

Ювенильный артрит: современные рекомендации по диагностике и лечению

19-21 ноября в г. Киеве состоялся VI Национальный конгресс ревматологов Украины, организованный Ассоциацией ревматологов Украины совместно с НАМН Украины, МЗ Украины, ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. М.И. Сытенко НАМН Украины» и ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». В рамках конгресса при поддержке компании AbbVie состоялся круглый стол, посвященный одной из наиболее актуальных проблем современной ревматологии - ювенильному идиопатическому (ревматоидному) артриту (ЮИА-ЮРА).

Доктор медицинских наук, профессор Людмила Ивановна Омельченко (Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины) рассказала о современном состоянии проблемы ювенильного артрита в Украине.



Согласно современным представлениям к ювенильным хроническим артритам относятся воспалительные заболевания суставов, начавшиеся в возрасте до 16 лет, имеющие сложный этиопатогенез и иммуногенетическое происхождение, хроническое течение, неоднозначный прогноз и исход патологического процесса. Все ювенильные хронические артриты негативно влияют на качество жизни ребенка, характеризуются прогрессирующим течением с высокой вероятностью ранней инвалидизации.

По данным эпидемиологических исследований, в разных странах распространенность этого заболевания составляет от 8 до 150 случаев на 100 тыс. детского населения, в Украине — 0,36 случая ЮРА на 1000 детского населения (2010). По состоянию на 2010 г. в Украине зарегистрировано 2987 детей с ЮРА. Л.Ю. Омельченко подчеркнула, что в последние десятилетия отмечается увеличение числа больных с дебютом ЮРА в раннем детском возрасте с подострым течением заболевания, что представляет трудности для диагностики.

Информированность населения даже развитых стран относительно ювенильного артрита остается низкой. Например, в Канаде 81% опрошенных признались, что «почти ничего не знают» о ЮИА, и только 30% «что-то слышали, видели или читали» об этом. Для сравнения: о других хронических болезнях (астме, раке, диабете и др.) имеют представление 45-70% населения. Такие исследования в Украине не проводились, но, по мнению выступающей, они не лучше тех данных, которые были получены в Канаде.

В нашей стране медицинская помощь детям с ювенильным артритом регламентируется Унифицированным клиническим протоколом (приказ МЗ Украины от 22.10.2012 № 832). Для принятия терапевтических решений в нем выделены пять групп ЮИА с учетом количества пораженных суставов и клинического варианта течения, четко определены показания к противовоспалительной и базисной терапии, сформулированы показания и методы применения современных технологий лечения биологическими препаратами. В Украине для лечения ЮИА одобрены такие биологические препараты, как этанерцепт, тоцилизумаб и адалимумаб. На сегодня принята и работает государственная программа финансирования биологической терапии детей с ЮИА.

Длительное время этой проблемой занимались детские ревматологи и педиатры, однако сейчас все больше ЮИА рассматривается как междисциплинарная

проблема. В оказании помощи детям с ЮИА могут быть задействованы семейный врач, кардиолог-ревматолог, физиотерапевт, психолог, офтальмолог, стоматолог, хирург-травматолог, диетолог, школьная медсестра и другие специалисты.

В заключение профессор Л.М. Омельченко отметила, что перспективными направлениями научных исследований в области ЮИА являются профилактика расстройств сна и анемии у пациентов, определение влияния использования пищевых добавок с кальцием на минеральную плотность костей, изучение последствий влияния хронической рецидивирующей боли на детский организм, исследование роли медиатора воспаления интерлейкина-15 в патогенезе ЮИА и др.

Современные подходы к лечению ЮИА в свете данных последних клинических исследований представил **сочредитель Европейского общества детской ревматологии, главный врач отделения педиатрии и подростковой медицины клиники Asklepios (г. Санкт-Августин, Германия), профессор Герд Хорнефф.**



Основными задачами в лечении ЮИА являются купирование боли и воспаления, восстановление и сохранение двигательной функции, поддержание физиологического развития и поведения ребенка. Кроме того, следует стремиться к раннему и полному контролю активности заболевания наравне с минимизацией риска значимых побочных эффектов.

На сегодня для лечения детей с ЮИА одобрены следующие препараты (в порядке появления на рынке): соли золота, хлорохин/гидроксихлорохин, пеницилламин, метотрексат, сульфасалазин, этанерцепт, адалимумаб, абатацепт, тоцилизумаб и канакинумаб. Продолжаются контролируемые исследования лфлуномида, анакинры, инфликсимаба, голимумаба и цертолизумаба.

Создание биологических препаратов, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (TNF), открыло новую эру в лечении ЮИА. TNF-цитокин, выполняющий важные функции в формировании системного воспалительного процесса, — одна из наиболее значимых мишеней в патогенезе этого заболевания. TNF играет немаловажную роль в развитии деструктивных процессов при ревматических заболеваниях с вовлечением остеокластов, синовиальных фибробластов и хондроцитов; с гиперпродукцией этого цитокина связаны такие симптомы и клинические проявления, как боль, отек, формирование костных эрозий и сужение суставной щели. Подавление действия TNF позволяет рассчитывать на устранение указанных патологических процессов и предупреждение необратимых структурных изменений суставов, что и было подтверждено в крупных клинических исследованиях с

использованием ингибиторов TNF. Данные этих исследований стали основой для внесения ингибиторов TNF в современные международные руководства по лечению ЮИА. В настоящее время в мире широко применяют три ингибитора TNF — инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб. Из них в Украине только адалимумаб и этанерцепт одобрены для лечения ЮРА.

Эффективность и безопасность адалимумаба в лечении ЮИА оценивалась в мультицентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (D.J. Lovell и соавт., 2005). В течение первой открытой 16-недельной фазы этого исследования 171 пациент с ЮРА в возрасте 4-17 лет получали адалимумаб в дозе 24 мг на 1 м² 1 раз в 2 недели подкожно (максимальная доза — 40 мг). Перед началом этой фазы пациентов стратифицировали в зависимости от использования метотрексата. По окончании фазы 133 пациента, достигшие 30% улучшения по детским критериям Американской коллегии ревматологов (ACR Pedi 30), были рандомизированы в 32-недельную двойную слепую плацебо-контролируемую фазу на получение адалимумаба в дозе 24 мг на 1 м² подкожно 1 раз в 2 недели (максимальная доза — 40 мг) или плацебо. Пациенты, окончившие рандомизированный период, могли продолжать применение адалимумаба в открытой фазе исследования. Эффективность терапии оценивалась по критериям ACR Pedi. Первичной конечной точкой был процент пациентов, у которых во время двойной слепой фазы исследования наблюдалось обострение. Под обострением заболевания подразумевалось ухудшение как минимум трех из шести доменов ACR Pedi более чем на 30%, при этом допускалось улучшение не более чем в одном домене ACR Pedi на 30% и больше.

Результаты показали, что во время двойного слепого периода в группе больных, не получавших метотрексат исходно, обострение заболевания наблюдалось у 43% пациентов, получавших адалимумаб, и у 71% — в группе плацебо (p=0,03). В группе пациентов, исходно принимавших метотрексат, обострение ЮИА было отмечено у 37% больных, получавших адалимумаб, и у 65% — в группе плацебо (p=0,02). Среди пациентов, исходно получавших метотрексат, на 48-й неделе терапии уровни ответа по критериям ACR Pedi 30, 50 и 70 в группе адалимумаба составили 63, 63 и 63% соответственно по сравнению с 38, 38 и 27% в группе плацебо. Уровни ответа, достигнутые в течение первых 16 нед, сохранялись на протяжении последующих 2 лет терапии адалимумабом. Серьезные нежелательные явления (чаще всего тяжелые инфекции), связанные с приемом адалимумаба, были отмечены у 14 пациентов. На протяжении периода наблюдения (104 недели, 345 пациенто-лет) случаи смерти, злокачественных новообразований, оппортунистических инфекций, демиелинизирующих заболеваний, туберкулеза и люпус-синдрома не зарегистрированы.

На конгрессе ACR 2013 г. было представлено исследование эффективности и безопасности адалимумаба у пациентов с энтезитассоциированным ЮИА. Во время двойной слепой фазы длительностью 12 нед пациенты получали адалимумаб в дозе 24 мг/м² или плацебо. Затем следовала открытая фаза продолжительностью 142 нед, в течение которых участники обеих групп получали адалимумаб. Первичной конечной точкой было уменьшение количества суставов с активным воспалением. После 12 нед терапии этот показатель сократился на 11,6% в группе плацебо и на 62,2% — в группе адалимумаба (p=0,039). После того как пациентов, изначально рандомизированных на прием плацебо, перевели на терапию адалимумабом, количество воспаленных суставов у них начало уменьшаться и на 28-й неделе сравнялось с соответствующим показателем в группе детей, получавших с начала исследования активный препарат. После 52 нед лечения количество суставов с активным воспалением уменьшилось на 90% (Burgos-Vargas R. et al., 2013).

Профессор Г. Хорнефф также представил результаты собственного исследования, в котором адалимумаб изучался у больных с ювенильным анкилозирующим спондилитом. Пациентов рандомизировали для получения адалимумаба 40 мг подкожно каждые 2 нед или плацебо. «Слепой» период длился 12 нед, затем больных группы плацебо переводили на терапию адалимумабом. В результате было продемонстрировано, что по частоте достижения критерия ASAS40 адалимумаб достоверно превосходит плацебо (p=0,03). Кроме того, адалимумаб статистически значимо улучшал отдельные компоненты ASAS40 — уменьшал выраженность воспаления и боль в спине, улучшал физическую активность (индекс BASFI) и общее состояние здоровья (Horneff G., 2012).

В Германии эффективность и безопасность биологических препаратов при ЮИА оценивается в национальном реестре ViKeR; по достижении взрослого возраста пациенты переходят в реестр JuMBO. Анализ данных, накопленных в этих реестрах за последнее десятилетие, показал, что биологические препараты, в особенности ингибиторы TNF, широко применяются у пациентов с ЮИА, при этом все более популярным становится их раннее назначение (в пределах первых 2 лет после установления диагноза). Биологические препараты позволяют получить терапевтический эффект у всех категорий больных ЮИА, ремиссия может быть достигнута не менее чем у 50% пациентов. Помимо уменьшения суставного синдрома и улучшения функциональных возможностей, биологические препараты снижают или полностью устраняют потребность в применении сопутствующей терапии (в частности, глюкокортикоидов — ГК) и оказывают выраженный нормализующий эффект на рост детей. Пациентов с недостаточным ответом на первый биологический препарат можно успешно переводить на лечение другим агентом этой группы.

Важным аспектом биологической терапии является ее безопасность. Профессор Г. Хорнефф отметил, что кожные реакции в месте введения не лимитируют

Продолжение на стр. 12.

Ювенильный артрит: современные рекомендации по диагностике и лечению

Продолжение. Начало на стр. 11.

лечение и в большинстве случаев проходят самостоятельно. В клинических исследованиях с адалимумабом не зафиксировано ни одного случая тяжелых кожных реакций и ни один пациент не прекратил терапию вследствие таких реакций (при применении этанерцепта такие случаи имели место).

Г. Хорнефф также уделит внимание вопросам иммуногенности биологических препаратов и ее влиянию на эффективность терапии. Ко всем биологическим агентам синтезируются антитела, однако их структура и функции отличаются в зависимости от особенностей препарата. Различают нейтрализующие и ненейтрализующие антитела. Нейтрализующие антитела связываются с активным участком терапевтического протеина и ингибируют его функцию, в результате чего эффективность терапии снижается. Нейтрализующие антитела связываются с терапевтическим белком, не влияя на его изначальную активность по связыванию с рецепторами, но могут изменять фармакокинетику препарата и влиять на эффективность терапии.

Villaba A. и соавт. (2013) провели сравнительное исследование, в котором изучали иммуногенность инфликсимаба и адалимумаба у взрослых с ревматоидным артритом. Длительность наблюдения за больными составила 5 лет. За этот период антитела против препарата появились у 44,8% пациентов группы инфликсимаба и у 21,7% участников – группы адалимумаба. Появление антител ассоциировалось с более частым прекращением терапии и более низкой ее эффективностью. В другом исследовании было установлено, что иммуногенность адалимумаба можно значительно уменьшить при его сочетании с метотрексатом (на 64–85%) в зависимости от дозы последнего (Kriegskaert C.L. et al., 2012). По данным Lovell и соавт. (2008), у детей с ЮИА, получающих адалимумаб, появление нейтрализующих антител не приводит к увеличению частоты прекращения терапии и не ассоциируется с повышением частоты серьезных побочных эффектов.

Beukelman T. и соавт. (2012) путем анализа данных 8479 детей с ЮИА (>13 тыс. пациенто-лет наблюдения) установили, что лечение метотрексатом или ингибиторами TNF не повышает риск развития инфекций, однако последний значительно увеличивается на фоне высокодозовой ГК-терапии. Относительно потенциального риска злокачественных новообразований при лечении биологическими препаратами анализ американского и шведского реестров показал, что у пациентов с ЮИА риск онкопатологии повышен изначально, еще до назначения биологической терапии, и на фоне приема биологических препаратов он не увеличивается.

Младший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей Московского научно-исследовательского института глазных болезней им. Гельмгольца, кандидат медицинских наук Надежда Алексеевна Гвоздюк представила доклад, подготовленный совместно с заведующей отделом Александрой Викторовной Стариковой, посвященный ЮИА-ассоциированным поражениям глаз.

Выступающая отметила, что увеиты являются одними из наиболее тяжелых и инвалидизирующих осложнений ЮИА. Частота развития увеита зависит от подтипа ЮИА: при олигоартрите она

составляет 20–30%, при РФ-негативном полиартрите – 5–25%, РФ-позитивном полиартрите – до 3%, системном полиартрите – 0,6–4%, псориатическом артрите – 11%. Увеит развивается значительно чаще у детей с ранней манифестацией ЮИА (до 6 лет) и в большинстве случаев возникает одновременно с или в первые 4 года после дебюта суставного синдрома. Тем не менее в 4–27% случаев развитие увеита предшествует артриту. Максимальный риск увеита наблюдается при манифестации ЮИА в возрасте 1–2 лет (47%), при возникновении заболевания в возрасте старше 7 лет он значительно снижается (<10%).



Связь риска развития увеита с полом ребенка является неоднозначной. Некоторые авторы отмечают, что у девочек он выше, чем у мальчиков (Kanski J.J., 1989; Kotaniemi K. et al., 2003; Heiligenhaus A. et al., 2005, 2007). По данным R.K. Saugenmann и соавт., риск увеита выше только у девочек с олигоартритом. В то же время рядом исследователей не обнаружена связь частоты развития увеита с полом ребенка (Berk A.T. et al., 2001; Carvounis P.E. et al., 2006; Reininga J.K. et al., 2008; Sim K.T. et al., 2006).

Антиядерные антитела (АНА) значительно чаще выявляются у пациентов с ЮИА и увеитом (66–92%), чем без увеита (30–42%) (Салугина С.О., 2000; Berk A.T. et al., 2001). Риск развития увеита ассоциируется с наличием АНА только у девочек (Saugenmann R.K. et al., 2010). Следует отметить, что АНА не являются независимым фактором развития увеита и могут выявляться непостоянно.

Диспансерное наблюдение офтальмологом детей с ЮИА осуществляется с периодичностью от 2–3 мес (при дебюте заболевания в возрасте до 6 лет) до 6–12 мес (при дебюте в более старшем возрасте), при этом необходимо тесное взаимодействие с ревматологом.

Клинические проявления ЮИА-ассоциированных увеитов включают передний увеит (95% случаев), периферический увеит (2%) и панувеит (3%). При большинстве подтипов ЮИА дебют и обострения увеита внешне малозаметны. Однако при энтезитассоциированном артрите и псориатическом артрите с дебютом в дошкольном возрасте часто отмечается острый передний увеит с выраженными симптомами раздражения глаз (светобоязнь, слезотечение, боль, цилиарная/смешанная инъекция глазного яблока).

Тяжесть течения увеита значительно варьирует. Прогностическими факторами тяжелого течения являются дебют артрита в возрасте до 6 лет, короткий временной интервал между началом артрита и увеита, развитие увеита до или одновременно с суставным синдромом, а также тяжесть увеита в период дебюта. Связь тяжести увеита с подтипом ЮИА, выявлением и уровнями АНА не обнаружена.

У детей с ЮИА-ассоциированным увеитом необходимо проводить объективную оценку активности воспаления со стороны переднего отрезка глаза с помощью лазерной флэ-фотометрии, конфокальной микроскопии и/или спектральной оптической когерентной томографии.

В 95–98% случаев увеит имеет хроническое или рецидивирующее течение, отсутствие корреляции активности увеита и суставного синдрома наблюдается в 51–56% случаев. Важно, что клиническая картина увеита не является патогномоничной для ЮИА. В то же время при тяжелом течении воспалительного процесса развитие серьезных осложнений возможно в течение нескольких дней.

Местная противовоспалительная терапия подразумевает применение ГК в виде инстилляций, периокулярных и интравитреальных инъекций. При сочетании поражении суставов и глаз системное лечение должно назначаться и корректироваться в тесном контакте ревматологов и офтальмологов. Значительное количество пациентов в период дебюта увеита уже получают базисную терапию в связи с выраженностью суставного синдрома. Однако следует иметь в виду различную эффективность ряда базисных препаратов в отношении увеита и суставного синдрома.

При отсутствии корреляции между тяжестью и активностью суставного и глазного синдромов именно офтальмологу приходится принимать решение о назначении и выборе системного лечения.

Инстилляцией НПВП в комбинации с ГК применяются для уменьшения стероидной нагрузки, а также при выраженном болевом синдроме. Недостаточная эффективность или низкая переносимость ГК-терапии, а также необходимость использования для поддержания ремиссии увеита высоких доз ГК, опасных в плане возникновения осложнений, являются показаниями для назначения иммуносупрессивной терапии.

В настоящее время основными препаратами системного лечения ЮИА-ассоциированных увеитов остаются ГК, циклоспорин А и метотрексат. Однако их эффективность, даже при комбинированном применении, не превышает 48–71%, а назначение нередко сопровождается развитием побочных реакций.

По данным проведенных немногочисленных исследований, эффективность биологических препаратов, преимущественно ингибиторов TNF, у детей с увеитами, ассоциированными с ревматическими заболеваниями, значительно варьирует и составляет от 35 до 100%, что обусловлено различием критериев отбора больных и успеха терапии, сроков наблюдения, сопутствующего лечения, малым числом пациентов. Вместе с тем в большинстве публикаций подчеркиваются хорошие результаты, относительно небольшая частота побочных реакций и целесообразность назначения биологических препаратов при недостаточной эффективности традиционной иммуносупрессивной терапии. Наиболее эффективным в отношении увеита из применяемых в настоящее время препаратов является адалимумаб.

Целью исследования, проведенного в отделе патологии глаз у детей МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца, было проанализировать влияние включения биологических препаратов в схему комплексного лечения ревматических заболеваний на течение ассоциированного увеита. Под наблюдением находились 92 ребенка (68 девочек, 24 мальчика) в возрасте от 2 до 17 лет с увеитом, ассоциированным ревматической патологией, преимущественно с различными подтипами ЮИА. Недостаточная эффективность традиционной терапии системного процесса или ее плохая переносимость с развитием побочных эффектов обусловила показание к использованию биологических препаратов.

Биологические препараты применялись, как правило, в составе комплексной системной терапии. Наиболее часто

они сочетались с метотрексатом, его комбинацией с циклоспорином или небольшими дозами (до 5 мг преднизолона) ГК. В период активности увеита назначалась местная противовоспалительная терапия (инстилляций ГК и НПВП, при тяжелом течении – периокулярные инъекции ГК). Эффективность лечения оценивали по динамике клинических проявлений и частоте рецидивов увеита.

Как показали наблюдения, включение иммунобиологических препаратов в схему лечения 92 детей с ревматическими заболеваниями и различной тяжестью и активностью увеитов, более чем в половине случаев резистентных к стандартной иммуносупрессивной терапии, оказало положительное влияние на течение глазного процесса у 42–84,1% пациентов. Однако ремиссия увеита наступила только у 21–45,5% детей, а в 15,9–58% случаев биологические препараты не оказывали существенного действия на активность воспалительного процесса в глазу даже в составе комбинированной системной и местной терапии и при легком течении увеита.

Ремиссия увеита на фоне лечения адалимумабом отмечалась достоверно чаще, чем при использовании инфликсимаба (45,5 и 21% соответственно; $p < 0,05$) при сравнимой тяжести заболевания в обеих группах. Положительная динамика отмечена еще у 38,6% из 44 больных с активным воспалением в период начала терапии. Лечение адалимумабом обеспечивало благоприятные результаты при любой тяжести увеита.

Таким образом, несмотря на принадлежность к одной группе препаратов, терапевтический эффект инфликсимаба существенно менее выражен, чем таковой у адалимумаба, а у 4 пациентов на фоне применения инфликсимаба отмечался дебют увеита. Увеит развивался также у обоих пациентов, получавших этанерцепт. Следует отметить, что адалимумаб оказал положительное влияние на течение увеита в большинстве (9 из 11) случаев, резистентных к инфликсимабу. Вместе с тем при длительном (более 11–24 мес) применении ингибиторов TNF почти у половины пациентов отмечено снижение их эффективности с возникновением рецидивов увеита, вероятно, обусловленное развитием вторичной резистентности. Применение абатацепта оказало положительное влияние на течение увеита более чем у половины детей, однако препарат оказался малоэффективным у пациентов с увеитом, резистентным к терапии ингибиторами TNF, а у одного ребенка увеит впервые развился на фоне лечения абатацептом. При назначении ритуксимаба ремиссия наступила у 3 из 4 пациентов, в том числе у двух с недостаточной эффективностью ингибиторов TNF, однако после второго курса лечения вновь отмечены рецидивы увеита.

Таким образом, увеит – тяжелое экстраартикулярное проявление ЮИА, которое может развиваться как до, так и после дебюта суставного синдрома. Каждый ребенок с диагностированным ЮИА должен быть обследован офтальмологом с последующим наблюдением в зависимости от выявления или риска развития увеита, при этом необходимо тесное сотрудничество ревматолога и офтальмолога. В клинической практике нередко отмечается выраженное несоответствие активности и степени тяжести артрита и увеита, что затрудняет выработку адекватной тактики лечения. Избежать возникновения тяжелых осложнений и сохранить зрение большинству пациентов возможно только при раннем начале и рациональной противовоспалительной терапии.

Подготовил **Алексей Терещенко**

