

Діагностика та лікування увеїтів у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом

Увеїт – одне із найчастіших ускладнень у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), яке нерідко перебігає безсимптомно, але може призводити до розвитку тяжких ускладнень, зокрема втрати зору. Про виявлення, лікування та запобігання виникненню ускладнень увеїту в дітей з ЮІА розповідає керівниця Клініки дитячої імунології та ревматології КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (м. Львів), д. мед. н., професорка Ярина Євгенівна Бойко.

Епідеміологія

Загальна захворюваність на увеїт у педіатричній популяції становить 4,3 на 100 тис. щорічно, а поширеність – 27,9:100 тис. осіб (Paivonsalo-Nietanen et al., 2000). У дітей з ЮІА увеїт, який передував появі артриту, виявляли у 3-7% випадків (Angeles-Nan et al., 2013). Частота увеїту в пацієнтів із раніше діагностованим ЮІА – від 11,6 до 30% (Moradi et al., 2014). У 7-10% хворих на ЮІА увеїт розвинувся через чотири роки від початку захворювання, хоча середній час дебюту ЮІА становить 1,8 року.

Класифікація

Виділяють передній увеїт, при якому переважною локалізацією запалення є передня камера ока, проміжний із запаленням склоподібного тіла та задній із ураженням сітківки або судинної оболонки (Petty et al., 2016). Початок увеїту може бути раптовий або поступовий, а тривалість – обмеженою (3 місяців) чи персистувальною (>3 місяців).

Стадії перебігу захворювання:

- гострий – епізод, що характеризується раптовим початком та обмеженою тривалістю;
- рецидивувальний – із повторними епізодами, що розділені періодами безмедикаментозної ремісії, тривалістю не менш як три місяці;
- хронічний – персистувальний увеїт із загостренням, що виникає менш ніж через три місяці з моменту припинення лікування.

Патогенез

Патогенез увеїту при ЮІА включає вплив як генетичних чинників, так і навколишнього середовища. Хронічний передній увеїт у хворих на олігоарткулярний ЮІА може бути пов'язаний із HLA-DR5 гаплотипом та HLA-DR1*1104 алелем (Kalinina Ayuso et al., 2014). Поєднання HLA-DR1*1104 та HLA-A*0201 алелю DPB1 пов'язане із 7,7-кратним зростанням ризику розвитку хронічного увеїту.

HLA-B-27 відіграє важливу роль у патогенезі ентезит-асоційованого артриту. В цій групі пацієнтів існує підвищений ризик виникнення гострого переднього увеїту (Du et al., 2009). Неодноразово показано, що HLA-DR1 – єдиний алель HLA, який має проєктивний зв'язок із розвитком хронічного переднього увеїту, асоційованого з ЮІА (Kalinina Ayuso et al., 2014).

Клінічні прояви

Середній вік початку увеїту становить чотири роки, при цьому увеїт частіше зустрічається у пацієнтів з олігоартритом, поліартритом (ревматоїдний фактор негативний) та псоріатичним артритом. Близько 80% пацієнтів мають позитивні антинуклеарні антитіла (АНА). Частота гострого увеїту становить 7%. У дітей із хронічним увеїтом та артритом відзначають очний біль та/або почервоніння (0-25%), погіршення зору (0-20%), світлобоязнь (0-8%), головний біль (0-6%). Двосторонній увеїт мають від 25 до 89% пацієнтів, тоді як у 51-97% можливий безсимптомний перебіг.

Типовими симптомами переднього увеїту є зниження зору, відчуття «спалахів» в очах, почервоніння, біль (у гострому періоді або при підвищенні тиску). Проміжний та задній увеїт може супроводжуватися зниженням зору, відчуттям «спалахів в очах», почервонінням та болем.

Щодо симптоматики та ускладнень типового переднього увеїту (іридоцикліту) в осіб із різними варіантами ЮІА, як персистувальний, так і поширений олігоартрит, а також серонегативний поліартрит,

псоріатичний та інші артрити перебігають переважно безсимптомно із частими ускладненнями, тоді як на тлі ентезит-асоційованого артриту вони є рідкісними. Загалом близько 80% випадків перебігають безсимптомно з ускладненнями у 56% пацієнтів (Heligenhaus et al., 2007).

Найпоширенішими ускладненнями увеїту в пацієнтів з ЮІА є:

- катаракта (20,5-26%);
- глаукома (8-18,9%);
- стрічкоподібна кератопатія (15,7-29%);
- зниження зору (9,2-32%);
- синехії (26%);
- набряк макули (6%).

Фактори, що пов'язані з тяжчим перебігом увеїту у хворих на ЮІА, включають чоловічу стать, молодший вік початку увеїту, наявність синехій при першій діагностиці увеїту, а також короткий проміжок часу між початком артриту та увеїтом (Kalinina Ayuso et al., 2010; Zannin et al., 2012).

Діагностика

Ступінь активності увеїту визначають за кількістю клітин у передній камері ока відповідно до критеріїв Стандартизації номенклатури увеїтів (SUN) (Jabs et al., 2005). Зокрема, про неактивний увеїт свідчить відсутність клітин у передній камері (належить до запалень передньої камери). Свідченням погіршення стану є підвищення ступеня запалення на два кроки (наприклад, кількість клітин у передній камері, помутніння склоподібного тіла) або від ступеня 3+ до 4+.

Натомість на поліпшення вказує зниження ступеня запалення на два кроки або до ступеня 0. Неактивне захворювання понад трьох місяців після припинення лікування хвороби ока вказує на ремісію.

Лікування

Метою терапії класичного ЮІА-асоційованого увеїту є досягнення відсутності клітин у передній камері ока (Vou et al., 2015). Лікування слід розпочинати при увеїті з активністю 0,5+ (1-5 клітин у передній камері ока) (Thorne et al., 2007).

Утворення фібрину у передній камері, наявність преципітатів із набряком рогики і втрата зору є підставами для початку терапії. Увеїт лікують з урахуванням ступеня запальної активності, ускладнень та факторів ризику втрати зору (Vou et al., 2015).

Системні кортикостероїди застосовують при щільній інфільтрації склоподібного тіла, гіпотонії або макулярному набряку. Рекомендована стартова доза становить 1-2 мг/кг, яка через чотири тижні має бути наполовину знижена. Дозу кортикостероїдів потрібно зменшити до 0,15 мг/кг через чотири тижні лікування, а тривалість приймання не повинна перевищувати три місяці (Smith et al., 2009).

Своєю чергою показаннями до інтенсифікації лікування за допомогою імуносупресорів чи біологічних препаратів є персистенція запального процесу впродовж 12 тижнів при застосуванні топічних стероїдів тричі на добу, рецидивний перебіг увеїту на тлі використання системних кортикостероїдів у дозі більш як 0,15 мг/кг, поява ускладнень терапії тощо (Cagvounis et al., 2006; Smith et al., 2009).

Метотрексат (МТ) є варіантом першого вибору після неефективного використання топічних глюкокортикостероїдів (ГКС). Показаннями для його призначення є:

- 12-тижневе застосування топічних ГКС без поліпшення клінічного стану;
- утримання у передній камері ока кількості клітин, що відповідає активності 0,5+;



Я.Є. Бойко

- необхідність використання топічних ГКС у кількості більше ніж 2 крапель/добу;
- прогресування запального процесу чи розвиток ускладнень терапії.

Слід зазначити, що дані рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрували ефективність біологічних препаратів у лікуванні хворих на ЮІА (Sen et al., 2014). При цьому найбільш дієвим у когортних та рандомізованих випробуваннях виявився адалімумаб (Ramanan et al., 2015).

Відповідно до настанов Американського коледжу ревматології (ACR) щодо офтальмологічного скринінгу, моніторингу та лікування пацієнтів з ЮІА-асоційованим увеїтом, у дітей та підлітків із високим ризиком розвитку увеїту умовно рекомендований офтальмологічний скринінг кожні три місяці (Sheila et al., 2019). У дітей та підлітків з ЮІА та контрольованим увеїтом при зменшенні або припиненні місцевих ГКС наполегливо рекомендований офтальмологічний контроль протягом одного місяця після кожної зміни місцевих ГКС, але не рідше. При стабільному лікуванні наполегливо рекомендований офтальмологічний контроль кожні три місяці. При зменшенні або припиненні системної терапії наполегливо рекомендовано проводити офтальмологічний контроль протягом двох місяців після зміни системних препаратів, а не рідше.

У дітей і підлітків з ЮІА та активним хронічним переднім увеїтом використання крапель 1%-преднізолону ацетату місцево умовно рекомендовано замість крапель дифлупреднатату для місцевого застосування. Якщо пацієнти все ще потребують 1-2 крапель/добу 1%-преднізолону ацетату (або еквіваленту) для контролю увеїту, за відсутності проведення системної терапії умовно рекомендовано додати системне лікування для зменшення місцевих ГКС замість відмови від нього та підтримання лише місцевих ГКС. Якщо все ще потрібно 1-2 крапель/добу 1%-преднізолону ацетату протягом принаймні трьох місяців при системній терапії, умовно рекомендовано змінювати або нарощувати системне лікування, а не підтримувати поточне. Слід зазначити, що кожна рекомендація має дуже низький рівень доказовості.

Стосовно хворобомодифікуювальних антиревматичних препаратів (ХМАРП) і біопрепаратів, у дітей та підлітків з ЮІА та активним хронічним переднім увеїтом умовно рекомендовано починати системне лікування із застосування МТ підшкірно. Починати використання інгібіторів фактора некрозу пухлин (TNF) умовно рекомендовано з моноклонального антитіла TNF, а не етанерцепту. При тяжкому активному хронічному передньому увеїті та ускладненнях, які загрожують зору, умовно рекомендовано негайно призначити МТ та моноклональне антитіло інгібітора TNF, а не монотерапію МТ.

При невдалому застосуванні МТ та двох моноклональних антитіл інгібіторів TNF у дозі та/або з частотою, що перевищує стандартну, умовно рекомендовані абатацепт або тоцилізумаб як біологічні варіанти ХМАРП, а мікофенолат, лефлуномід чи циклоспорин – як альтернативні небіологічні варіанти.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

При ізольованому короткочасному епізоді гострого переднього увеїту, який добре контролюється системною імуносупресивною терапією (ХМАРП, біопрепарати), умовно рекомендовано негайно змінити системне імуносупресивне лікування на користь місцевих ГКС. При ЮІА та хронічному передньому увеїті, що контролюється системною терапією, але зберігається застосування 1-2 краплі/добу 1%-преднізолону ацетату, наполегливо рекомендовано спочатку суттєво зменшувати місцеві ГКС, а не системне лікування.

Дітям та підліткам з ЮІА, тяжким активним увеїтом і загрозливими ускладненнями щодо зору необхідне початкове застосування МТ та негайне використання моноклональних антитіл інгібіторів TNF, а не монотерапія МТ (Sheila et al., 2019). У дітей та підлітків з ЮІА й активним увеїтом, в яких не було ефекту від першого інгібітора TNF при підвищенні дози/частоти понад стандартну, рекомендований перехід на інший інгібітор TNF, а не біологічний препарат іншої категорії.

Встановлено, що голіумаб та тоцилізумаб є однаково ефективними та безпечними для лікування увеїту, асоційованого з ЮІА, що рефрактерний до звичайного лікування та інгібіторів TNF (Domingues-Casas et al., 2017).

У багатоцентровому дослідженні та на підставі огляду літератури було оцінено вплив голіумабу при рефрактерному увеїті, асоційованому з ЮІА. За результатами, голіумаб показав ефективність як потенційний альтернативний препарат у пацієнтів із рефрактерним ЮІА-асоційованим увеїтом (Palmou-Fontana et al., 2018).

Клінічний випадок 1

Хлопець В., 15 років.

Скарги. Гострий біль, світлобоязнь та сльозотеча із правого ока (3-й епізод за два роки).

Діагноз окуліста: гострий передній увеїт.

Артрит правого колінного суглоба шість тижнів.

Консультація ревматолога: HLAB27-позитивний.

Діагноз. ЮІА, ентерит-артрит, гострий передній увеїт.

Лікування. Топічні ГКС, МТ. Відповідь на призначену терапію сприятлива.

Клінічний випадок 2

Дівчинка Л., 9 років.

Скарги (06.2016 р.). З'явилися косина та зниження зору.

Обстеження окуліста: гострота зору 1,0/0,2; у передній камері ока поодинокі клітини, помутніння задніх відділів скловидного тіла.

Отримувала лікування місцевими ГКС (1% дексаметазон 3 кр), субкон'юнктивальними ГКС. Відповідь на терапію відсутня.

Проведено дообстеження, зокрема дифдіагностику цитомегаловірусу та саркоїдозу в контексті проміжного увеїту. Всі досліджувані біохімічні та серологічні фактори – негативні, натомість виявлено високий титр АНА – 1:1000, що вказувало на аутоімунний процес, хоча уражень суглобів не було виявлено.

При огляді окуліста: більш ніж 20 клітин у передніх камерах ока, помутніння задніх відділів скловидного тіла.

Діагноз окуліста: хронічний передній та проміжний увеїт.

Консультація ревматолога: у віці п'яти років підозра на ЮІА на підставі артриту правого колінного суглоба (сім тижнів), застосовували нестероїдні протизапальні препарати. АНА-позитивна.

Діагноз. ЮІА-асоційований увеїт.

Лікування (2016 р.). 1 мг/кг/добу преднізолону два місяці з повною відміною через вісім тижнів + місцева терапія.

При огляді окуліста: відсутні клітини у передніх камерах ока, незначне помутніння задніх відділів скловидного тіла, гострота зору 1,0/1,0. Через деякий час кількість клітин у передніх камерах 15, гострота зору 1,0/0,7-0,8. Призначено системні ГКС.

Через більш ніж 3-місячне неефективне застосування місцевих стероїдів відбулося погіршення після відміни системних ГКС; у березні 2017 р. до 1 мг/кг/добу преднізолону додано 20 мг/тиждень МТ. Відповідь на терапію відсутня.

Лікування (04.2017 р.). 1 мг/кг/добу преднізолону, 20 мг/тиждень МТ, адаліумаб. На тлі терапії – відсутність клітин у передній камері, скловидне тіло стало прозорішим. Продовження застосування 15 мг/тиждень МТ + адаліумаб (два роки) дозволило досягти стану неактивної хвороби протягом двох років із наступною відміною МТ та адаліумабу (06.2019 р.).

Через шість місяців: зниження гостроти зору, помутніння скловидного тіла.

Лікування. Системні ГКС + адаліумаб.

Огляд окуліста (06.2020 р.): зниження гостроти зору (1,0/0,8), поява клітин у передніх камерах, посилення помутніння задніх відділів.

Лікування. Заміна адаліумабу на тоцилізумаб, короткочасно системно преднізолон. Стан покращився. Після відміни ГКС стан погіршився.

Огляд окуліста (11-12.2020 р.): посилене помутніння задніх відділів, зміни на сітківці (три хоріоретинальних вогнища).

Дообстеження на вірус Епштейна – Барра, токсоплазмоз, цитомегаловірус, реакцію Васермана, квантифероновий тест, ангіотензинконвертувальний фактор, МРТ головного мозку тощо. Патології не виявлено. Титр АНА 1:1000.

Лікування (11-12.2020 р.). Заміна тоцилізумабу на голіумаб + МТ протягом шести місяців.

При огляді (08.05.2021 р.): на тлі терапії голіумабом гострота зору 1,0/1,0, відсутні клітини у передніх камерах, скловидне тіло майже прозоре, регрес вогнищ на сітківці.

Висновки

Хронічний передній увеїт найчастіше спостерігається у хворих на олігоартикулярний і поліартикулярний ЮІА з від'ємним ревматоїдним фактором та перебігає без клінічних проявів.

Раннє використання системної імуносупресії та біологічних препаратів дає можливість контролювати внутрішньоочне запалення і запобігати розвитку ускладнень, що супроводжуються втратою чи зниженням зору. Зокрема, співпраця дитячого ревматолога та офтальмолога дозволяє вчасно визначати причину увеїту, виявляти його у хворих на ЮІА та спільно обирати лікувальну тактику.

Голіумаб представляє потенційну альтернативну терапію для пацієнтів із рефрактерним ЮІА-асоційованим увеїтом.

Підготувала **Олександра Демецька**

СР-245362



Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
медичної газети
«Здоров'я України»:
загальномережеві та всі тематичні номери





СІМПОНІ®
Голімумаб

СИМФОНІЯ ЖИТТЯ



- Повністю людське моноклональне антитіло¹
- Доведена ефективність при РА, СА, ПсА¹
- Підшкірний шлях введення 1 раз на місяць
- Безпечність порівняно з плацебо²



За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:
04070, м. Київ, вул. Спаська, 30;
Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІМПОНІ®

Склад: діюча речовина: golimumab; 1 мл розчину містить голімумабу 100 мг.
Фармакотерапевтична група. Інгібітори фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α). Код АТХ L04AB06.
Показання. Ревматоїдний артрит, СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для:
• лікування ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на терапію БМЛПР, в тому числі метотрексатом;
• лікування важкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували терапію метотрексатом.
Було продемонстровано, що СІМПОНІ® в комбінації з метотрексатом зменшує частоту прогресування пошкодження суглобів за даними рентгенографії, а також покращує їх функціонування.
Псоріатичний артрит. СІМПОНІ®, як монотерапія або у комбінації з метотрексатом, показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на терапію БМЛПР. СІМПОНІ® знижує частоту прогресування патології периферичних суглобів, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, що мають підтип захворювання із симетричним ураженням більшості суглобів, а також покращує фізичне функціонування.
Ювенільний ідіопатичний артрит. Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у дітей з масою тіла не менше 40 кг, у яких відмічається незадовільна відповідь на попередню терапію метотрексатом.

Анкілозювний спонділіт. СІМПОНІ® показаний для лікування важкого активного анкілозювного спонділіту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. **Аксіальний спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження.** СІМПОНІ® показаний для лікування важкого активного аксiального спонділоартриту без рентгенологічного підтвердження у дорослих з об'єктивними ознаками запалення, на що вказує підвищений рівень С-реактивного білка та/або результати магнітно-резонансної томографії (МРТ), у разі незадовільної відповіді на терапію нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, або непереносимості даного виду терапії, у таких пацієнтів.
Виразковий коліт. СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-МП) або азатіопрін, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.
Протипоказання. Підвищена чутливість до голімумабу або до інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції. Помірна або тяжка серцева недостатність (класу III/IV за NYHA).
Спосіб застосування та дози. Ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозювний спонділіт або аксiальний спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження: призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. **Виразковий коліт:** Пацієнтам з масою тіла менше 80 кг призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 50 мг кожні 4 тижні. Пацієнтам з масою тіла 80 кг або більше призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 100 мг кожні 4 тижні. **Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит.**

Дітям з масою тіла не менше 40 кг, призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. **Спосіб застосування.** Для підшкірного введення. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.
Діти. СІМПОНІ® застосовують дітям з масою тіла не менше 40 кг для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту. Для усіх інших показань безпека та ефективність застосування СІМПОНІ® дітям не встановлена.
Побічні реакції. Під час клінічних досліджень інфекція верхніх дихальних шляхів була найчастішою побічною реакцією, про яку повідомлялося. Найбільш серйозні небажані реакції, про які повідомлялося, включали серйозні інфекції (в тому числі сепсис, пневмонію, туберкульоз, інвазивні грибові та опортуністичні інфекції), демієлінізуючі порушення, лімфому, реактивацію вірусу гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність, аутоімунні процеси (вовчакоподібний синдром) та гематологічні реакції, серйозні системні реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції), васкуліт, та лейкопенію. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.
Термін придатності. 2 роки.
Категорія відпуску. За рецептом.
Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/15841/01/01 від 04.07.2017 року терміном на 5 років. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 04.04.2019 року.