco-Tena C., et al. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2002 – Vol.61(10) – P.941-2.

44. Carvounis P.E., Herman D.C., Cha S., et al. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature // Graefe's Arch ClinExpOphthalmol. – 2006. – Vol.244 – P.281–90.

45. Caspi R.R. Experimental autoimmune uveoretinitis in the rat and mouse // Curr. Protoc. Immunol. Ch. – 2003. – Vol. 15, Unit 15.6.

46. Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis //Autoimmun Rev. – 2016 – Vol. 15(9) – P. 931-4

47. Clarke S.L., Sen E.S., Ramanan A.V. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis // *Pediatric Rheumatology Online Journal*. – 2016. – Vol. 14(27). doi:10.1186/s12969-016-0088-2.
48. Consolaro A., Giancane G., Schiappapietra B., et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis// *Pediatric Rheumatology*. – 2016. – Vol. 14 – P.23
49. Consolaro A., Ruperto N., Bazso A., et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis// *Arthritis Rheum.* - 2009. – Vol.61 – P.658–66.
50. Davies K., Cleary G., Foster H., et al. British Society of Paediatric and Adolescent Rheumatology BSPAR standards of care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis // *Rheumatology*. – 2010. – Vol. 49(7) – P.1406–8.
51. De Benedetti F., Brunner H.I., Ruperto N., et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis// *N Engl J Med.* - 2012. – Vol.367 – P.2385–95
52. De Jager W., Hoppenreijs E., Wulffraat N.M et al. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study// *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2007. – Vol. 66(5) – P.589-98.
53. Deschenes J., Murray P.I., Rao N.A., et al. International Uveitis Study Group International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis // *OculImmunolInflamm.* – 2008. – Vol.16(1) – P.1–2.
54. Elhai M., Deslandre C.J., Kahan A. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: two new cases. Comment on the article by Zulian et al. // *Arthritis Care & Research*. – 2011. – Vol. 63 - P. 307-8.
55. Foeldvari I., Becker I., Horneff G. Uveitis events during adalimumab, etanercept, and methotrexate therapy in juvenile idiopathic arthritis: data from the biologics in pediatric rheumatology registry// *Arthritis Care Res.* – 2015. – Vol. 67(11) – P.1529–35.

56. Foeldvari I., Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis // *The Journal of rheumatology*. – 2005. – Vol.32 – P.362-5.
57. Fujikawa S, Okuni M. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children // *ActaPaediatrJpn*. – 1997. – Vol. 39(2) – P.242–4.
58. Giancane G., Consolaro A., Lanni S., et al. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment // *Rheumatology and Therapy*. – 2016 – Vol. 3(2) - 187-207.
59. Giannini E.H., Brewer E.J., Kuzmina N., et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group // *N Engl J Med*. – 1992. – Vol.326 – P.1043–9.
60. Gonzales B., Larranaga C., Leòn O., et al. Parvovirus B19 may have a role in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. – 2007 – Vol.34 – P.1336–40
61. Gowdie P.J., Tse Sh. Juvenile Idiopathic Arthritis // *PediatrClin N Am*. – 2012. – Vol.59 – P.301–27
62. Gutiérrez-Suárez R., Burgos-Vargas R. The use of methotrexate in children with rheumatic diseases // *ClinExpRheumatol*. – 2010. – Vol.28. – P.122–7
63. Hawkins M.J., Dick A.D., Lee R.J., et al. Managing juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis// *SurvOphthalmol*. – 2016. - Vol. 61(2) – P.197-210.
64. Hayward K., Wallace C.A. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis// *Arthritis Res Ther*. – 2009. – Vol.11 – P.216.
65. Heiligenhaus A., Heinz C., Edelsten C., et al. Review for Disease of the Year: Epidemiology of Juvenile Idiopathic Arthritis and its Associated Uveitis:

The Probable Risk Factors // Ocular Immunology And Inflammation. – 2013. - Vol. 21(3) - P. 180-91

66. Heiligenhaus A., Miserocchi E., Heinz C., et al. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab)// Rheumatol (Oxford). – 2011. – Vol.50 – P.1390–4.

67. Heiligenhaus A., Niewerth M., Ganser G., et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines // Rheumatology. – 2007. – Vol.46 – P.1015–9

68. Heinz C., Schumacher C., Roesel M., et al.. Elevated intraocular pressure in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis, often detected after achieving inactivity // Br. J. Ophthalmol. – 2012. - Vol.96 – P. 140–1

69. Hermann G., Thon A., Mönkemöller K. Comorbidity of Type 1 Diabetes and Juvenile Idiopathic Arthritis // The Journal of Pediatrics. – 2015. - Vol. 166(4) - P.930–5.

70. Hinks A., Barton A., John S., et al. Association between the PTPN22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population: Further support that PTPN22 is an autoimmunity gene// Arthritis & Rheumatism – 2005. – Vol.52 - P.1694–9.

71. Hoeve M., KalininaAyuso V., Schalij-Delfos N.E., et al. The clinical course of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in childhood and puberty // British Journal of Ophthalmology - 2012. – Vol.96 – P.852-6.

72. Holland G. N. A reconsideration of anterior chamber flare and its clinical relevance for children with chronic anterior uveitis (an American Ophthalmological Society thesis) // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. – 2007. - Vol.105 – P.344–64

73. Huang J.L., Yao T.C., See L.C. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in a Chinese population: a nation-wide

prospective population-based study in Taiwan// ClinExpRheumatol. – 2004. – Vol.22 (6) – P.776–80.

74. Hull K.M., Shoham N., Jae J., et al. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations // CurrOpinRheumatol. – 2003. – Vol.15(1) – P.61-9.

75. Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop// Am J Ophthalmol. – 2005. – Vol.140(3) – P.509–16.

76. Kahn P., Weiss M., Imundo L., et al. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis // Ophthalmology. – 2006. – Vol.113 – P. 860-4.

77. Kaipiainen-Seppanen O., Savolainen A. Changes in the incidence of juvenile rheumatoid arthritis in Finland // Rheumatology (Oxford)- 2001.- Vol.40(8) - 928–32.

78. 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 // Current Eye Research. – 2010. – Vol. 35 - P.751-6

79. Kawada J., Ito Y., Torii Y., et al. Remission of juvenile idiopathic arthritis with primary Epstein-Barr virus infection // Rheumatology (Oxford) – 2013. – Vol.52 – P.956–8

80. Kessler E.A., Becker M.L. Therapeutic advancements in juvenile idiopathic arthritis // Best Practice & Research Clinical Rheumatology – 2014. – Vol.28 (2)- P.293-313

81. Kotaniemi K., Kautiainen H., Karma A., et al. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis. A prospective study // Ophthalmology. – 2001. – Vol.108 – P.2071–5.

82. Krause M.L., Crowson C.S., Michet C.J., et al. Juvenile Idiopathic Arthritis in Olmsted County, Minnesota, 1960–2013 // *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ) – 2016. – Vol. 68(1) – P.247-54.
83. Kremer J.M. Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-immunoglobulin in rheumatoid arthritis// *Rheum Dis Clin North Am.*– 2004. – Vol. 30 – P.381–91.
84. Kunjir V., Venugopalan A., Chodra A. Profile of Indian Patients with Juvenile Onset Chronic Inflammatory Joint Disease Using the ILAR Classification Criteria for JIA: A Community-based Cohort Study // *The Journal of Rheumatology.* – 2010. – Vol.37 (8) - P.1756 - 62
85. La Mattina K.C., Goldstein D.A. Adalimumab for the treatment of uveitis// *Expert Rev ClinImmunol.* – 2017. – Vol.13(3) – P.181-8.
86. Lanni S., Wood M., Ravelli A., et al. Towards a role of ultrasound in children with juvenile idiopathic arthritis // *Rheumatology (Oxford)* - 2013 – Vol. 52 (3) – P. 413-20.
87. Lehmann H.W., Plentz A., von Landenberg P., et al. Different patterns of disease manifestations of parvovirus B19-associated reactive juvenile arthritis and the induction of antiphospholipid antibodies // *ClinRheumatol.* – 2008. – Vol. 27 – P.333–8
88. Lerman M.A., Lewen M.D., Kempen J.H., et al. Uveitis reactivation in children treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors// *Am J Ophthalmol.* – 2015. – Vol.160(1) – P.193–200.
89. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group // *N Engl J Med.* – 2000. - Vol. 342(11) – P.763-9.
90. Luca N.J., Feldman B.M. Disease activity measures in paediatric rheumatic diseases// *Int J Rheumatol.* - 2013. – Vol.13 – P.1–10
91. Manners P.J., Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? // *J Rheumatol.* - 2002. – Vol.29(7) - 1520–30.
92. McKeever A., Kelly M.M. Growing up with juvenile idiopathic arthritis // *MCN Am J Matern Child Nurs.* – 2015. – Vol.40(1) – P.8-15.

93. Merida S., Palacios E., Navea A., et al. : New Immunosuppressive Therapies in Uveitis Treatment // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol.16(8) – P.18778–95.
94. Merino R., De Inocencio J., García-Consuegra J. Evaluation of ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children // *The Journal of Rheumatology.* – 2001. – Vol. 28 (12) - P.2731-6
95. Müller L.O., Avenarius D., Damasio B., et al The paediatric wrist revisited: redefining MR findings in healthy children // *Annals of the Rheumatic Diseases.* - 2011. – Vol. 70 – P.605-10.
96. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J Clin Invest.* – 2004. – Vol. 113 - P.1271–6
97. Nistala K., Babar J., Johnson K., et al. Clinical assessment and core outcome variables are poor predictors of hip arthritis diagnosed by MRI in juvenile idiopathic arthritis // *Rheumatology (Oxford)* - 2007. – Vol.46 (4) – P.699-702.
98. Pettipher E.R., Higgs G.A., Henderson B. Interleukin 1 induces leukocyte infiltration and cartilage proteoglycan degradation in the synovial joint// *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 1986. – Vol. 83(22) – P.8749-53.
99. Petty R.E., Cassidy J.T. Textbook on pediatric rheumatology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011
100. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001 (Short Survey)// *Journal of Rheumatology.* – 2004. -Vol.31 (2). – P.390-2
101. Prahalad S., Glass D.N. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis // *PediatrRheumatol Online J.* – 2008 – Vol. 6 – P.11.
102. Ramanan Athimalaipet V., F.R.C.P.C.H., F.R.C.P., Andrew D. Dick, M.B., B.S., M.D., Ashley P. Jones, Ph.D., Andrew McKay, M.Sc., Paula R. Williamson, Ph.D., Sandrine Compeyrot-Lacassagne, M.D., Ben Hardwick, M.Res., Helen Hickey, B.Sc., Dyfrig Hughes, Ph.D., Patricia Woo, F.Med.Sci.,

Diana Benton, M.A., Clive Edelsten, M.R.C.P., F.R.C.Ophth., and Michael W. Beresford, M.B., Ch.B., Ph.D., for the SYCAMORE Study Group*Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic ArthritisThe New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at AbbVie Library on April 26, 2017.-P/1637-1646.

103. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis // Lancet. -2007. – Vol. 369 – P.767–78.

104. Ravelli A., Minoia F., Davì S. Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative // Arthritis Rheumatol. – 2016. – Vol. 68(3) – P.566-76.

105. Ravelli A., Varnier G. C., Oliveira, S., et al. Antinuclear antibody–positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis // Arthritis & Rheumatism. – 2011. – Vol. 63 – P. 267–75.

106. Rigante D., Bosco A., Esposito S. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis// Clinic Rev AllergImmunol. - 2015. – Vol.49(2) – P.253-61

107. Ruperto N., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis and malignancy. Rheumatology(Oxford,England)//rheumatology.oxfordjournals.org/content/early/2013/10/31/rheumatology.ket318; 2013 Oct 31.

108. Ruperto N., Nikishina I., Pachanov E.D., et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52 – P.563–72.

109. Saurenmann R.K., Rose J.B., Tyrrell P., et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: Ethnicity as a risk factor // Arthritis & Rheumatism – 2007. – Vol.56 - P.1974–84.

110. Schmeling H., Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis // Rheumatology. – 2005. – Vol.44. – P.1008-11.

111. Schmeling H., Minden K., Foeldvari I., et al. Efficacy and safety of adalimumab as the first and second biologic agent in juvenile idiopathic arthritis: the German Biologics JIA Registry // *Arthritis Rheumatol.* – 2014 – Vol.66 – P.2580–9.
112. Scott C., Meiorin S., Filocamo G., et al. A reappraisal of intra-articular corticosteroid therapy in juvenile idiopathic arthritis // *Clin Exp Rheumatol.* - 2010. – Vol.28. – P.774–81.
113. Sen E.S., Dick A.D., Ramanan A.V. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis // *Nat Rev Rheumatol.* – 2015. – Vol.11(6) – P.338–48.
114. Simonini G, Druce K, Cimaz R et al. Current evidence of anti-tumor necrosis factor alpha treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs// *Arthritis Care Res (Hoboken)*-2014; 66(7):1073-1084, doi:10.1002/acr22214.
115. Silverman E., Mouy R., Spiegel L., et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis// *N Engl J Med.* – 2005. – Vol.352:1655–66.
116. Singh S., Bhattad S., Danda D. Genetics of juvenile idiopathic arthritis // *Int J Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 17(3) – P.233-6.
117. Singh Y.P., Singh A.K., Aggarwal A, et al. Evidence of cellular immune response to outer membrane protein of *Salmonella typhimurium* in patients with enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis// *J Rheumatol.* – 2011. - Vol.38 – P. 161-6
118. Smith J.A., Thompson D.J., Whitcup S.M., et al.: A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis & Rheumatism-Arthritis Care & Research* – 2005. – Vol.53 - P. 18-23.
119. Srivastava R., Phatak S., Yadav A., et al. HLA B27 typing in 511 children with juvenile idiopathic arthritis from India// *Rheumatol Int.*- 2016. – Vol. 36(10) – P.1407-11.

120. Tappeiner C., Mesquida M., Adan A., et al.: Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis// *The Journal of rheumatology*. – 2016. - Vol. 43(12) – P. 2183-8.
121. Tappeiner C., Heinz C., Roesel M., Heiligenhaus A. Elevated laser flare values correlate with complicated course of anterior uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis// *ActaOphthalmol.* – 2011. – Vol.89(6) – P.521–7.
122. Tappeiner C., Miserocchi E., Bodaghi B., et al. Abatacept in the Treatment of Severe, Longstanding, and Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis// *The Journal of rheumatology*. – 2015. – Vol. 42(4). – P. 706-11
123. Tarkiainen M., Tynjala P., Vahasalo P., et al. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting// *Rheumatology*. -2015. – Vol.54(7) – P.1170–6.
124. Van Rossum M.A, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group // *Arthritis Rheum.* – 1998 – Vol.41 – P.808–16.
125. Vazquez-Cobian L.B., Flynn T., Lehman T.J. Adalimumab therapy for childhood uveitis // *J Pediatr.* – 2006. - Vol. 149(4) – P.572-5.
126. Vilaiyuk S., Soponkanaporn S., Jaovisidha S., et al. A retrospective study on 158 Thai patients with juvenile idiopathic arthritis followed in a single center over a 15-year period// *Int J Rheum Dis.* – 2011. - Vol.19. - P.1342–50.
127. Villani A.P., Rouzaud M., Sevrain M.J. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis // *Am AcadDermatol.* – 2015. – Vol.73(2) – P.242-8.
128. Viswanath V., Myles A., Dayal R., et al. Levels of Serum Matrix Metalloproteinase-3 Correlate with Disease Activity in the Enthesitis-related Arthritis Category of Juvenile Idiopathic Arthritis // *The Journal of Rheumatology*. – 2011. – Vol.38 (11) – P.2482-87

129. Walscheid K., Hennig M., Heinz C., et al. Correlation between disease severity and presence of ocular autoantibodies in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2014. – Vol. 55 – P.3447–53.
130. Yokota S., Imagawa T., Mori M., et al. Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan // Ann Rheum Dis 2013. – Vol.72 – P.627–8.
131. Zannin M.E., Birolo C., Gerloni V., et al. Safety and Efficacy of Infliximab and Adalimumab for Refractory Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: 1-year Followup Data from the Italian Registry// The Journal of Rheumatology. – 2013. – Vol.40(1) – P.74-9
132. Zulian F., Balzarini M., Falcini F., et al. Abatacept for Severe Anti-Tumor Necrosis Factor alpha Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis-Related Uveitis// Arthritis Care & Research. – 2010. - Vol.62 - P. 821-5.