

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ УВЕИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ»

Утверждены на очередном заседании президиума общероссийской общественной организации
«Ассоциация врачей-офтальмологов» 24.09.2015

THE FEDERAL CLINICAL GUIDELINES ON «THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF UVEITIS ASSOCIATED WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS»

Federal clinical recommendations were approved at the presidium meeting of the All Russian Organization
“Association of ophthalmologists” 24.09.2015

Рабочая группа в составе:

• **Катаргина Людмила Анатольевна** – главный внештатный специалист – детский офтальмолог Министерства здравоохранения РФ, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, г. Москва.

• **Бржеский Владимир Всеволодович** – зав. кафедрой офтальмологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская Государственная Педиатрическая медицинская академия» Минздрава России, д.м.н., профессор, г. Санкт-Петербург.

• **Гусева Марина Раульевна** – профессор кафедры офтальмологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, д.м.н., профессор, г. Москва.

• **Денисова Екатерина Валерьевна** – старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей ФГБУ «Московский НИИ глазных болез-

ней им. Гельмгольца» Минздрава России, к.м.н., г. Москва.

• **Дроздова Елена Александровна** – профессор кафедры офтальмологии ФДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор, г. Челябинск.

• **Жукова Ольга Владимировна** – главный внештатный специалист детский офтальмолог Самарской области, зав. детским отделением Самарской клинической офтальмологической больницы им. Т.И. Ершова, д.м.н., г. Самара.

• **Никишина Ирина Петровна** – заведующая лабораторией ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой ФГБУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, к.м.н., г. Москва.

• **Старикова Александра Викторовна** – научный сотрудник отдела патологии глаз у детей ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, к.м.н., г. Москва.

1. ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на существенное расширение в последние годы методов диагностики и лечения, эндогенные увеиты продолжают оставаться серьезной проблемой офтальмологии, а слепота вследствие осложнений увеитов наступает в среднем у 10–15% пациентов. Особую сложность представляет диагностика и лечение увеитов детского возраста в связи с часто малозаметным началом и отсутствием жалоб у ребенка, что приводит к позднему выявлению заболевания, нередко уже при развитии осложнений и снижении зрения, часто имеющего необратимый характер. Увеиты у детей отличает тяжесть и склонность к генерализации, как правило,

хроническое течение, раннее возникновение широкого круга осложнений, быстрое развитие амблиопии даже при частичной зрительной депривации и у детей школьного возраста. Сложность диагностики определяется как клиническим многообразием увеитов, так и ограничениями в использовании отдельных методик в связи с возрастными особенностями поведения ребенка. Более быстрая фармакокинетика обуславливает необходимость назначения более высоких доз лекарственных препаратов, вместе с тем у детей раньше и чаще отмечаются побочные эффекты местной и системной терапии. Следовательно, адекватная диагностика и лечение увеитов в детском возрасте являются особенно важ-

ными, а анализ и систематизация накопленных данных, разработка алгоритмов диагностики и лечения будут способствовать улучшению исходов заболевания.

2. МЕТОДОЛОГИЯ, КОНСУЛЬТАЦИИ И ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА

Методы, использованные для сбора доказательств: поиск в электронных базах данных и анализ современных научных разработок по проблеме увеитов, ассоциированных с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) в России и за рубежом, обобщение практического опыта российских и иностранных коллег.

Полученные данные были классифицированы по уровням доказательности исследований (https://ru.wikipedia.org/wiki/Доказательная_медицина).

Класс (уровень) **I (A)** – большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при мета-анализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований.

Класс (уровень) **II (B)** – небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных.

Класс (уровень) **III (C)** – нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов.

Класс (уровень) **IV (D)** – выработка группой экспертов консенсуса по определенной проблеме.

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами. Кроме того, анализировались замечания, полученные от практических врачей-офтальмологов. Комментарии экспертов и замечания систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы, после чего согласованные изменения регистрировались в рекомендациях.

Проект рекомендаций в предварительной версии был представлен для дискуссии на совместном заседании профильных комиссий по офтальмологии и детской офтальмологии 27 мая 2015 года, проходившем в рамках конгресса «Белые ночи». Проект рекомендаций был размещен на сайте Межрегиональной общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов», для того чтобы широкий круг заинтересованных лиц мог принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЮИА АССОЦИИРОВАННЫХ УВЕИТОВ

Согласно современным представлениям, термином ЮИА объединяют гетерогенную группу

Частота развития увеита при различных субтипах ЮИА

Субтип ЮИА	Частота среди всех субтипов (%)	Частота развития увеита (%)
Олигоартрит	50–60	20–30
Полиартрит РФ-	20–30	5–25
Полиартрит РФ+	5–10	0,5–3
Системный	10–15	0,6–4
Артрит с энтезитом	1–7	11
Псориатический артрит	2–15	7–11
Неклассифицированные артриты	10–15	1–11

заболеваний, к которым относят все хронические воспалительные заболевания суставов у детей неустановленной причины, длительностью более 6 недель, возникшие в возрасте до 16 лет. Заболеваемость ЮИА колеблется от 2 до 25 на 100 000 детского населения в год, распространенность – от 62 до 220 на 100 000.

ЮИА – наиболее частое хроническое ревматологическое заболевание детского возраста и одновременно ведущее системное заболевание, ассоциирующееся с увеитами у детей. Увеит является основным экстраартикулярным проявлением ЮИА и развивается у 10–30% пациентов. Заболеваемость ЮИА ассоциированным увеитом составляет в среднем 1,5–2 на 100 000 детского населения в год, распространенность – 8–11 на 100 000.

Согласно современной классификации международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR 2007), на основании клинических характеристик в течение первых 6 месяцев заболевания (количество пораженных суставов, наличие экстраартикулярных симптомов, ревматоидного фактора и др.) выделяют 7 субтипов ЮИА. Частота возникновения увеита при различных субтипах ЮИА варьирует (табл. 1).

Наиболее часто увеит развивается у пациентов с олигоартритом (артрит с поражением 1–4 суставов в течение первых 6 месяцев заболевания). Несколько реже заболевание глаз возникает у детей с негативным по ревматоидному фактору полиартритом (артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев заболевания), при артрите, сочетающемся с энтезитом, и псориатическом артрите.

4. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ УВЕИТА У ПАЦИЕНТОВ С ЮИА

Успех лечения детей с ЮИА ассоциированным увеитом в значительной степени зависит от ранней диагностики заболевания.

Помимо олигоартикулярного субтипа, важным фактором риска развития увеита является

Таблица 2

Схема оценки клеточной реакции во влаге передней камеры

Степень	Количество клеток в поле зрения щелевой лампы размером 1 × 1 мм
0	< 1
0,5+	1–5
1+	6–15
2+	16–25
3+	26–50
4+	> 50

возраст дебюта ЮИА: увеит возникает значительно чаще при ранней манифестации суставного синдрома (в возрасте до 6 лет). Максимальная частота развития увеита наблюдается при дебюте ЮИА в возрасте 1–2 лет (47%), она значительно снижается при возникновении суставного заболевания в возрасте старше 7 лет (менее 10%), однако манифестация ЮИА ассоциированного увеита возможна в любом возрасте.

Необходимо учитывать **интервал между дебютом артрита и увеита**. Как правило, увеит возникает одновременно или в первые 4–6 лет после манифестации суставного синдрома и лишь в единичных случаях – в более поздние сроки (15–20 и более лет). Вместе с тем у 4–27% пациентов увеит дебютирует раньше артрита, при этом артрит, как правило, манифестирует в течение последующих 4-х лет, однако может быть и более позднее его развитие.

Фактором риска развития ЮИА ассоциированного увеита является также выявление **антинуклеарных антител (АНА)**, которые обнаруживаются у пациентов с ЮИА и увеитом в 66–92% случаев, с ЮИА без увеита – только в 30–42%.

Наличие семейных случаев ЮИА ассоциированного увеита свидетельствует о роли **генетических факторов** в развитии заболевания. Обнаружено, что ряд антигенов главного комплекса гистосовместимости сочетаются с более частым возникновением увеита при ЮИА. Это – HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*13, HLA-DR8, HLA-DR5, HLA-DR11. При артрите, сочетающемся с энтезитом, часто выявляется положительный HLA-B27. В то же время HLA DRB1*01 и HLADR1 обладают протективными свойствами в отношении ЮИА ассоциированного увеита. Однако имеются значительные вариации генетических маркеров в разных этнических группах, что является предметом научных исследований.

5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЮИА АССОЦИИРОВАННЫХ УВЕИТОВ

5.1. Варианты клинического течения, оценка активности и распространенности воспалительного процесса

Таблица 3

Схема оценки экссудации во влагу передней камеры

Степень	Экссудация
0	Отсутствует (радужка и хрусталик видны четко)
1+	Слабая (радужка и хрусталик за легким флером)
2+	Умеренная (радужка и хрусталик за умеренным флером)
3+	Выраженная (радужка и хрусталик за густым флером)
4+	Интенсивная (фибрин в передней камере, детали не видны)

Для ЮИА характерно развитие переднего увеита – ирита или иридоциклита (95%), реже заболевание протекает по типу периферического (4%) или панувеита (1%).

При большинстве субтипов ЮИА (олигоартрит, РФ- и РФ+ полиартрит, системный, псориазический артрит с началом в дошкольном возрасте) дебют и обострения увеита внешне малозаметны. Как правило, в 78–85% случаев поражаются оба глаза, а увеит имеет хроническое течение. У этих пациентов часто (60–70% случаев) выявляются антинуклеарные антитела и редко (до 10%) – положительный HLA-B27.

У детей с артритом, сочетающемся с энтезитом, и с псориазическим артритом с дебютом в школьном возрасте чаще развивается острый (с выраженными симптомами раздражения глаза) односторонний увеит, имеющий рецидивирующее течение. При этом у пациентов с артритом, сочетающимся с энтезитом, в большинстве случаев (60–70%) наблюдается положительный HLA-B27 антиген, а антинуклеарные антитела определяются редко (до 20%).

Основными клиническими симптомами переднего увеита являются:

1. «Запотелость» эндотелия роговицы и отложение на нем преципитатов, которые при ЮИА ассоциированных увеитах, как правило, имеют негранулематозный характер.

2. Клеточная реакция и экссудация во влагу передней камеры, которые оценивают в соответствии с рекомендациями рабочей группы по стандартизации номенклатуры увеитов (Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am. J. Ophthalmol. 2005) (табл. 2, 3).

Для более точной и объективной оценки количества воспалительных клеток и экссудации во влагу передней камеры может быть применен метод лазерной флерофотометрии.

3. При тяжелом увеите возможно возникновение в передней камере гипопиона или, редко, гифемы.

4. Отек и гиперемия радужки.

5. Циклит проявляется клеточной реакцией и экссудацией в стекловидном теле. Общепринятой схемы их оценки в настоящее время нет. Возможно использование одной из предложенных: Kimura S.J. и соавт., 1959 (табл. 4) или основанной на сравнении со стандартным набором фотографий (Nussenblatt R.V и соавт., 1985; Davis J.L. и соавт., 2010).

При тяжелом увеите происходит распространение воспалительного процесса в задний отрезок глаза с развитием макулярного отека и/или папиллита, что отмечается в 38–84% случаев. Для диагностики и динамической оценки этих симптомов, помимо офтальмоскопии, целесообразно оптическое исследование заднего отдела глаза с помощью компьютерного анализатора (ОКТ) и/или проведение флюоресцентной ангиографии глаза (ФАГ).

Выделяют следующие **типы течения** увеита:

- острый – с внезапным началом и ограниченной продолжительностью (до 3 месяцев);
- рецидивирующий – обострения увеита, чередуются с периодами ремиссии (без лечения) более 3 месяцев;
- хронический – персистирующий воспалительный процесс с обострениями менее чем через 3 месяца после окончания терапии.

В диагнозе пациента с увеитом **необходимо** указывать активность воспалительного процесса (активный/ремиссия).

Неактивным считается увеит при наличии не более 0+ клеток во влаге передней камеры, 0,5+ «старых» клеток в стекловидном теле, отсутствии обусловленного воспалением макулярного отека и/или папиллита.

Медикаментозная ремиссия устанавливается в случае, если увеит находится в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение не менее 3 месяцев подряд.

Нефармакологической ремиссия считается в случае, если увеит находится в неактивном состоянии в течение не менее 3 месяцев подряд без противовоспалительного лечения.

«Продолжительность ремиссии» определяется в месяцах, прошедших с момента наступления неактивной фазы болезни.

Следует отметить частое отсутствие корреляции активности увеита и суставного синдрома.

5.2. Факторы прогноза тяжелого течения ЮИА ассоциированных увеитов

Тяжесть течения ЮИА ассоциированных увеитов значительно варьирует.

К факторам прогноза тяжелого течения заболевания относят:

- дебют артрита в возрасте до 6 лет;

Схема оценки клеточной реакции в стекловидном теле

Степень	Количество клеток в поле зрения с использованием линзы Груби
0	0–1
0,5+	2–20
1+	21–50
2+	51–100
3+	101–250
4+	> 251

- короткий (менее 6 месяцев) временной интервал между началом артрита и увеита;
- развитие увеита до или одновременно с суставным синдромом;
- выраженную активность воспаления (клетки во влаге передней камеры более 2+) в период дебюта;
- наличие осложнений уже при выявлении увеита.

Вместе с тем четкой связи тяжести увеита с полом ребенка, субтипом ЮИА, а также выявлением и уровнями антинуклеарных антител обнаружено не было.

6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ЮИА АССОЦИИРОВАННЫХ УВЕИТОВ

Необходимо отметить отсутствие характерных клинических симптомов ЮИА ассоциированных увеитов, что требует проведения дифференциального диагноза с широким кругом *увеитов, ассоциированных с системными и синдромными заболеваниями*:

- саркоидоз/синдром Блау;
- болезнь Бехчета;
- системная красная волчанка;
- склеродермия;
- синдром CINCA/NOMID;
- синдром тубулоинтерстициального нефрита и увеита (TINU);
- болезнь Фогта–Коянаги–Харада;
- болезнь Кавасаки;
- воспалительные заболевания кишечника.

Инфекционными увеитами:

- герпетическими;
- туберкулезными;
- при боррелиозе;
- сифилитическими.

«Псевдоувеитами» при онкологических заболеваниях:

- лейкозах;
- ретинобластоме;
- медуллоэпителиоме.

С травмами глаза.

При исключении ЮИА и других возможных этиологических факторов увеита ставится диагноз **«увеит неясной этиологии»**.

Таблица 5

Схема диспансерного наблюдения офтальмологом детей с ЮИА

Субтип ЮИА	Длительность заболевания	Возраст дебюта ЮИА	
		до 6 лет	после 6 лет
ОА, РФ-ПА, ПсА	До 4 лет	Каждые 2–3 мес	Каждые 6 мес
	4–7 лет	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес
	Более 7 лет	Каждые 12 мес	
Сист. А, РФ + ПА	До 4 лет	Каждые 3–6 мес	Каждые 12 мес
	Более 4 лет	Каждые 12 мес	
Артрит с энтезитом		Каждые 6 мес	Каждые 12 мес

7. ТАКТИКА ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ОФТАЛЬМОЛОГОМ ДЕТЕЙ С ЮИА

С целью максимально раннего выявления увеита каждый ребенок с диагностированным ЮИА должен быть осмотрен офтальмологом с последующим наблюдением в зависимости от выявления или риска развития увеита. При определении интервала для скрининга принимают во внимание субтип, возраст дебюта и длительность заболевания ЮИА, потенциальное течение увеита (симптоматическое или асимптомное). Кроме того, более частым осмотрам подлежат дети с наличием антинуклеарных антител. Схема наблюдения офтальмологом детей с ЮИА представлена в табл. 5.

Осмотр офтальмологом пациента с ЮИА включает: визометрию с коррекцией, биомикроскопию переднего отдела глаза и стекловидного тела, прямую и обратную офтальмоскопию (с мидриазом), тонометрию, по показаниям – гониоскопию, ультразвуковое исследование, ОКТ, ФАГ, периметрию.

8. ЛЕЧЕНИЕ ЮИА АССОЦИИРОВАННЫХ УВЕИТОВ

Лечение ЮИА ассоциированных увеитов может проводиться в условиях круглосуточного стационара, дневного стационара или амбулаторно.

Активное лечение увеита должно быть начато немедленно, так как при тяжелом течении воспалительного процесса развитие серьезных осложнений возможно в течение 1–2 дней.

Целью лечения является достижение медикаментозной и затем нефармакологической ремиссии увеита. Тактика терапии определяется выраженностью воспалительного процесса в глазу, риском развития осложнений и снижения зрительных функций.

Лечение ребенку с ЮИА ассоциированным увеитом назначается и корректируется в тес-

ном контакте офтальмологом и детским ревматологом. Офтальмолог отвечает за проведение местной терапии, определяет в соответствии с течением увеита показания к назначению или коррекции системного лечения, назначает (при наличии соответствующего опыта) традиционную системную иммуносупрессивную терапию в случаях отсутствия показаний к ее применению со стороны суставного синдрома, осуществляет лечение постувеальных осложнений. Детский ревматолог инициирует лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), проводит мониторинг соматического состояния пациентов, получающих системную иммуносупрессивную терапию, в соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с ювенильным артритом».

8.1. Местная терапия

8.1.1. Глюкокортикоиды

Основными препаратами для местного лечения увеитов в настоящее время являются **глюкокортикоиды** (дексаметазон 0,1%; преднизолон 0,3%), которые назначаются при передних увеитах в виде инстилляций (уровень А). Кратность инстилляций определяется выраженностью воспалительного процесса и варьирует от 4–6 раз в день до ежечасных. Показанием к назначению терапии является активность увеита («запотелость» эндотелия и преципитаты, клетки во ВПК более 0,5+ и др., см. раздел 5.1). При наличии макулярного отека или папиллита даже при отсутствии признаков активности воспаления в переднем отрезке глаза показано назначение/усиление терапии.

При тяжелом увеите (клетки во ВПК $\geq 2+$, фибринозный экссудат, гипопион, тенденция к синехиообразованию), помимо инстилляций, следует назначать субконъюнктивальные инъекции глюкокортикоидов (дексаметазон, бетаметазон). В случаях выраженной экссудации в стекловидное тело, макулярного отека и/или папиллита глюкокортикоиды быстрого, пролонгированного или комбинированного действия (дексаметазон, триамцинолон, бетаметазон) вводят парабульбарно или субтеноново.

Возможно проведение физиотерапевтического лечения (до 10–15 процедур). При преобладании воспалительного процесса в переднем отрезке глаза – ванночковый электрофорез по Бургиньону с преднизолоном 0,3%; магнитофорез с дексаметазоном 0,1% и индометацином 0,1%, фонофорез с гидрокортизоновой мазью 1%. При наличии макулярного отека и/или папиллита – эндоназальный электрофорез преднизолоном 0,3% (уровень С).

При купировании симптомов воспалительного процесса периокулярные инъекции отменяют, а кратность инстилляций снижают постепенно под контролем биомикроскопии. Схема отмены и длительность применения глюкокортикоидов определяются индивидуально для конкретного пациента. При невозможности полной отмены глюкокортикоидов, для поддержания ремиссии увеита возможно продолжение инстилляций 1–3 раза в день течение нескольких месяцев. Более частые инстилляции глюкокортикоидов течение более 2–3 месяцев нежелательны ввиду риска развития побочных эффектов (уровень С). При необходимости для сохранения ремиссии частых инстилляций/периокулярных инъекций глюкокортикоидов показано назначение/усиление системной противовоспалительной терапии.

Ведущими нежелательными эффектами местной глюкокортикоидной терапии, подлежащими тщательному мониторингу, являются: повышение внутриглазного давления (до 20–36% случаев) и развитие/прогрессирование катаракты. Вместе с тем, данные осложнения могут явиться следствием и самого воспалительного процесса. При повышении внутриглазного давления, индуцированном глюкокортикоидами, их отменять не следует, но необходимо снизить до минимальной эффективной дозы и добавить местную, а при сохранении офтальмогипертензии – системную гипотензивную терапию.

Редкими осложнениями местного лечения могут быть аллергические реакции (преимущественно на консерванты, содержащиеся в препаратах), реактивация офтальмогерпеса, а при проведении периокулярных инъекций – перфорация глазного яблока, фиброз орбитальной клетчатки и экстраокулярных мышц, окклюзия сосудов сетчатки и хориоидеи. Кроме того, при длительном и интенсивном местном применении глюкокортикоидов возможно развитие характерных для этой группы препаратов системных нежелательных явлений (см. раздел 8.2.1).

8.1.2. Нестероидные противовоспалительные препараты

Местные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – диклофенак 0,1%, индометацин 0,1%, непафенак 0,1% – значительно менее эффективны для лечения увеита, чем глюкокортикоиды, поэтому не должны применяться изолированно при лечении активного увеита даже в случаях небольшой выраженности воспалительного процесса (уровень В). Возможно их назначение в комбинации с глюкокортикостероидами для уменьшения «стероидной нагрузки», а также при болевом синдроме.

8.1.3. Симптоматическая терапия

При риске/тенденции к образованию задних синехий показаны инстилляции (субконъюнктивальные инъекции, магнитофорез) мидриатиков. Во избежание развития периферических передних и задних синехий в условиях длительного мидриаза предпочтительны препараты короткого действия (тропикамид, циклопентолат, фенилэфрин).

При повышении внутриглазного давления, обусловленном пре- или трабекулярной ретенцией оттоку внутриглазной жидкости, назначают местную гипотензивную терапию. Препаратами выбора являются бета-адреноблокаторы (тимолола малеат 0,25% или 0,5%, бетаксолол 0,5%), ингибиторы карбангидразы (бринзоламид 1%, дорзоламид 2%) или селективные α 2-адреномиметики (бримонидин 0,15%). Пациентам с неактивным увеитом возможно использование аналогов простагландина F2 α (латанопрост 0,005%, травопрост 0,004%). При недостаточной эффективности монотерапии следует комбинировать препараты с различным механизмом действия. Назначение холиномиметиков (пилокарпин 1% или 2%) пациентам с активным увеитом противопоказано в связи с риском усиления экссудации в переднюю камеру и образования задних синехий. При отсутствии нормализации внутриглазного давления на фоне инстилляций возможно кратковременное (до 1–2 месяцев) системное применение ингибиторов карбангидразы (ацетазоламид).

При наличии фибриноидного экссудата в переднем и заднем отделах глазного яблока и формирующихся синехий для ускорения рассасывания показано назначение фибринолитиков (например, проурокиназа – рекомбинантный активатор плазминогена урокиназного типа, по 2500–5000 МЕ, до 10 инъекций в зависимости от динамики патологического процесса).

В случаях развития синдрома «сухого глаза», который может быть следствием как системного заболевания (ЮИА), так и проводимой системной и местной терапии применяют слезозаместительные препараты.

Местное назначение антибиотиков при ЮИА ассоциированных увеитах не показано.

При легком течении увеита (наблюдается в 20–50% случаев) для купирования воспалительного процесса достаточно только местного лечения.

8.2. Системная терапия

Назначение системной терапии показано при неэффективности местного лечения для достижения и/или поддержания ремиссии увеита.

Таблица 6

Схема снижения дозы системных глюкокортикоидов	
Доза по преднизолону	Схема снижения
Более 40 мг/сутки	10 мг/сутки каждые 1–2 недели
20–40 мг/сутки	5 мг/сутки каждые 1–2 недели
10–20 мг/сутки	2,5 мг/сутки каждые 1–2 недели
Менее 10 мг/сутки	1,25 мг/сутки каждые 1–4 недели

Для оценки действенности местного лечения требуется приблизительно 3 месяца. Однако при тяжелом течении увеита, возникновении новых осложнений, обусловленных воспалительным процессом, а также нежелательных явлений местного применения глюкокортикоидов показано более раннее начало системной терапии.

При назначении системной терапии ребенку с ЮИА ассоциированным увеитом необходимо тесное сотрудничество офтальмологов и детских ревматологов. Следует иметь в виду различную эффективность ряда препаратов в отношении увеита и суставного синдрома.

8.2.1. Глюкокортикоиды

Системные глюкокортикоиды ввиду их быстро и выраженного противовоспалительного действия показаны при тяжелом течении увеита, угрожающим снижением зрения (уровень В).

Стандартная доза составляет 1–2 мг/кг по преднизолону в сутки, которую применяют до достижения положительного эффекта (нежелательно более 4 недель), и затем постепенно отменяют или, при невозможности полной отмены, снижают до минимальной эффективной поддерживающей дозы, которая не должна превышать 0,1–0,15 мг/кг в сутки.

При крайне тяжелом воспалительном процессе возможно проведение пульс-терапии (метилпреднизолон внутривенно капельно 20–30 мг/кг ежедневно № 3) с последующим переходом на пероральный прием.

Скорость снижения дозы системных глюкокортикоидов определяется индивидуально для конкретного пациента, однако быстрое снижение дозы связано с риском рецидива увеита. Примерная схема снижения дозы представлена в табл. 6.

У пациентов, получающих системные глюкокортикоиды, необходим тщательный мониторинг потенциальных побочных эффектов. Со стороны глаза, как и при местном применении, возможно развитие катаракты и глаукомы. Системные осложнения включают: эндокринные (ожирение, гирсутизм, замедление роста, синдром Кушинга, диабет, нарушения менструального цикла), метаболические (гипокалиемия, задержка жидкости, гиперосмолярная кома),

костно-мышечные (системный остеопороз, миопатии), желудочно-кишечные (тошнота, язва желудка и кишечника, панкреатит), сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия, дистрофия миокарда), неврологические (головная боль, судороги, гипервозбудимость, депрессия) и ряд других. В профилактических целях при применении глюкокортикостероидов показано назначение антацидов и препаратов калия и кальция.

8.2.2. Нестероидные противовоспалительные препараты

Эффективность системных НПВП в лечении увеита ниже, чем местных кортикостероидов, а их изолированный прием недостаточен для купирования увеита (уровень С). Системные НПВП (диклофенак натрия 2–3 мг/кг/сутки, ибупрофен 20–40 мг/кг/сутки, напроксен 10 мг/кг/сутки, нимесулид 3–5 мг/кг/сутки или мелоксикам 7,5–15 мг/сутки) могут назначаться в качестве дополнительной терапии при легком течении увеита (клетки во влаге передней камеры $\leq 1+$), а также для купирования болевого синдрома. При их применении необходим мониторинг возможных нежелательных явлений: поражение желудочно-кишечного тракта, нефротоксичность, аллергические реакции, гепатотоксичность, гематотоксичность и другие.

8.2.3. Иммуносупрессивная терапия

8.2.3.1. Антиметаболиты

В настоящее время препаратом выбора для лечения ЮИА ассоциированных увеитов является метотрексат (уровень С). Метотрексат – аналог фолиевой кислоты, нарушает ее синтез и как следствие метаболизм ДНК и РНК. Препарат назначают в дозе 10–15 мг/м² площади тела 1 раз в неделю. Расчет площади тела: $S = (4m + 7)/(m + 90)$, где m – масса тела ребенка. Метотрексат применяют внутрь или подкожно, последний путь введения предпочтителен в связи со значительной вариабельностью биодоступности препарата при пероральном применении. В связи с нарушением метотрексатом метаболизма фолиевой кислоты ее назначают внутрь в дозе 1 мг ежедневно, кроме дня приема метотрексата.

Альтернативными препаратами, эффективностью которых в отношении ЮИА ассоциированных увеитов менее изучена, являются азатиоприн, микофенолата мофетил и лефлуномид (уровень С). Азатиоприн – структурный аналог (антиметаболит) аденина, гипоксантина и гуанина, входящих в состав нуклеиновых кислот, – нарушает их биосинтез. Препарат применяют внутрь в дозе 2–3 мг/кг в сутки.

Действие микофенолата мофетила основано на ингибировании инозинмонофосфатдегидрогеназы и торможении синтеза *de novo*

гуанозин нуклеотида. Препарат применяют внутрь в дозе 600 мг/м² в сутки (в 2 приема).

Лефлуномид ингибирует синтез пиримидинов. Препарат назначают внутрь в 1 прием у пациентов с весом менее 40 кг в дозе 10 мг/сутки, более 40 кг – 20 мг/сутки.

Следует отметить относительно медленное (в течение месяца) наступление эффекта антиметаболитов, а для оценки их эффективности требуется 3–4 месяца.

Наиболее частыми побочными эффектами антиметаболитов являются: гепатотоксичность, гематологические нарушения (лейкопения, тромбоцитопения), повышение частоты инфекционных заболеваний, желудочно-кишечные расстройства, слабость, головная боль, миалгии. Однако при адекватном применении и мониторинге частота развития нежелательных явлений антиметаболитов невелика.

8.2.3.2. Алкилирующие агенты

Алкилирующие агенты ковалентно связываются (алкилируют) ДНК, приводя к невозможности деления и гибели клетки. **Хлорамбуцил** назначают внутрь в дозе 0,1–0,2 мг/кг в сутки, **циклофосфамид** – внутрь в дозе 1–2 мг/кг в сутки. Однако в связи с риском тяжелых побочных эффектов: депрессия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, повышение частоты инфекционных заболеваний, интерстициальный фиброз легких, геморрагический цистит (при лечении циклофосфамидом), потенциальное онкогенное действие, нарушение репродуктивной функции и тератогенный эффект данные препараты не рекомендуются для лечения увеитов в детском возрасте.

8.2.3.3. Циклоспорин

Циклоспорин специфически и обратимо ингибирует G0 и G1 фазы клеточного цикла иммунокомпетентных лимфоцитов, особенно Т-хелперов, подавляет образование и выход из клеток интерлейкина-2 и его связывание со специфическими рецепторами.

При увеитах препарат назначают внутрь в дозе 3–5 мг/кг в сутки, в 2 приема. Возможно как изолированное назначение циклоспорина, так и комбинация с антиметаболитами в случаях недостаточного эффекта монотерапии в течение 3–4 месяцев (уровень С).

Наиболее частыми нежелательными эффектами циклоспорина являются: артериальная гипертензия, гипертрихоз, гингивит, нарушение функции почек, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, нарушение функции печени, анемия, гиперурикемия, слабость, головная боль, парестезии/гиперестезии.

Эффективность глазных капель, содержащих циклоспорин, для лечения увеита в настоящее время не доказана.

8.2.3.4. Генно-инженерные биологические препараты

Внедрение в клиническую практику ГИБП открыло новые возможности для лечения ЮИА и ЮИА ассоциированного увеита. Показанием к назначению ГИБП в настоящее время является недостаточная эффективность традиционной иммуносупрессивной терапии, что наблюдается в 20–30% случаев ЮИА ассоциированных увеитов, требующих системного лечения.

В наибольшей степени изучены ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α). Из них наибольшая эффективность и безопасность установлены у **адалимумаба** (уровень С). Препарат содержит моноклональные антитела к ФНО-α, идентичные IgG1 человека, применяется подкожно каждые 2 недели в дозе 24 мг/м², но не более 40 мг. При тяжелом увеите возможно еженедельное введение препарата.

Инфликсимаб содержит химерные мыши/человека моноклональные антитела IgG1 к ФНО-α. Препарат применяют внутривенно в дозе 5–10 мг/кг по схеме 0, 2-я, 6-я недели, далее – каждые 8 недель. Инфликсимаб менее эффективен в лечении увеита, чем адалимумаб (уровень D). Для достижения ремиссии увеита нередко необходимы высокие дозы (10–20 мг/кг) и более частое введение препарата (уровень С). Следствием химерной структуры антител к ФНО-α являются частые инфузионные реакции при введении инфликсимаба.

Этанерцепт – препарат, содержащий растворимые p75-рецепторы к ФНО-α, связанные с Fc-фрагментом IgG1 человека, значительно менее эффективен в лечении увеита, чем препараты моноклональных антител (адалимумаб, инфликсимаб) (уровень В). Кроме того, отмечены случаи дебюта увеита на фоне терапии этанерцептом, что свидетельствует о необходимости тщательного мониторинга детей с ЮИА, получающих данный препарат.

Для лечения ЮИА ассоциированных увеитов может быть назначен **абатацепт** – блокатор ко-стимулирующего сигнала активации Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD28. Препарат применяют внутривенно в дозе 10 мг/кг каждые 4 недели. Однако абатацепт менее эффективен в лечении увеита, чем адалимумаб, и его назначение нецелесообразно детям с увеитом, рефрактерным к ингибиторам ФНО-α (уровень С).

Данные об эффективности других ГИБП: ритуксимаба (препарат химерных моноклональных антител, связывающиеся с трансмембранным антигеном CD20 на В-лимфоцитах; применяется внутривенно в дозе 375 мг/м² еженедельно № 4 каждые 6 месяцев) и тоцилизумаба (гуманизированные моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6; применяется внутривенно в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели) немногочисленны и неоднозначны (уровень С). Попытка их применения возможна при увеите, рефрактерном к лечению моноклональными антителами к ФНО-α и абатацепту. Однако вопрос о выборе препарата при неэффективности ингибиторов ФНО-α в отношении увеита в настоящее время остается открытым.

Возможные побочные эффекты ГИБП включают: инъекционные и аллергические реакции; инфекции, в том числе сепсис и туберкулез; гематологическую патологию (анемия, панцитопения); продукцию аутоантител и развитие аутоиммунных реакций; риск демиелинизирующих заболеваний; ухудшение симптомов сердечной недостаточности; потенциальный онкогенный эффект.

Существенным недостатком современных ГИБП является снижение эффективности (развитие вторичной резистентности) при длительном применении, в значительной степени связанное с формированием нейтрализующих антител. Для уменьшения образования антител рекомендуется назначение одновременно с ГИБП традиционных иммунодепрессантов, например метотрексата.

Примечание. Назначение лекарственных средств (системных и местных), не зарегистрированных по показаниям «ювенильный идиопатический артрит», «увеит» или в детском возрасте, проводится с разрешения Локального этического комитета медицинской организации при наличии информированного согласия родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

Наблюдение офтальмологом детей с активным увеитом осуществляется в зависимости от тяжести воспалительного процесса и проводимого лечения. При достижении ремиссии заболевания пациенты наблюдаются ежемесячно в течение первых 6 месяцев после наступления неактивной стадии болезни, затем 1 раз в 3 месяца в течение 1 года, далее – 1 раз в 6 месяцев и по показаниям.

При фармакологической ремиссии увеита в течение не менее 2 лет возможна (по согласованию с ревматологом, учитывая частую диссоциацию активности увеита и суставного синдрома) постепенная отмена системной терапии в после-

довательности: глюкокортикоиды, ГИБП, традиционный иммуносупрессивный препарат.

9. ОСЛОЖНЕНИЯ ЮИА АССОЦИИРОВАННЫХ УВЕИТОВ

9.1. Структура осложнений ЮИА ассоциированных увеитов

Для ЮИА ассоциированных, как и для других увеитов детского возраста, характерно быстрое развитие осложнений и их комбинированный характер. У значительного числа детей (20–40%) осложнения наблюдаются уже при выявлении увеита.

Преобладают осложнения со стороны переднего отрезка глаза:

- дистрофия роговицы (12–70%);
- задние синехии и прехрусталиковые мембраны (8–75%);
- катаракта (21–81%);
- глаукома (8–42%).

Реже возникают:

- фиброзные изменения стекловидного тела (10–43%);
- поствоспалительные изменения макулы (6–12%);
- частичная атрофия ДЗН (7%);
- стойкая гипотония и субатрофия глаза (4–19%);
- отслойка сетчатки (3%).

Осложнения развиваются чаще при тяжелом и хроническом течении увеита, поздней диагностике, нерегулярном наблюдении, неадекватном лечении. По мере удлинения сроков заболевания частота осложнений, как правило, нарастает.

Вместе с тем в последние годы благодаря тщательному скринингу и расширению возможностей терапии отмечается снижение частоты осложнений ЮИА ассоциированных увеитов.

9.2. Показания к хирургическому лечению осложнений

Хирургическое лечение проводится при развитии лентовидной дистрофии роговицы, плотных прехрусталиковых мембран, осложненной катаракты, вторичной глаукомы, фиброза стекловидного тела, выраженных эпимакулярных мембран, отслойки сетчатки.

Показания к удалению лентовидной дистрофии роговицы:

- снижение остроты зрения;
- ухудшение визуализации глубже лежащих структур;
- дискомфорт, чувство инородного тела.

Изолированное удаление прехрусталиковой мембраны проводится при ее значительной плотности (препятствует визуализации глубже лежащих структур) и прозрачном хрусталике.

Показанием к экстракции **осложненной катаракты** является помутнение хрусталика, существенно влияющее на зрение (острота зрения 0,2 и ниже) и /или препятствующее визуализации глубже лежащих структур, а также частичное помутнение хрусталика при наличии грубых помутнений в переднем отделе стекловидного тела и невозможности их изолированного удаления.

Показаниями к **витрэктомии** являются:

- помутнения стекловидного тела, значительно снижающие остроту зрения;
- тракция сетчатки с высоким риском/развитием ее отслойки;
- кровоизлияния в стекловидное тело при неэффективности медикаментозной терапии (в течение 4 недель);
- хронический кистовидный макулярный отек тракционного генеза;
- плотные эпимакулярные мембраны;
- макулярный разрыв.

При регматогенной и тракционной **отслойке сетчатки** в большинстве случаев показано хирургическое лечение. В случаях локальной периферической отслойки сетчатки возможно проведение ее отграничивающей лазеркоагуляции.

Показанием к хирургическому лечению открытоугольной и передней закрытоугольной (с наличием претрабекулярной блокады) форм постувеальной **глаукомы** является некомпенсация глаукомного процесса на максимальном гипотензивном режиме.

При глаукоме зрачкового блока показана срочная лазерная или хирургическая иридэктомия.

Важным фактором успеха хирургического лечения постувеальных осложнений является контроль воспалительного процесса. Плановое хирургическое вмешательство должно проводиться на фоне ремиссии увеита (возможно фармакологической), продолжающейся не менее 3-х месяцев. В то же время длительная зрительная депривация в детском возрасте приводит к развитию амблиопии, поэтому оптико-реконструктивные вмешательства следует выполнять в сроки не более 6–12 месяцев после формирования катаракты, прехрусталиковой мембраны или фиброза стекловидного тела.

10. Обучение больного

Пациент и его родители должны знать о факторах риска возникновения, основных клинических симптомах ЮИА ассоциированного увеита и его осложнений. Они должны быть детально информированы обо всех достоинствах и возможных негативных эффектах назначаемых лекарственных средств, необходимости соблюдения режима терапии. Следует инструктировать пациента и его родителей о важности регулярного мониторинга эффективности и нежелательных явлений проводимого лечения, а также о необходимости срочного обращения к офтальмологу при обострении увеита, возникновении осложнений или появлении побочных эффектов терапии.

11. Исходы и прогноз

В настоящее время благодаря раннему выявлению и современным методам медикаментозного и хирургического лечения прогноз ЮИА ассоциированных увеитов у большинства пациентов благоприятный. Предикторами хорошего функционального прогноза являются женский пол, большой интервал между манифестацией артрита и увеита, легкое течение воспалительного процесса в глазу. Улучшает функциональный прогноз и своевременное назначение системной иммуносупрессивной терапии.

В то же время, несмотря на успехи в диагностике и лечении, стойкая ремиссия увеита достигается только у 50% пациентов, а частота слепоты у детей с ЮИА ассоциированными увеитами составляет 9–12%.

Предикторами низкого функционального прогноза, как и развития осложнений увеита, являются: ранний возраст дебюта заболевания (до 3 лет), наличие низкой остроты зрения (0,3 и ниже) и осложнений при выявлении увеита, манифестация увеита до суставного синдрома, короткий интервал между началом артрита и увеита, персистирующая активность воспалительного процесса в глазу (клетки во влаге передней камеры $\geq 1+$), мужской пол.

Для улучшения прогноза ЮИА ассоциированных увеитов необходимо дальнейшее изучение факторов риска, прогноза течения и ремиссии заболевания, предикторов успеха терапии, а также разработка новых методов лечения.