

Перспективы лечения увеита при ревматических заболеваниях

А.А. Годзенко

РМАПО, Москва

Представлены современные подходы к лечению увеита при ревматических заболеваниях, теоретические предпосылки использования ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α). Данные литературы свидетельствуют о высокой эффективности анти-ФНО α -терапии в отношении купирования и предотвращения атак увеита.

Ключевые слова: увеит, фактор некроза опухоли α , инфликсимаб.

Контакты: Алла Александровна Годзенко alla1106@mail.ru

PERSPECTIVES FOR UVEITIS TREATMENT IN RHEUMATIC DISEASES

A.A. Godzenko

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

The paper describes current approaches to treating uveitis in rheumatic diseases and theoretical backgrounds for using tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors. The data available in the literature suggest that anti-TNF- α therapy is highly effective in relieving and preventing uveitis attacks.

Key words: uveitis, tumor necrosis factor- α , infliximab.

Contact: Alla Aleksandrovna Godzenko alla1106@mail.ru

Увеиты — гетерогенная группа заболеваний, общим признаком которых является воспаление увеального тракта глаза — специфической структуры, обеспечивающей кровоснабжение и иннервацию глазного яблока, циркуляцию внутриглазной жидкости, движения зрачка. Увеит и его осложнения в 30% случаев приводят к существенному снижению остроты зрения и инвалидизации, в том числе у лиц молодого возраста, поэтому своевременное активное лечение этого заболевания имеет важное социальное значение [1].

В качестве этиологических факторов увеита могут выступать инфекционные, вирусные агенты, травматические и токсико-аллергические факторы, опухоли. Для ревматолога наибольший интерес представляют увеиты при системных заболеваниях: серонегативных спондилоартритах (ССА), ювенильном хроническом артрите (ЮХА), болезни Бехчета (ББ), которые составляют до 40% всех увеитов [1].

За последние десятилетия существенно изменились представления о природе и терапевтических подходах к воспалительным заболеваниям глаз, в том числе увеитам. С тех пор как в 1964 г. D.M. Gordon впервые применил глюкокортикоиды (ГК) для лечения воспаления глаз, они широко используются как в виде инстилляций и местных инъекций, так и в качестве системной терапии и составляют основу лечения неинфекционных увеитов. С 1970-х годов для лечения рецидивирующих, угрожающих зрению двусторонних увеитов с поражением задних отделов глаза используются цитостатические иммунодепрессанты. Лечение этими препаратами, в том числе в сочетании с ГК, позволяет добиться противовоспалительного эффекта, сохранить структуры глаза, улучшить зрительную функцию. Тем не менее лечение увеитов остается трудной задачей, что обусловлено гетерогенностью этой группы заболеваний, отсутствием ясных терапевтических руководств и стандартов, недостаточно-

стью рандомизированных контролируемых клинических испытаний, посвященных их лечению.

Объем лечебных мероприятий при увеите определяется локализацией воспаления (передний, задний или панuveит), выраженностью воспалительной реакции в структурах глаза (см. схему). Основным методом лечения острого переднего увеита, типичного для анкилозирующего спондилита (АС) и других ССА, — местное применение глюкокортикоидных капель и инъекций в сочетании с циклоплегическими агентами. При использовании этих препаратов в начале заболевания воспаление во многих случаях удается полностью купировать. При рецидивирующем течении увеита положительный эффект оказывает сульфасалазин. Как показали S. Munoz-Fernandez и соавт. [2], длительный прием сульфасалазина достоверно уменьшает количество обострений увеита у пациентов с АС. Исключение составляют дети с ЮХА-ассоциированным увеитом, у которых применение локальных ГК может привести к необратимым изменениям вследствие вторичной катаракты и повышения внутриглазного давления, что делает оправданным системное назначение метотрексата или циклоспорина А (ЦсА) [3].

При заднем увеите (хориоретините, нейроувеите) и панuveите назначение капель с ГК неэффективно. При одностороннем воспалении иногда оказывается достаточно пара- или ретробульбарных инъекций ГК. Они позволяют создать относительно высокую концентрацию препарата в патологическом очаге и избежать системных нежелательных явлений. При двустороннем угрожающем зрению поражении задних отделов глаза показана системная глюкокортикоидная и иммуносупрессивная терапия, перед назначением которой необходимо исключить инфекцию и злокачественное новообразование, имитирующее увеит. Принципы лечения увеитов этого типа сходны с таковыми системных ревматических заболеваний: назнача-

ют преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела в день в течение 1 мес с последующим снижением дозы. С 80-х годов XX в. в офтальмологии используется пульс-терапия для лечения задних, периферических и генерализованных увеитов: 3-кратное внутривенное капельное введение 500–1000 мг метилпреднизолона с последующим переходом на поддерживающий прием ГК [4]. В комбинации с ГК назначают цитостатические иммунодепрессанты: метотрексат, азатиоприн, хлорбутин. Особенно широко и успешно при лечении увеитов применяется ЦсА в дозе 3–5 мг/кг массы тела. Этот препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении тяжелых задних и панuveитов, рецидивирующих периферических неинфекционных увеитов [5].

В настоящее время в терапии увеитов с успехом применяют различные биологические агенты, в первую очередь препараты, действующие на фактор некроза опухоли α (ФНО α). Моноклональные антитела к ФНО α — инфликсимаб, адалимумаб — оказались высокоэффективными в лечении ряда ревматических заболеваний, ассоциированных с увеитом, в том числе АС, ЮХА, болезни Крона (БК). Лабораторные данные, полученные на моделях увеита у животных, также демонстрируют ключевую роль ФНО α в патогенезе увеита при этих заболеваниях: ФНО α был выявлен в ранней фазе эндотоксин-индуцированного увеита у крыс; этот цитокин, как было показано, участвует в патогенезе экспериментального аутоиммунного увеита у мышей и крыс [6]. ФНО α может индуцировать экспрессию хемокинов, молекул адгезии и других цитокинов, направленных на продолжение воспаления. Установлено также, что ингибирование активности ФНО α способствует супрессии активации макрофагов и предупреждению тканевой деструкции. У пациентов с увеитом повышен уровень ФНО α в сыворотке крови и внутриглазной жидкости [6]. Учитывая значение этого цитокина в развитии увеита, уместно предположить, что блокирование активности ФНО α может оказаться эффективным при терапии увеита, что нашло свое подтверждение в клинической практике. В последние годы накапливается все больше данных об анти-ФНО α -терапии увеита у человека.

Родоначалником среди ингибиторов ФНО α является инфликсимаб (ремикейд). Препарат представляет собой химерное моноклональное антитело к ФНО α , на 75% состоящее из человеческого белка и на 25% — из мышинового. Инфликсимаб с высокой специфичностью блокирует как циркулирующий, так и фиксированный на клеточных мембранах ФНО α .

Впервые инфликсимаб применен для лечения увеита при ББ, о чем сообщали греческие и японские авторы [7, 8].

Увеит — серьезное проявление ББ, частота его у таких больных составляет от 47 до 64% [9]. В настоящее время принято выделять три типа глазного воспаления при ББ: передний увеит, поражение глазного дна и панuveит, при котором поражаются два и более отделов глаза. Поражение глаз чаще двустороннее, обострение длится не менее 2–3 мес. В промежутке между обострениями воспалительный процесс полностью не купируется [9]. Передний увеит при ББ часто сопровождается образованием гипопиона — осадка на дне передней камеры глаза с горизонтальным уровнем. Поражение задних отделов глаза при ББ проявляется периваскулитом сетчатки с вовлечением в воспалительный процесс вен (перифлебит) или артерий (периартериит), наряду с сосудами сетчатки поражаются стекловидное тело (витрит), зри-

тельный нерв (нейроретинит). Увеит при ББ осложняется внутриглазной гипертензией и глаукомой (у 11% больных), катарактой, окклюзией и склерозированием сосудов сетчатки, отеком и атрофией зрительного нерва (у 23%) [9]. В связи с этим раннее адекватное лечение глазной патологии при ББ приобретает особую важность в связи с высоким риском развития увеита при ББ у молодых трудоспособных мужчин.

После однократной инфузии инфликсимаба у пациентов с ББ и панuveитом отмечалось быстрое уменьшение признаков воспаления в течение первых 24 ч в виде уменьшения количества клеток в стекловидном теле и передней камере глаза, повышения остроты зрения [7, 8]. В последующие годы подтвердилась высокая эффективность инфликсимаба в отношении глазных проявлений ББ: он применялся для лечения пациентов как с передним, так и с панuveитом; при резистентном к традиционной терапии увеите. Использовалась доза инфликсимаба 5 мг/кг, длительность лечения составляла от 6 нед до 1 года [10, 11]. Во всех наблюдениях отмечались быстрое повышение остроты зрения, уменьшение частоты обострений увеита, удавалось снизить дозу ГК или полностью их отменить. В одном из исследований сравнивали две дозы инфликсимаба: 10 и 5 мг/кг, при этом существенных различий в эффективности и переносимости препарата не выявлено [10]. В настоящее время увеит при ББ можно считать одним из основных показаний для лечения инфликсимабом. Быстрый терапевтический эффект особенно важен для предотвращения глазных осложнений при этом заболевании, характеризующемся рецидивирующими атаками острого воспаления.

В России инфликсимаб для лечения увеита при ББ впервые был применен З.С. Алекберовой и соавт. в 2005 г. у 2 больных, у которых рецидивирующий афтозный стоматит сочетался с генерализованным увеитом, резистентным к комбинированной терапии (ГК, циклофосфаном, ЦсА) [12]. Пациентам было проведено 3 инфузии инфликсимаба из расчета от 4 до 5 мг/кг массы тела: после первой инфузии препарат вводили на 2-й и 6-й неделях. Наряду со стандартным обследованием у больных исключали вирусные и бактериальные инфекции. В процессе лечения для оценки динамики глазных изменений больные наблюдались у окулиста. На фоне комплексной терапии с применением инфликсимаба было отмечено купирование увеита, что сопровождалось повышением остроты зрения. Кроме того, у пациентов была снижена доза ЦсА и исчезла потребность в дополнительных интраокулярных введениях ГК. У обоих пациентов отсутствовали рецидивы увеита спустя 4 мес после лечения инфликсимабом.

Среди увеитов, связанных с ревматическими заболеваниями, наиболее распространенной формой является НЛА-В-27-ассоциированный увеит при ССА. Классические представления об увеите при АС характеризуют его как односторонний острый передний увеит, длящийся обычно не более 3 мес и редко дающий серьезные осложнения. Тем не менее наши наблюдения позволяют прийти к выводу, что у части больных АС рецидивирующий увеит является доминирующим клиническим проявлением, определяющим тяжесть состояния. Эти пациенты подвержены частым атакам увеита — до 5–6 раз в год. Обострения могут носить затяжной характер и плохо поддаваться локальной противовоспалительной терапии. В результате частых продолжительных атак увеита могут развиваться такие осложнения, как катаракта, глаукома, фиброзные изменения в стекловидном те-

ле. Интенсивное воспаление в переднем сегменте глаза нередко сопровождается образованием синехий (сращений) между радужкой и передней капсулой хрусталика (задние синехии) или радужкой и роговицей (передние синехии), затрудняющих отток глазной жидкости.

Пациенты с АС с частыми затяжными обострениями увеита нуждаются в активной противовоспалительной терапии, которая позволит быстро купировать воспаление и предотвратить рецидивы увеита.

Одной из первых работ, посвященных оценке влияния анти-ФНО α -терапии на предотвращение рецидивов увеита у пациентов с АС, было исследование J. Вгаun и соавт. [13]. Данные о лечении и последующем наблюдении за пациентами с рецидивирующим острым передним увеитом при АС с применением инфликсимаба и этанерцепта были оценены по результатам четырех плацебоконтролируемых и трех открытых испытаний. 297 больных получали этанерцепт, 90 — инфликсимаб, 190 — плацебо. Оказалось, что частота обострений увеита в группе больных, получавших антицитокиновые препараты, достоверно ниже — 6,8 эпизода на 100 пациентов/лет по сравнению с группой плацебо — 15,6 эпизода на 100 пациентов/лет ($p=0,01$). Обострения увеита реже регистрировали у пациентов, получавших инфликсимаб, чем этанерцепт (3,4 на 100 пациентов/лет и 7,9 на 100 пациентов/лет соответственно), хотя это различие было недостоверным. Авторы сделали вывод, что антицитокиновая терапия позволяет существенно снизить частоту обострений переднего увеита при АС, причем инфликсимаб превосходил в этом отношении этанерцепт.

Сходные данные получены S. Guignard и соавт. [14], которые провели ретроспективный анализ эффективности анти-ФНО α -терапии у пациентов с ССА. Из 46 человек, включенных в исследование, 13 получали лечение этанерцептом, 25 — инфликсимабом, 8 — адалимумабом. Средняя продолжительность анти-ФНО α -терапии составила 1,2 года. Количество обострений увеита на 100 пациентов-лет для всех видов терапии — 51,8 до лечения и 21,4 во время лечения; для этанерцепта — 54,6 и 58,5, для инфликсимаба — 47,4 и 9,0 и для адалимумаба — 60,5 и 0 соответственно. Результаты данного исследования показали превосходство антител к ФНО α над рекомбинантным растворимым рецептором в отношении снижения частоты обострений увеита.

Для купирования острого переднего увеита оказалось достаточно назначения инфликсимаба в качестве единственного противовоспалительного средства [15]. Препарат использовали в дозе 10 мг/кг у 8 пациентов с B27-ассоциированным острым передним увеитом. Критериями эффективности лечения служили количество воспалительных клеток и преципитатов в передней камере глаза, а также уровень СРБ в крови до и после лечения. После одной инфузии у всех 8 пациентов наступил быстрый регресс всех симптомов увеита, включая уменьшение количества клеток в передней камере глаза. В течение 17 мес увеит не рецидивировал.

Особое место занимает увеит при ЮХА. Известно, что увеит при олигоартикулярной форме ЮХА характеризуется преимущественно билатеральным поражением передних отделов глаз. В половине случаев увеит при ЮХА протекает асимптомно и предшествует началу артрита. В связи с поздней диагностикой и лечением он часто осложняется катарактой, глаукомой, лентовидной кератопатией, что может привести к существенному снижению зрения уже в детском

возрасте. Это диктует поиск максимально эффективной стратегии лечения увеита при ЮХА.

К настоящему времени накоплен определенный опыт антицитокиновой терапии увеитов у детей. В большинстве случаев ремикейд включали в схему комплексного лечения увеитов, ассоциированных с хроническими заболеваниями суставов у детей [16, 17].

В исследовании J.C. Richards и соавт. [16] инфликсимаб назначали 6 пациентам с ЮХА-ассоциированным увеитом, недостаточно контролировавшимся традиционной противовоспалительной терапией. Больные продолжали получать иммунодепрессанты в низких дозах в течение всего курса лечения инфликсимабом, который длился 14 мес. У всех 6 пациентов назначение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг ассоциировалось с существенным улучшением состояния: уменьшилось глазное воспаление и внутриглазное давление. Удалось снизить дозу системных ГК, иммунодепрессантов и препаратов для лечения глаукомы или полностью отменить их, а 2 детям — провести хирургическое лечение глаз без существенного обострения воспалительного процесса. Ни у одного из пациентов не развилось значимых осложнений на фоне лечения инфликсимабом. Данные этого исследования демонстрируют высокую эффективность и хорошую переносимость инфликсимаба при ЮХА-ассоциированном увеите.

Более высокие дозы инфликсимаба (10–20 мг/кг) назначали детям с хроническим рецидивирующим увеитом. Авторы ретроспективно оценили 17 пациентов, получивших такое лечение. У всех больных наблюдалось «драматическое» излечение с полным регрессом симптомов воспаления: у 13 пациентов — после 2-й инфузии; у 4 — после 4–7 инфузий. Дополнительная иммуносупрессивная и локальная терапия ГК была прекращена после достижения ремиссии.

Инфликсимаб оказался высоко эффективен для лечения не только переднего, но и заднего увеита, рефрактерного к обычному лечению ГК и по крайней мере одним из иммунодепрессантов [19]. Открытое клиническое исследование, проведенное испанскими авторами, включало 7 пациентов (12 пораженных глаз), из которых у 5 была ББ, у 1 — сакроидоз и у 1 — идиопатический мультифокальный ретинохориоидит. Всем больным было проведено 3 инфузии инфликсимаба в дозе 5 мг/кг. Критериями эффективности лечения считались улучшение зрения, рассасывание ретинальных экссудатов и геморрагий, уменьшение макулярного отека и витрита. В дальнейшем пациентов наблюдали в течение 36 мес. У 6 из 7 пациентов значительное улучшение отмечено уже после 1-й инфузии. У 1 пациента с идиопатическим мультифокальным хориоидитом эффекта не было. После окончания наблюдения рецидивирования симптомов воспаления не отмечалось ни в одном из исследуемых глаз. Что касается зрительной функции, то она улучшилась в 3 глазах, в остальных осталась на том же уровне, что и непосредственно после лечения. Клинически значимых нежелательных эффектов лечения не отмечено. Авторы подчеркивают особую эффективность инфликсимаба при заднем увеите с преобладающим ретинальным васкулитом и витритом.

В одном из исследований оценивали эффективность сравнительно небольшой дозы инфликсимаба — 3 мг/кг [20]. Препарат назначали в качестве дополнительного средства 13 пациентам, среди которых были больные с ББ, идиопатическим задним увеитом, саркоидозом и которые имели тяжелое поражение глаз, резистентное к стандартному лечению. Все

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

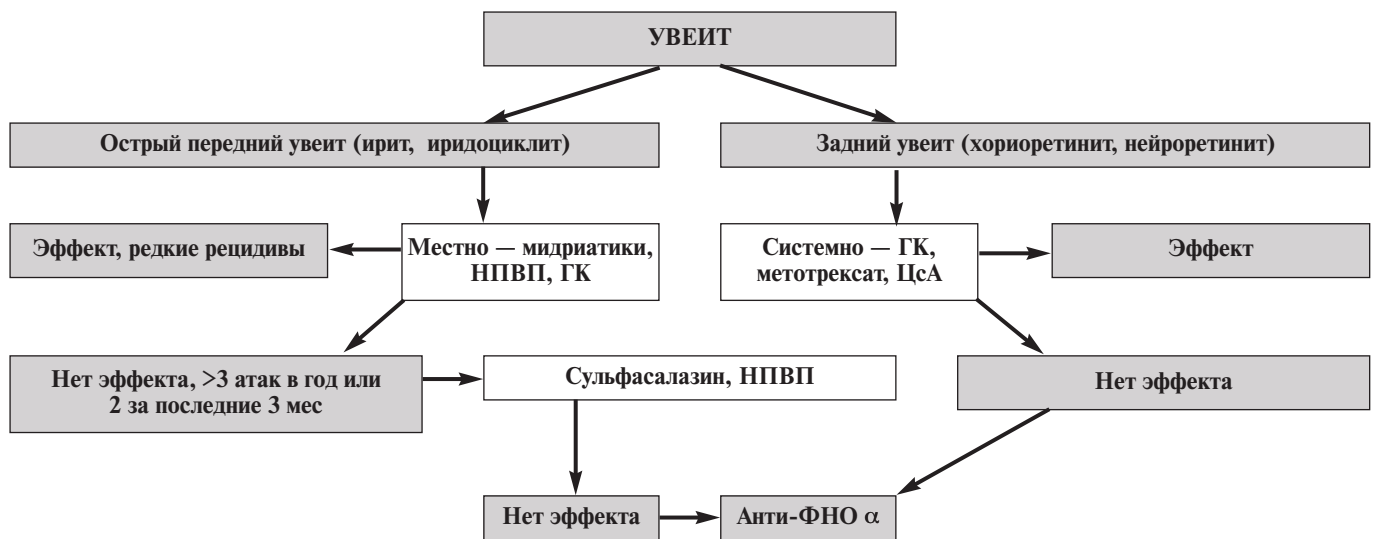


Схема лечения увеита

пациенты получали какой-либо иммуносупрессивный препарат, а также топические или системные ГК и продолжали эту терапию в период всего исследования. В зависимости от клинической ситуации назначали от 1 до 12 инфузий инфликсимаба. В случае рецидива воспаления лечение возобновляли; соответственно, интервалы между инфузиями были различными у всех пациентов. Результат лечения оценивали по двум параметрам: воздействие на воспалительный процесс и зрительную функцию. У всех обследованных, особенно у больных с ББ, клиническое улучшение отмечено после 1-й инфузии. Полная ремиссия наступила у них после 1—3 инфузий, большинство пациентов продолжали получать иммуносупрессивную терапию в поддерживающих дозах. Что касается зрительной активности, то субъективные признаки улучшения зрения отмечались у большинства пациентов через несколько дней после начала лечения. К концу наблюдения у 3 из 6 пациентов с ББ констатировано существенное улучшение зрения. Большинство же пациентов имели необратимые повреждения структур глаза, поэтому стабильное зрение в пораженных глазах также свидетельствует об эффективности лечения. У пациентов с саркоидозом и идиопатическим задним увеитом зрение к концу наблюдения также оставалось стабильным. Для достижения ремиссии им потребовалось от 1 до 4 инфузий. У одного из пациентов развилось обострение увеита через 2 мес после первых 3 инфузий; после 2 дополнительных введений улучшения не наступило. Большинство пациентов хорошо переносили лечение, оно было прервано только в 2 случаях из-за появления сыпи.

Таким образом, данные литературы демонстрируют высокую эффективность анти-ФНО α -терапии увеита при ревматических заболеваниях. Вместе с тем имеются и другие, достаточно интригующие сообщения о случаях парадоксального развития увеита у больных ССА на фоне антицитокиновой терапии. Речь идет как об обострении, так и о развитии увеита *de novo* в прежде интактных глазах [21, 22]. При этом в большинстве случаев другие проявления спондилоартрита успешно контролировались анти-ФНО α -терапией. Случаи обострения увеита описаны на фоне лечения этанерцептом и инфликсимабом: чаще у больных АС, реже — ЮХА и у отдельных больных псориатическим артритом (ПсА) [21, 23, 24]. В большинстве наблюдений прослеживалась четкая хро-

нологическая связь между введением препарата и развитием увеита. После купирования увеита повторное назначение препарата вновь приводило к обострению воспаления глаза. Замечено, что клинические проявления увеита, манифестировавшего у больных АС на фоне анти-ФНО α -терапии, отличались от увеита, типичного для АС, большей тяжестью и торпидностью, в ряде случаев двусторонним поражением. Более того, заголовки некоторых цитируемых в Medline статей («Являются ли ингибиторы ФНО α причиной увеита?», «Анти-ФНО-препараты подавляют или индуцируют увеит?») [25, 26] наводят на ряд вопросов: превышает ли польза анти-ФНО α -терапии увеита потенциальный риск обострения? Какие из анти-ФНО α -препаратов более успешны в лечении увеита? Чем можно объяснить неожиданное развитие увеита на фоне мощного противовоспалительного лечения, и существуют ли предикторы негативного ответа со стороны глаз на лечение анти-ФНО α -препаратами?

Попытки ответить на некоторые из этих вопросов были предприняты в ряде исследований, обобщающих случаи развития увеита на фоне лечения различными анти-ФНО α -препаратами [24—26]. Так, L. Lim и соавт., используя независимые базы данных регистрации нежелательных явлений с 1998 по 2006 г., подсчитали все эпизоды увеита, развившегося при лечении этанерцептом, инфликсимабом и адалимумабом. Оказалось, что с терапией этанерцептом было ассоциировано 43 случая увеита, инфликсимабом — 14, адалимумабом — 2. Исследование T. Cobo-Ibanez и соавт. включало пациентов с ССА, имевших в анамнезе острый передний увеит и получавших анти-ФНО α -препараты. Из 19 пациентов (15 — с АС, 2 — с недифференцированным ССА и 2 — с ПсА) 10 получали этанерцепт и 9 — инфликсимаб. Частота случаев увеита в группе инфликсимаба составила 61,73 и 2,64 на 100 пациентов/лет соответственно до и после начала лечения, в группе этанерцепта — 34,29 и 60 пациентов/лет ($p=0,041$). Похожие данные получены и в других работах [27, 28].

J. Braun и соавт. [29] изучали частоту обострений переднего увеита у больных АС, получавших терапию ингибиторами ФНО α в четырех плацебоконтролируемых клинических исследованиях (в 2 из них изучался инфликсимаб, а в 2 — этанерцепт) и трех открытых исследованиях. Течение переднего увеита можно было оценить у 397 пациентов. 297 из них

получали этанерцепт, 90 — инфликсимаб, 190 — плацебо. Частота обострений увеита в группе плацебо составила 15,6 на 100 пациентов-лет (95% ДИ 7,8—27,9), а при лечении ингибиторами ФНО α — 6,8 на 100 пациентов-лет ($p < 0,01$). При лечении инфликсимабом обострения заболевания развивались реже, чем при применении этанерцепта (3,4 и 7,9 на 100 пациентов-лет соответственно), хотя различия были недостоверны. Таким образом, в этом исследовании лечение ингибиторами ФНО α сопровождалось значительным снижением числа обострений переднего увеита. Достигнутый эффект был более выраженным в группе инфликсимаба.

М. Rudwaleit и соавт. [30] проанализировали офтальмологические диагнозы у 1250 пациентов с активным АС, принимавших участие в открытом неконтролируемом клиническом исследовании адалимумаба. Исследователи сравнивали частоту обострений переднего увеита в течение 1 года до лечения адалимумабом, а также во время терапии. В целом лечение адалимумабом привело к снижению частоты обострений переднего увеита на 51%. При этом обострения увеита на фоне применения адалимумаба были легкими. Исходная частота обострений увеита в этом исследовании соответствовала таковой в метаанализе J. Braun и соавт. [29] — 15 и 15,6 на 100 пациентов/лет. В результате лечения адалимумабом она снизилась до 7,4 на 100 пациентов/лет. Этот показатель был сходен с аналогичным показателем при лечении этанерцептом (7,9 на 100 пациентов/лет), но был выше, чем при применении инфликсимаба (3,4 на 100 пациентов/лет).

Эти данные позволяют прийти к выводу, что в большинстве случаев обострения увеита ассоциированы с терапией этанерцептом. В отношении предотвращения повторных атак рецидивирующего увеита также более эффективными оказывались инфликсимаб и адалимумаб, причем инфликсимаб имел некоторые преимущества перед адалимумабом по эффективности [29, 30]. Причина таких различий в эффекте анти-ФНО α -препаратов остается неясной, и пока высказываются лишь гипотезы, объясняющие этот феномен. Известно, что этанерцепт в отличие от инфликсимаба оказывает дополнительный ингибирующий эффект в отношении ФНО α (лимфотоксин α). Однако на моделях животных было показано, что ФНО α также ассоциирован с развитием увеита. Поэтому логично ожидать, что этанерцепт должен даже в большей степени, чем инфликсимаб, препятствовать развитию увеита. Аналогичные различия в эффективности инфликсимаба и этанерцепта существуют также и при других заболеваниях, например при болезни Крона. Возможно, ключом к пониманию биологических эффектов этих препаратов являются отличия в их структуре и механизмах действия. Этанерцепт, являясь растворимым рецептором к ФНО α , стимулирует Т-клеточный цитокиновый ответ, в то время как инфликсимаб его подавляет. В основе другой теории лежит различное влияние инфликсимаба и этанерцепта на апоптоз. Этанерцепт не активирует апоптоз, что имеет значение при заболеваниях, в патогенезе которых предположительно играет роль дефект апоптоза. В отличие от антител к ФНО α этанерцепт не уничтожает клетки, экспрессирующие цитокин на своей поверхности. В случае с увеитом пролонгируется период полувыведения ФНО α из тканей глаза и повышается вероятность воспаления [25].

Таким образом, антитела к ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб) более эффективны, чем растворимые рецепторы, в отношении снижения частоты увеита у больных ССА и, по-видимому, реже ассоциированы с развитием увеита *de*

novo. Тем не менее при сравнении с плацебо частота атак увеита у больных АС при лечении этанерцептом оказалась достоверно ниже (19,3 и 8,6 на 100 пациентов/лет соответственно, $p = 0,03$) [31]. По мнению L. Lim [25], при развитии обострений увеита на фоне анти-ФНО α -терапии целесообразна замена на другой препарат.

Несомненно, анти-ФНО α -терапия открывает новые возможности и перспективы в лечении рефрактерных форм увеитов. Однако механизмы действия этих препаратов на глаз, вероятно, уникальны, отличны от их действия на суставы и требуют дальнейшего изучения.

В заключение приводим клинический пример, иллюстрирующий эффект анти-ФНО α -терапии у пациентки с АС и рецидивирующим увеитом.

Больная А., 1958 года рождения, наблюдается в НИИР РАМН с 2007 г. с диагнозом: «Анкилозирующий спондилит, HLA-B-27-позитивный, с поражением позвоночника (воспалительная боль, ограничение подвижности, множественные синдесмофиты), тазобедренных суставов, двусторонний сакроилиит III стадии с системными проявлениями (рецидивирующий увеит обоих глаз с частыми обострениями), активность высокая».

Из анамнеза известно, что пациентка больна с 32 лет. Заболевание дебютировало после травмы спины с боли в поясничном и грудном отделах позвоночника. В последующие 5 лет присоединились боль в шейном отделе позвоночника, тазобедренных суставах, ограничение подвижности всех отделов позвоночника. В 2006 г. — первая атака иридоциклита правого глаза, которая продолжалась в течение месяца и была полностью купирована местным применением капель и инъекций ГК. С 2008 г. — атаки увеита 5—6 раз в год, с поочередным поражением глаз. Увеит рецидивировал, несмотря на постоянный прием индометацина 150 мг/сут и сульфасалазина в дозе 2 г/сут.

При обследовании в НИИР РАМН в августе 2010 г.: усилен грудной кифоз, сглажен шейный и поясничный лордоз. Ограничение ротации в шейном отделе позвоночника до 60°. Расстояние подбородок—грудина — 4 см, козлос—стена — 13 см, экскурсия грудной клетки — 2 см, симптом Отта — 1 см, Шобера — 4 см, боковое сгибание позвоночника — 10 см. Индекс BASDAI — 4,8 см. В анализах крови выявлялось ускорение СОЭ до 24 мм/ч, СРБ 26 мг/л, HLA-B27 положительный.

На рентгенограммах таза определялся двусторонний сакроилиит III стадии, на рентгенограммах позвоночника — остеопороз, множественные синдесмофиты в поясничном и грудном отделах позвоночника.

Окулистом диагностированы остаточные явления обострения увеита правого глаза в виде старых роговичных преципитатов, помутнение задней капсулы хрусталика.

В связи с частыми атаками увеита с вовлечением обоих глаз, недостаточным эффектом терапии сульфасалазином и НПВП было начато лечение инфликсимабом в дозе 3 мг/кг по стандартной схеме.

При обследовании через полгода: произведено 4 инфузии инфликсимаба в дозе 200 мг. Обострений увеита не было. Боль в позвоночнике значительно уменьшилась. Индекс BASDAI — 3,4 см. Лабораторные показатели без отклонений от нормы. Пациентка продолжает принимать сульфасалазин в прежней дозе и мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут.

Таким образом, у больной АС на фоне лечения инфликсимабом в дозе 3 мг/кг в дополнение к стандартному лечению удалось предотвратить рецидивы увеита, уменьшить воспалительную активность и снизить дозу НПВП.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Smith J.R., Rosenbaum J.T. Management of uveitis: a rheumatologic perspective. *Arthr Rheum* 2002;46(2):309—18.
2. Munoz-Fernandez S., Hidalgo V., Fernandez-Melon J. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol* 2003;30(6):1277—9.
3. Салугина С.О., Катаргина Л.А., Старикова А.В. Ревматические заболевания и поражение глаз у детей. *Науч-практич ревматол* 2004;1:78—81.
4. Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э. Увеиты (клиника, лечение). М.: 4-й филиал Воениздата, 2003;286 с.
5. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. Тверь: Триада, 2004;100 с.
6. Martin T., Smith J., Rosenbaum J. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14(4):337—41.
7. Sfikakis P, Theodossiadis P., Katasiari C. Effect of infliximab in sight-threatening panuveitis in Behcet diseases. *Lancet* 2001;358(9278):295—6.
8. Okada A.A. Cytokine therapy in eye disease. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1514—6.
9. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета. М., 2007;90 с.
10. Ohno S., Nakamura S., Hori S. Efficacy, safety and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet disease with refractory uveoretinitis. *J Rheum* 2004;31(7):1362—8.
11. Wechsler B., Sable-Fourtassou R., Bodaghi B. Infliximab in refractory uveitis due to Behcet diseases. *J Clin Exp Rheum* 2004;(Suppl. 34):S14—S16.
12. Алекберова З.С., Танковский В.Э., Елонаков А.В. Применение инфликсимаба при болезни Бехчета (собственные наблюдения). *РМЖ* 2005;13(24):1595.
13. Braun J., Baraliakos X., Listing J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthr Rheum* 2005;52(8):2447—51.
14. Guignard S., Gossec L., Salliot C. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study *Ann Rheum Dis* 2006;65:1631—4.
15. El-Shabrawi Y., Hermann J. Anti-tumor necrosis factor- α therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leucocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmol* 2002;12:2342—6.
16. Richards J.C., Tay-Kearney M.L., Murray K. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Exp Ophthalmol* 2005;33(5):461—8.
17. Катаргина Л.А., Старикова А.В., Денисова Е.В. Эффективность применения ремикейда при лечении увеитов, ассоциированных с заболеваниями суставов, у детей. *Рос педиатр офтальмол* 2009;4:13—8.
18. Kahn P., Weiss M., Imundo L.F. et al. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology* 2006;113(5):864.e1—2.
19. Benitez-del-Castillo J.M., Martinez-de-la-Casa J.M., Pato-Cour E. Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNF α (infliximab). *Eye* 2005;19(8):841—5.
20. Lindstedt E.W., Baarsma G.S., Kuijpers R.W.A.M. Anti-TNF- α therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophth* 2005;89:533—6.
21. Taban M., Dupps W.J., Mandell B. Etanercept-associated inflammatory eye diseases: case report and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm* 2006;14(3):145—50.
22. Schmeling H., Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(8):1008—11.
23. Бадюкин В.В., Корсакова Ю.Л., Барскова В.Г. и др. Терапия псориазического артрита инфликсимабом. *Совр ревматол* 2009;1:29—34.
24. Coates L., McGonagle D., Bennett A. Uveitis and tumour necrosis factor blockade in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:729—30.
25. Lim L., Fraunfelder F., Rosenbaum J. Do Tumor Necrosis Factor Inhibitors Cause Uveitis? A Registry-Based Study. *Arthr Rheum* 2007;56(10):3248—52.
26. Cobo-Ibanez T., del Carmen Ordonez M., Munoz-Fernandez S. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(5):731—2.
27. Kakkassery V., Mergler S., Pleyer U. Anti-TNF- α treatment: a possible promoter in endogenous uveitis? Observational report on six patients: occurrence of uveitis following etanercept treatment. *Curr Eye Res* 2010;35(8):751—6.
28. Hale S., Lightman S. Anti-TNF therapies in management of acute and chronic uveitis. *Cytokine* 2006;33(4):231—7.
29. Braun J., Baraliakos X., Listing J., Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthr Rheum* 2005;52(8):2447—51.
30. Rudwaleit M., Rodevand E., Holck P. et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:696—701.
31. Sieper J., Koenig A., Baumgartner S. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2010;69:226—9.