

УДК 617.721.6–002–085:617.747–073.432.1

### Динамика изменений базиса стекловидного тела при увеите, леченном адалимумабом

Н. В. Панченко, д-р мед. наук, проф., Т. А. Храмова, канд. мед. наук, А. Ю. Литвищенко, врач, Г. С. Саркисян, врач, М. Н. Самофалова, врач, Е. Н. Гончарь, аспирант, М. В. Фрянцева

Харьковский национальный медицинский университет

E-mail: panchenko0802@gmail.com

**Ключевые слова:** увеит, Адалимумаб, изменения базиса стекловидного тела.

**Ключові слова:** увеїт, Адалімумаб, зміни базиса скловидного тіла.

**Мета роботи** — вивчення динаміки змін базиса скловидного тіла при увеїті, що лікувався Адалімумабом.

**Матеріал і методи.** Під спостереженням знаходилася хвора С. 5 років з рецидивуючим переднім увеїтом на фоні ювенільного артриту.

**Результати.** Через 4 місяці лікування Адалімумабом (по 20 мг 1 раз на 2 тижні в поєднанні з метотрексатом 10 мг 1 раз на тиждень) ексудат розсмоктався в пребазальних відділах скловидного тіла, а через 7 місяців — в базальних відділах. Протягом року загострень увеїта не відмічено.

**Висновки.** При лікуванні Адалімумабом увеїта ексудат повільніше розсмоктується в базальних відділах скловидного тіла. Застосування Адалімумабом є ефективним в лікуванні увеїта і в комбінації з метотрексатом сприяє запобіганню рецидивів захворювання.

**Введение.** По современным представлениям, фактору некроза опухоли — альфа (ФНО- $\alpha$ ) принадлежит важная роль в патогенезе увеитов. Исследованиями установлено повышение содержания ФНО- $\alpha$  как в крови, так и в переднекамерной жидкости [1, 9, 14] у пациентов с увеитами, и применение блокаторов ФНО- $\alpha$  — одно из перспективных направлений в лечении увеитов.

Адалимумаб представляет собой полностью гуманизированные рекомбинантные моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ , которые по своему строению соответствуют человеческому иммуноглобулину G1, что обуславливает его низкую иммуногенность и способствует снижению частоты аллергических реакций. Такая структура позволяет рассчитывать на хорошую переносимость препарата.

Анализ мировой литературы по вопросу лечения Адалимумабом пациентов с увеитами позволяет заключить, что на сегодняшний день это достаточно распространенный альтернативный препарат для лечения устойчивых к стандартной терапии увеитов как у взрослых [8], так и у детей [4, 7, 15].

В офтальмологической литературе Украины данные об особенностях применения Адалимумаба у пациентов с увеитом отсутствуют. Работ, посвященных изучению динамики изменений базальных отделов стекловидного тела при увеитах в ходе лечения Адалимумабом, в доступной литературе мы не встретили.

**Целью** данной работы было изучение динамики изменений базиса стекловидного тела при увеите, леченном Адалимумабом.

#### Материал и методы

Мы наблюдали больную С. 5 лет (на момент первого осмотра) с рецидивирующим передним увеитом на фоне ювенильного артрита (ЮА). Ювенильный артрит диагностирован с двухлетнего возраста, увеит диагностирован с четырех лет, заболевание осложнялось наличием частичной катаракты.

Больная обследована общепринятыми клиническими и офтальмологическими методами. Ультразвуковая биомикроскопия выполнялась на аппарате «VuMax II» (Sonomed Inc., USA) датчиком с частотой 50 МГц.

По данным FDA (Food and Drug Administration), рекомендованная доза Адалимумаба (Хумира, «Эббот Лэбораториз») для детей от 4 лет определяется массой тела: от 15 кг до 30 кг — назначают по 20 мг 1 раз в две недели подкожно; при массе тела 30 кг и более — 40 мг 1 раз в две недели. Нашей пациентке был назначен Адалимумаб по 20 мг 1 раз в 2 недели подкожно (на фоне лечения метотрексатом 10 мг 1 раз в неделю) [16].

#### Результаты и их обсуждение

Диагноз ЮА у нашей пациентки был поставлен в 2010 году. Увеитом впервые заболела в апреле 2012 года, в возрасте 4 лет, что соответствует данным литературы о том, что основным фактором риска возникновения увеита на фоне ЮА является возраст до 7 лет [12], а в начальной стадии развития ЮА увеит может протекать бессимптомно [4]. При этом

© Н. В. Панченко, Т. А. Храмова, А. Ю. Литвищенко, Г. С. Саркисян, М. Н. Самофалова, Е. Н. Гончарь, М. В. Фрянцева, 2015

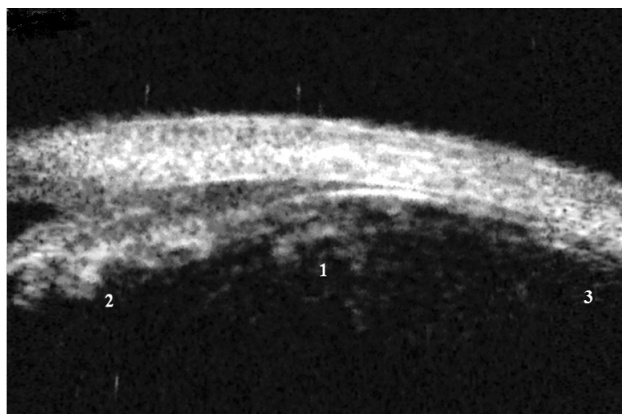
приблизительно у 12–38 % пациентов с ЮА увеит возникает в течение 7 лет после начала артрита [18].

В этот период со стороны глаз у больной С. наблюдался односторонний увеит, что является не совсем характерным для увеита при ЮА, так как, по имеющимся данным, это в большинстве случаев двусторонний процесс [4, 19]. Прогрессирование увеита с поражением контрлатерального глаза часто отмечается в течение первых 12 месяцев [23], в отличие от наблюдаемого нами случая. По данным литературы, в большинстве случаев увеит при ЮА передний [19], который и наблюдался у нашей больной.

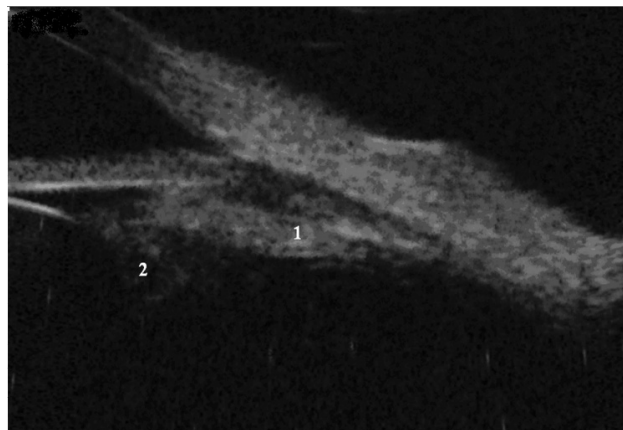
Клиническая картина увеита у пациентки С. характеризовалась наличием перикорнеальной инъекции, которая часто выражена у детей при увеите на фоне ЮА, отеком радужки, преципитатами на эндотелии роговицы, «нежными» задними синехиями, часто встречающимися при этом заболевании [11], и снижением остроты зрения. Развития таких осложнений заболевания, как глаукома и кератопатия, у нашей пациентки не отмечено.

При первом обследовании (до назначения метотрексата) по данным ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) (рис. 1) определялся выраженный воспалительный экссудат в проекции стекловидного тела в пребазальных и базальных отделах, воспалительная инфильтрация цилиарного тела. Начиная со второго месяца противовоспалительной терапии и применения топических стероидов, был добавлен метотрексат в дозе 10 мг 1 раз в неделю.

Через два месяца на фоне лечения метотрексатом (рис. 2) количество воспалительного экссудата и выраженность инфильтрации цилиарного тела уменьшились, однако в стекловидном теле оставалось умеренное скопление мелкодисперсной воспалительной взвеси в базальных отделах и удерживался экссудат на цинновых связках. При этом полной



**Рис. 1.** Глаз пациентки С. с увеитом при первом обследовании (1 — выраженный воспалительный экссудат в пребазальной части стекловидного тела; 2 — воспалительная инфильтрация цилиарного тела; 3 — воспалительный экссудат в базальной части стекловидного тела).



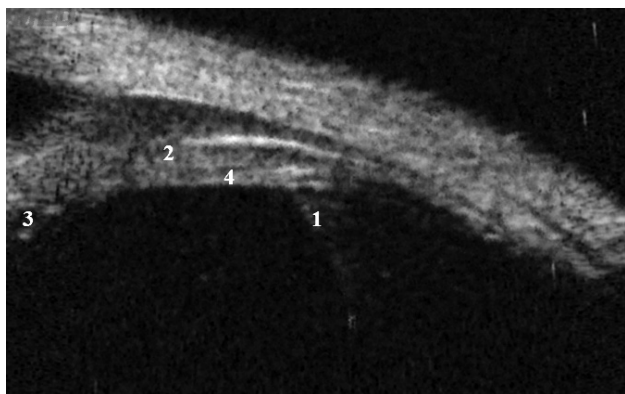
**Рис. 2.** Уменьшение количества экссудата и выраженности инфильтрации цилиарного тела в глазу пациентки С. на фоне лечения метотрексатом через два месяца (1 — инфильтрация цилиарного тела; 2 — воспалительный экссудат на цинновых связках).

ремиссии увеита не было достигнуто. По данным, описанным Chylack L. T. [5], отсутствие эффекта от топических стероидов регистрируют в течение 6 месяцев от начала их использования почти у трети пациентов, что подтверждается и в нашем клиническом случае. Сообщения о метотрексате свидетельствуют о том, что его назначение не обеспечивает полного контроля воспаления, не снижает потребности в системных и топических стероидах и не сокращает частоту рецидивов увеита приблизительно у половины пациентов с увеитом на фоне ЮА [10].

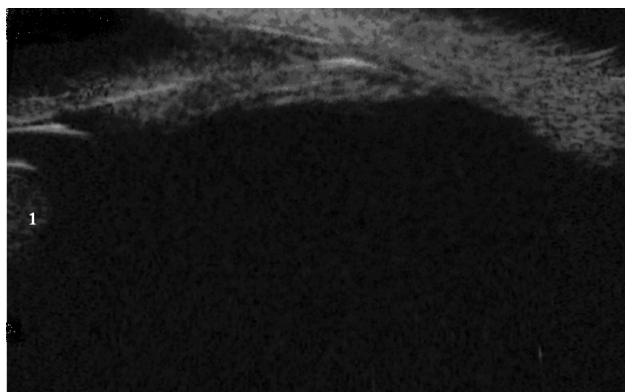
На пятом месяце проводимого нами лечения (НПВС, топические стероиды и метотрексат) по клиническим проявлениям и результату УБМ отмечалось обострение увеита, что подтверждает данные литературы о рецидивирующем или хроническом характере воспалительного процесса при ЮА [5] и недостаточной эффективности применяемого лечения. При этом, по данным УБМ, воспалительный экссудат появился в пребазальных и базальных отделах стекловидного тела (рис. 3). Рецидив увеита осложнился формированием частичной заднекапсулярной катаракты.

Учитывая наличие рецидива на фоне лечения метотрексатом, через пять месяцев дополнительно был назначен Адалimumаб в дозе 20 мг 1 раз в две недели подкожно. У пациентки С. уже на второй неделе лечения клинически отмечено улучшение: исчезла утренняя скованность, значительно вырос объем движений в суставах.

При контрольном офтальмологическом исследовании отмечено исчезновение перикорнеальной инъекции и светобоязни, преципитаты на эндотелии роговицы рассосались. По данным УБМ через 4 месяца экссудат в пребазальных отделах стекловидного тела рассосался, в базальных отделах его количество уменьшилось.



**Рис. 3.** Рецидив увеита в глазу пациентки С. на пятом месяце лечения метотрексатом (1 — умеренный воспалительный экссудат в пребазальных отделах стекловидного тела; 2 — инфильтрация цилиарного тела; 3 — воспалительная взвесь на циновых связках; 4 — плотное скопление воспалительной взвеси в орбикулярном пространстве задней камеры).



**Рис. 4.** Полное рассасывание экссудата в стекловидном теле и отсутствие инфильтрации цилиарного тела в глазу пациентки С. через 7 месяцев лечения Адалимумабом (1 — гиперэхогенность нуклеарных слоев хрусталика).

На фоне проведения данной терапии достигнуто полное купирование воспалительного процесса, значительное повышение остроты зрения. По истечении 7 месяцев применения Адалимумаба экссудат в базальных и пребазальных отделах стекловидного тела рассосался полностью (рис. 4), воспалительной инфильтрации цилиарного тела не наблюдалось.

Полученные нами результаты лечения подтверждают мнение исследователей о хорошей пере-

носимости и эффективности лечения Адалимумабом у пациентов, не отвечавших на стандартную терапию, включающую нестероидные противовоспалительные средства, системные стероиды и/или метотрексат, в том числе в раннем детском возрасте [15].

По данным Vazques-Cobian L. B. et al. (2006) [22], Адалимумаб снижал степень выраженности воспаления в 80,8 % случаев, а по данным Beister S. et al. (2007) [3] — в 88 % случаев у детей с увеитом на фоне ЮА, по данным же других исследователей на фоне терапии Адалимумабом снижение активности увеита было отмечено в 35–57 % глаз [7, 13, 21], при отсутствии серьезных побочных эффектов. Отрицательная динамика воспалительного процесса при лечении Адалимумабом отмечалась в 5–20 % глаз [7, 13, 21]. Сочетанному применению Адалимумаба с метотрексатом посвящено небольшое количество работ [13, 17]. Исследователями отмечено, что применение Адалимумаба в монотерапии приводит к увеличению образования антител к препарату (25,6 %) и значительному снижению его эффективности, в отличие от комбинации Адалимумаба и метотрексата (5,9 %) [17].

В сроки наблюдения до одного года обострений увеита у нашей пациентки не отмечено. Отсутствие рецидивов увеита на фоне применения Адалимумаба согласуется с данными Simonini G. et al. (2011) [20] о более длительных сроках ремиссии увеита при лечении Адалимумабом. При этом мы не можем подтвердить мнение Foster C. S. et al. (2003) [6] о том, что дополнительное назначение блокаторов ФНО- $\alpha$  не влияет на частоту рецидивов увеита, леченного метотрексатом.

### Выводы

Наши наблюдения подтверждают данные о том, что лечение Адалимумабом оказывает позитивное влияние на качество жизни пациентов с увеитом и ювенильным артритом, улучшает физическую активность и эмоциональное состояние.

Изучение динамики изменений базиса стекловидного тела при лечении Адалимумабом увеита показало, что экссудат дольше удерживается в базальных отделах стекловидного тела.

Установлено, что применение блокатора ФНО- $\alpha$  Адалимумаба является эффективным в лечении увеита и в комбинации с метотрексатом способствует предотвращению рецидивов заболевания.

### Литература

1. **Панченко Н. В.** Провоспалительные цитокины у больных с увеитами, осложненными невритом зрительного нерва / Н. В. Панченко, М. Н. Самофалова, Л. Ю. Борисова // Таврический медико-биол. вестник (Материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием

«Азаровские чтения. Нейроофтальмология, патология сетчатки» — Судак, 2011) — 2011. — Том 14, № 4, часть 2 — С.398–399.

2. **Aikawa N. E.** Immunogenicity of anti-TNF  $\alpha$  agents in autoimmune diseases / N. E. Aikawa, J. F. De Carval-

- ho, C. A. Silva et al. // *Clinic. Rev. Allerg. Immunol.* — 2010. — Vol. 38, № 2–3. — P. 82–89.
3. **Beister S.** Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood / S. Beister, C. Deuter, H. Michels et al. // *Br. J. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 91. — P. 319–324.
  4. **Bou R.** Treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis / R. Bou, E. Iglesias, J. Antyn // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2014. — Vol. 16, № 8. — P. 437.
  5. **Chylack L. T.** The ocular manifestations of juvenile rheumatoid arthritis / L. T. Chylack // *Arthritis Rheum* — 1977. — Vol. 20, № 2. — P. 217–223.
  6. **Foster C. S.** Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate / C. S. Foster, F. Tufail, N. K. Waheed et al. // *Arch. Ophthalmol.* — 2003. — Vol. 121, № 4. — P. 437–440.
  7. **Gallagher M.** Biological response modifier therapy for refractory childhood uveitis / M. Gallagher, K. Quinones, R. A. Cervantes-Castaceda et al. // *Br. J. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 91, № 10. — P. 1341–1344.
  8. **Guignard S.** Efficacy of tumor necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in spondylarthropathy patients: a retrospective study / S. Guignard, L. Gossec, C. Salliot et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65, № 12. — P. 1631–1634.
  9. **Guijo P. V.** Tumor necrosis factor alpha levels in aqueous humor and serum from patients with uveitis: the involvement of HLA-B27 / P. V. Guijo, S. M. Lacomba, S. M. Hernandez et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — Vol. 20. — P. 155–157.
  10. **Heiligenhaus A.** Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication. / A. Heiligenhaus, A. Mingels, C. Heinz, G. Ganser // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 17, № 5. — P. 743–748.
  11. **Heinz C.** Chronic uveitis in children with and without juvenile idiopathic arthritis: differences in patient characteristics and clinical course / C. Heinz, A. Mingels, C. Goebel, T. Fuchsluger, A. Heiligenhaus // *J. Rheumatol.* — 2008. Vol. 35. — P. 1403–1407.
  12. **Kanski J. J.** Uveitis in juvenile chronic arthritis: incidence, clinical features and prognosis / J. J. Kanski // *Eye (Lond)* — 1988. — Vol. 2. — P. 641–645.
  13. **Kotaniemi K.** Long-term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis / K. Kotaniemi, H. Sлilд, H. Kautiainen // *Clin. Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 5. — P. 1425–1429.
  14. **Lacomba S. M.** Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis / S. M. Lacomba, M. C. Martнn, G. J. M. Galera et al. // *Ophthalmic Res.* — 2001. — Vol. 33, № 5. — P. 251–255.
  15. **La Torre F.** Efficacy of adalimumab in young children with juvenile idiopathic arthritis and chronic uveitis: a case series / F. La Torre, M. Cattalini, B. Teruzzi et al. // *BMC Res. Notes.* — 2014. — Vol. 7. — P. 316.
  16. **Lovell D. J.** Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis / D. J. Lovell, N. Ruperto, S. Goodman et al. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation* // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 810–820.
  17. **Ramanan A. V.** A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis / A. V. Ramanan, A. D. Dick, D. Benton et al. // *SYCAMORE Trial.* — 2014. Vol. 15. — P. 14.
  18. **Saurenmann R. K.** Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term follow-up study / R. K. Saurenmann, A. V. Levin, B. M. Feldman, J. B. Rose, R. M. Laxer, R. Schneider, E. D. Silverman // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 56. — P. 647–657.
  19. **Semeraro F.** Anti-TNF therapy for juvenile idiopathic arthritis-related uveitis / F. Semeraro, B. Arcidiacono, G. Nascimbeni et al. // *Drug. Des. Devel. Ther.* — 2014. — Vol. 24, № 8. — P. 341–348.
  20. **Simonini G.** Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab / G. Simonini, A. Taddio, M. Cattalini et al. // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* — 2011. — Vol. 63, № 4. — P. 612–618.
  21. **Tynjälä P.** Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis / P. Tynjälä, K. Kotaniemi, P. Lindahl et al. // *Rheumatology (Oxford).* — 2008. — Vol. 47, № 3. — P. 339–344.
  22. **Vásquez-Cobian L. B.** Adalimumab therapy for childhood uveitis / L. B. Vásquez-Cobian, T. Flynn, T. J. Lehman // *J. Pediatr.* — 2006. — Vol. 149, № 4. — P. 572–575.
  23. **Zulian F.** Treatment approach for juvenile idiopathic arthritis-related uveitis / F. Zulian, C. Birolo, M. E. Zannin. Department of Pediatrics, University of Padova, Italy // *Current Pediatrics.* — 2012. — Vol. 11, № 5. — P. 36–44.

Поступила 23.06.2015.