

УДК 617.723-002-085:615.27 (048.8)

## Применение биологической терапии в лечении увеитов. Современные тенденции

А. В. Зборовская, д-р мед. наук, А. В. Дорохова, канд. мед. наук

ГУ «Институт глазных болезней  
и тканевой терапии им.  
В.П. Филатова НАМН Украины»  
Одесса (Украина)

E-mail: filatov.uveitis@gmail.com

### Ключевые слова:

увеит, ингибитор ФНО- $\alpha$ , адалимумаб

*Увеит является причиной слепоты приблизительно в 10% случаев. Согласно множеству проведенных исследований, фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) играет важную роль в развитии увеита. Ингибиторы ФНО- $\alpha$  активно применяются в ревматологии, а в последнее время и в офтальмологии. Проведен анализ литературы относительно использования ингибиторов ФНО- $\alpha$  при увеитах. Достаточно крупные исследования и показали хорошие результаты применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  при увеитах на фоне ювенильного идиопатического артрита, болезни Бехчета, анкилозирующих спондилоартропатий, саркоидоза. Профиль побочных эффектов и безопасность ингибиторов ФНО- $\alpha$  в целом приемлемы для применения в клинической практике. Ингибиторы ФНО- $\alpha$  обладают кортикостероид-сберегающим эффектом, что позволяет снизить связанные с лечением побочные реакции при высокой эффективности терапии.*

Известно, что по меньшей мере 150 заболеваний связаны с внутриглазным воспалением. Увеит представляет собой сложное внутриглазное воспалительное заболевание, вызванное несколькими этиологическими факторами. Увеит является причиной слепоты приблизительно в 10% случаев [3, 6, 41]. Некоторые увеиты вызваны инфекционными агентами, другие могут быть аутоиммунного характера. При этом случаи связаны с системными аутоиммунными заболеваниями, наиболее частыми из которых являются спондилоартропатии, саркоидоз и болезнь Бехчета [33].

В 1987 году Международная исследовательская группа по увеитам (IUSG) разработала критерии, основанные на анатомической локализации воспаления, а в 2004 году Рабочая группа по стандартизации номенклатуры увеитов (SUN), проанализировав эти критерии, нашла их очень полезными и добавила критерии определения начала, продолжительности и течения увеитов. Также рабочая группа по стандартизации номенклатуры увеитов предложила полезную градацию количества клеточных элементов и опалесценции передней камеры при увеитах [3, 14, 42]. Несмотря на определенные недостатки классификации SUN (субъективизм метода), в большинстве исследований используется именно эта классификация [19].

Увеит представляет собой аномальный опосредованный Т-клетками иммунный ответ на антигены в глазу, который приводит к острой или хронической дисрегуляции нормальной иммунной реакции глаз [18, 2]. В течение последних нескольких лет появлялись сообщения о роли фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и других интерлейкинов в патогенезе воспаления глаза [23]. ФНО- $\alpha$  – это провоспалительный

цитокин, который играет ключевую роль в развитии воспалительной реакции. К тому же, помимо нормального воспалительного ответа, ФНО- $\alpha$  провоцирует и патологические иммунные реакции, такие как избыточное воспаление и альтерация. За выработку этого цитокина отвечают макрофаги и лимфоциты, а также ряд неиммунных клеток [46]. Наиболее важным нисходящим эффектом связывания с рецепторами ФНО является быстрая индукция цитокинов (таких как интерлейкин [IL]-1 и IL-6) с последующим запуском провоспалительного каскада, который может привести к повреждению и разрушению тканей [13]. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника повышенный ФНО определяется в кишечнике, а при ревматоидном артрите (РА) – в синовиальной жидкости. У пациентов с увеитом был обнаружен высокий уровень этого цитокина в сыворотке крови и водянистой влаге [24, 28, 35]. Активация Т-клеток увеличивает выброс IL2, гамма интерферонов и в том числе ФНО. При этом аутоиммунный увеит опосредуется, в свою очередь, преимущественно Т-клетками. [9]

Эти наблюдения стали обоснованием применения средств, действие которых направлено на ингибирование ФНО- $\alpha$ , при лечении увеита. Торможение активности ФНО- $\alpha$  оказалось эффективным при лечении таких системных воспалительных заболеваний, как РА и болезнь Крона [8]. По данным экспериментальных исследований, ФНО- $\alpha$ , являясь провоспалительным цитокином, вызывал увеит в эксперименте у животных, тогда как введение антител к ФНО- $\alpha$  подавляло развитие аутоиммунного увеоретинита у мышей [20, 37]. На

липополисахаридной модели увеита у кроликов было установлено, что ФНО- $\alpha$  и IL-1 это главные медиаторы. При этом введение ингибитора ФНО снижало количество инфильтрирующих нейтрофилов на 50%, мононуклеаров на 58, а ликедж белка на 42% [22].

Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению пациентов с воспалительными заболеваниями глаз крайне важен, что объясняется комплексом причин. Связанные с увеитом обследования, проводимые офтальмологами, могут помочь выявить базовое системное заболевание. В свою очередь, врачи общего профиля могут участвовать в контроле лечения, проводимого офтальмологами и выявлять потенциальные побочные эффекты кортикостероидов, иммуносупрессорных препаратов и новых биологических агентов. Стандартизированные протоколы лечения неинфекционных увеитов на сегодняшний день не разработаны. Терапию чаще всего начинают с глюкокортикоидов, с последующим добавлением или переходом на другие иммуносупрессорные средства [10]. Однако применение кортикостероидов и иммуносупрессантов сопряжено с развитием множества осложнений – как местных, так и системных [45, 5]. Биологические препараты, такие как адалимумаб, все чаще используются благодаря их эффективности и кортикостероид-сберегающему эффекту, который может позволить уменьшить связанные с лечением побочные явления [1].

Ранее в нескольких исследованиях были получены положительные результаты лечения увеита при применении ингибиторов ФНО- $\alpha$  [29, 16]. Однако ретроспективный характер большинства серий клинических случаев, небольшие размеры выборки, разное время наблюдения, отсутствие стандартизации оценки активности болезни и показателей исхода заболевания, а также наличие у пациентов различных основных заболеваний влияют на уровень достоверности этих исследований [8].

В руководстве Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для промышленности указано: «... препарат можно определить как безопасный и эффективный только тогда, когда соотношение положительного эффекта и неблагоприятного воздействия введенной дозы известно». Фармакокинетика и фармакодинамика антагонистов ФНО достаточно изучена. Основной терапевтической целью при введении антагонистов ФНО является устранение избытка ФНО из кровообращения и из мест воспаления. Фармакокинетические свойства ингибиторов ФНО стоит интерпретировать в контексте парадигмы «терапевтического окна». При достижении терапевтической цели снижение уровня ФНО в организме ниже физиологического нежелательно, так как может поставить под угрозу иммунокомпетентность и повысить риск развития оппортунистических инфекций. [25, 26]. Адалимумаб (Хумира®, корпорация «AbbVie Inc.», Норт-Чикаго, штат Иллинойс, США) представляет собой рекомбинантный иммуноглобулин IgG1, моноклональное антитело, ко-

торое содержит только пептидные последовательности человека, обладающее специфичностью к ФНО- $\alpha$  человека. Его получают с помощью рекомбинантных ДНК-технологий. Период полувыведения адалимумаба после однократного введения дозы 40 мг составляет приблизительно 14 дней. При соответствующей частоте введения адалимумаб имеет сглаженный однородный профиль зависимости концентрации от времени благодаря медленной абсорбции из подкожных тканей и медленному выведению. Сразу после подкожного введения адалимумаба начинается его абсорбция из подкожных тканей в кровотоки, после чего этот препарат распределяется в другие ткани, связывая как растворимый ФНО- $\alpha$ , так и ФНО- $\alpha$ , связанный с клетками [1]. Дозировка адалимумаба зависит от показаний и возраста. Она варьирует от 10 до 40 мг каждые 1-2 недели [50].

В июне 2016 г. адалимумаб был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами в США (FDA) в качестве первого некортикостероидного средства для лечения неинфекционного промежуточного, заднего увеита и панувеита у взрослых [1]. А весной 2017 года адалимумаб был одобрен в Украине по таким же показаниям для применения в офтальмологии [50]. Другие показания к применению адалимумаба включают РА; псориатический артрит; аксиальный спондилоартрит: анкилозирующий спондилит (АС), аксиальный спондилоартрит без рентгенографического подтверждения АС; болезнь Крона; язвенный колит; бляшечный псориаз; гнойный гидраденит; ювенильный ревматоидный (идиопатический) артрит (ЮИА); полиартикулярный ЮИА, энтезит-ассоциированный артрит; БК у детей; бляшечный псориаз у детей [50].

Увеит в детском возрасте наиболее часто развивается при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА). Распространенность ЮИА среди всех причин педиатрических увеитов варьирует в широких пределах от 15 до 67%. Кроме того, увеит может предшествовать развитию других симптомов и постановке диагноза ЮИА [29, 36].

В 2012 г. был опубликован обзор с мета-анализом результатов применения ингибиторов ФНО при ЮИА за период 2000–2012 гг. Основным оцениваемым критерием эффективности было снижение внутриглазного воспаления по классификации рабочей группы SUN. Было показано, что суммарная частота ответа на лечение составила 87% для адалимумаба, 72% для инфликсимаба и 33% для этарнецепта. У 22 из 31 ребенка, получавших адалимумаб, удалось либо полностью отменить кортикостероиды, либо снизить их дозу. Кроме того, у 20 из 25 детей была достигнута ремиссия. Было показано, что инфликсимаб и адалимумаб оказывают подобное положительное влияние на увеит при ЮИА, хотя необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований [40]. В 2015 г. были получены результаты самого крупного первого рандомизированного контролируемого исследования адалимумаба при увеите, связанном с ЮИА. В этом исследовании детей

с активным ЮИА-ассоциированным увеитом, которым не помогло лечение метотрексатом, распределили в группы либо плацебо, либо адалимумаба, дополнительно к приему метотрексата. Срок наблюдения составил 2 года. Исследование было прекращено досрочно по причине явной эффективности, так как промежуточный анализ соответствовал предписанным статистическим правилам остановки исследования [31, 32]. В другом открытом проспективном исследовании при рефрактерном неинфекционном увеите у детей сравнивали способность поддержания ремиссии адалимумабом и инфликсимабом. В исследование было включено 33 ребенка, из них 22 ребенка с ЮИА. Было показано, что адалимумаб по сравнению с инфликсимабом обладал более высокой способностью поддерживать ремиссию в течение 3 лет. При этом не было статистически значимых различий между двумя группами в отношении времени достижения ремиссии и времени прекращения приема стероидов [39]. По данным из Национального реестра Италии, была проведена оценка эффективности и безопасности адалимумаба и инфликсимаба у пациентов с передним увеитом при ЮИА. Было показано, что при применении адалимумаба достигается более высокая частота ремиссии (67,4% против 42,8%). Также в этой работе хорошо представлена безопасность адалимумаба при ЮИА, основанная на данных за три года от 43 пациентов. [48]. В 2014 году были опубликованы рекомендации экспертной группы Американской академии офтальмологии, согласно которым инфликсимаб и адалимумаб стоит рассматривать в качестве препаратов второй линии для лечения увеитов, ассоциированных с ЮИА [17].

В 2016 году опубликованы результаты двух крупных двойных слепых рандомизированных плацебо контролируемых исследований эффективности и безопасности адалимумаба при неинфекционных увеитах. В исследовании VISUAL I, в котором участвовало 217 пациентов с активными, угрожающими потерей зрения, неинфекционными интермедиарными, задними или панувеитами было продемонстрировано, что применение адалимумаба ассоциировано со значительно меньшим риском обострений увеита. С помощью адалимумаба без сопутствующей гормональной поддержки контролировались множественные аспекты воспаления [51]. В исследовании VISUAL II с участием 226 пациентов с неактивными неинфекционными интермедиарными, задними или панувеитами, получавших системные кортикостероиды (КС), адалимумаб значительно снижал риск обострений увеита или потери зрения после отмены кортикостероидов (КС) [52].

Спондилоартропатии – разнообразная группа воспалительных артритов, которые схожи определенными генетическими предрасполагающими факторами (связанные с HLA-B27) и клиническими проявлениями. Наиболее распространенными из спондилоартропатий являются псориазический артрит, артриты при воспалительных заболеваниях кишечника, реактивный артрит

и анкилозирующий спондилоартрит [30]. Из-за неоднородности спондилоартропатий распространенность увеитов в этой группе сильно варьирует, и зависит как от типа спондилоартропатии, так и от продолжительности заболевания. Самая высокая распространенность увеита при спондилоартропатии отмечается при анкилозирующем спондилите – 33%. Отмечается острый увеит в 90,5%, при этом монолатеральный в 87,3% случаев. Рецидивы происходят в 50,6%. [49]. Эффективность приема адалимумаба при активном анкилозирующем спондилите оценивалась в дополнительном анализе ранее опубликованного многонационального открытого клинического исследования RHAPSODY (“Review of safety and effectiveness with Adalimumab in Patients with active ankylosing SpOnDYlitis”) у 1250 пациентов. Результаты этого исследования показали, что адалимумаб оказывает существенное профилактическое действие на рецидивы переднего увеита у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом, включая пациентов с рецидивами переднего увеита в ближайшем анамнезе [34]. Так же как при ЮИА и болезни Бехчета, Американская академия офтальмологии составила рекомендации относительно приема инфликсимаба и адалимумаба при спондилоартропатиях. Эти препараты предлагают рассматривать как потенциальные иммуномодулирующие средства при лечении тяжелого глазного воспаления, ассоциированного с серонегативными спондилоартропатиями [17].

В крупном Французском многоцентровом исследовании, опубликованном в 2015 году, была изучена эффективность ингибиторов ФНО при тяжелой и/или рефрактерной болезни Бехчета. Исследование включало 124 пациента с поражением глаз, которым проводилось лечение адалимумабом. Общий ответ (в том числе полный и частичный) составил 90,4%, а ответ у пациентов с тяжелыми и/или рефрактерными глазными проявлениями наблюдался у 96,3% [47]. В еще одном исследовании применения адалимумаба при увеите при болезни Бехчета было показано, что переход на адалимумаб может позволить добиться клинической ремиссии у пациентов с аллергическими реакциями на инфликсимаб или у пациентов с плохим ответом на лечение [44]. Согласно рекомендациям экспертной группы Американской академии офтальмологии, ингибиторы ФНО, а именно адалимумаб и инфликсимаб, стоит рассматривать как терапию первой линии при глазных проявлениях болезни Бехчета, в отличие от увеита при ЮИА, при котором ингибиторы ФНО рассматриваются в качестве второй линии [17].

В проспективном исследовании эффективности приема адалимумаба на серии случаев (26 пациентов) с рефрактерным задним увеитом на фоне саркоидоза, было установлено уменьшение внутриглазного воспаления у 85% пациентов, при стабилизации у оставшихся 15%. Также отмечалось улучшение других связанных с саркоидозом показателей: легочной функции, серологических показателей, утомляемости [12].

Многообещающие результаты были получены в недавнем открытом проспективном пилотном исследовании интравитреального применения адалимумаба при неинфекционном увеите. При этом адалимумаб применялся в дозе 1,5 мг на неделях 0 и 2, а затем каждые 4 недели. Общая продолжительность лечения составила 26 недель [15].

Лечение рефрактерного увеита – это задача, при которой необходимо взвешивать риск слепоты и осложнений с токсичностью иммуносупрессивной и цитотоксической терапии [8]. В различных исследованиях гетерогенных групп пациентов с рефрактерными увеитами были получены хорошие результаты при приеме адалимумаба [1]. В пилотном проспективном нерандомизированном исследовании была показана эффективность и безопасность приема адалимумаба при рефрактерном увеите различной этиологии у 10 пациентов [4]. Также проведено проспективное многоцентровое исследование по изучению приема адалимумаба при рефрактерном увеите. Количество включенных пациентов 31. Через 10 недель после включения в исследование у 68% пациентов с рефрактерным увеитом наблюдался клинический ответ, и эффект сохранялся у 39% в течение 1 года. [43]. В Испании было проведено самое крупное на сегодняшний день проспективное многоцентровое исследование с участием 131 пациента с рефрактерным увеитом. В исследование были включены и взрослые и дети. У большинства пациентов, включенных в исследование, были болезнь Бехчета, ЮИА, средний увеит или идиопатический увеит. Увеит считался рефрактерным, если у пациентов, получавших противовоспалительные или иммуносупрессивные препараты в самых высоких дозировках, лечение было недостаточным для поддержания контролирования болезни, о чем свидетельствовало наличие минимум 1 рецидива болезни в течение одного года до включения в исследование, и для контролирования этого эпизода потребовалось увеличение дозы пероральных кортикостероидных средств или других иммуносупрессантов, включая инфликсимаб, этанерцепт или даклизумаб. В этом исследовании было показано, что адалимумаб снижал воспаление в передней камере и стекловидном теле, уменьшал толщину макулярной области и позволял уменьшить применение кортикостероидов. Через 6 месяцев после начала исследования 111 пациентов (84,7%) смогли снизить нагрузку иммуносупрессантами минимум на 50% по сравнению с исходным периодом. В течение 6 месяцев наблюдения серьезные рецидивы были зарегистрированы лишь у 9 пациентов (6,9%). У всех пациентов с увеитом, у которых не достигался удовлетворительный контроль воспаления при применении многих лекарственных средств, включая преднизолон, инфликсимаб, этанерцепт, даклизумаб, циклоспорин, микофенолат, хлорамбуцил, азатиоприн и метотрексат, отмечался хороший ответ на введение адалимумаба, который проявлялся в вы-

раженном снижении внутриглазного воспаления после 6 месяцев лечения [8].

В 2017 году опубликована новая работа по оценке действия адалимумаба на различные неинфекционные воспалительные заболевания глаз. В исследование включено 32 пациента. Почти половину из них составили пациенты с передним увеитом. Результат лечения оценивался по эффекту снижения дозы кортикостероидов, остроте зрения и контролю воспаления. Через 16 месяцев терапии воспаление перешло в неактивную форму у 47%, а пероральный преднизолон был снижен менее чем 10мг/сутки у 2 из 4 пациентов. Острота зрения в среднем повысилась на 0,13 строчек. Прием адалимумаба был остановлен по причине неэффективности лишь у 4 пациентов [11].

Предупреждения о развитии серьезных осложнений при применении ингибиторов ФНО, таких как инфекции и злокачественные заболевания, достаточно противоречивы [7]. Первоначальная обеспокоенность по поводу развития злокачественных заболеваний в основном была основана на результатах анализа сообщений, полученных по Системе для сообщений о побочных эффектах в FDA в 2009 г., когда было зарегистрировано 48 случаев развития злокачественных заболеваний у детей и подростков, у большинства из которых имелось воспалительное заболевание кишечника. Однако причинную связь установить очень сложно, поскольку все, кроме шести пациентов одновременно принимали и другие препараты, угнетающие иммунную систему (чаще всего азатиоприн или 6-меркаптопурин) [1]. В 2011 году был проведен систематический обзор и мета-анализ многих баз данных, таких как MEDLINE, EMBASE, Cochrane database of Systematic Reviews and American College of Rheumatology и т.д., с целью оценки риска малигнизации у пациентов с РА, получающих ингибиторы ФНО. В результате было установлено, что прием ингибиторов ФНО не повышает риск развития злокачественных опухолей, в частности лимфомы. Хотя риск развития рака кожи, в том числе меланомы, возрастал. [21]. А в 2012 году был опубликован обзор, также оценивающий риск малигнизации при приеме ингибиторов ФНО при РА. Риск малигнизации не подтвердился, за исключением немеланомного рака кожи [27]. В исследовании 2014 года, в котором оценивалась эффективность и безопасность приема адалимумаба у пациентов с ЮИА (289 пациентов, как педиатрических, так и взрослых), была продемонстрирована безопасность приема при высокой эффективности. Случаи летального исхода, злокачественных новообразований, оппортунистических инфекций, демиелинизирующих заболеваний или волчаночноподобных реакций не были зарегистрированы [38].

Появление биологической терапии совершило прорыв в лечении ревматоидной патологии и неинфекционных увеитов, в частности. Несмотря на то, что это направление очень молодое, уже имеется достаточно большое количество данных, относительно эффектив-

ности и безопасности применения ингибиторов ФНО при неинфекционных увеитах. Проведены достаточно крупные исследования и получены хорошие результаты применения ингибиторов ФНО при увеитах, ассоциированных с ЮИА, болезнью Бехчета, спондилоартропатиях, саркоидозе. Особый акцент в некоторых исследованиях делается на рефрактерные увеиты, устойчивые к терапии кортикостероидами и иммуносупрессантами. При таких условиях ингибиторы ФНО также проявили себя достаточно хорошо. Профиль безопасности ингибиторов ФНО вполне приемлем для применения в клинической практике. Что немаловажно, ингибиторы ФНО обладают кортикостероид-сберегающим эффектом, что позволяет снизить связанные с лечением побочные явления при высокой эффективности терапии.

### Литература

- Balevic S. J.** Profile of adalimumab and its potential in the treatment of uveitis / S. J. Balevic, C. E. Rabinovich // *Drug Des Devel Ther.* – 2016. – Vol. 10. – P. 2997–3003.
- Becker M. D.** The role of T cells in autoimmune uveitis / M. D. Becker, G. Adamus, M. P. Davey, J. T. Rosenbaum // *Ocul Immunol Inflamm.* – 2000. – Vol. 8. – P. 93–100.
- Bloch-Michel E.** International Uveitis Study Group: recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease / E. Bloch-Michel, R. B. Nussenblatt // *Am. J. Ophthalmol.* – 1987. – Vol. 103. – P. 234–235.
- Callejas-Rubio J. L.** Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study [letter] / J. L. Callejas-Rubio, D. Sánchez-Cano, J. L. García Serrano [et al] // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 24. – P. 613–614.
- Castiblanco C.** Review of Systemic Immunosuppression for Autoimmune Uveitis / C. Castiblanco, Foster C. Stephen // *Ophthalmol. Ther.* – 2014. – Vol. 3(1-2). – P. 17–36.
- Chang J. H.** Uveitis: a global perspective / J. H. Chang, D. Wakefield // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2002. – Vol. 10. – P. 263–279.
- Diak P.** Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration / P. Diak, J. Siegel, L. La Grenade, L. Choi [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62 (8). – P. 2517–2524.
- Diaz-Llopis M.** Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients / M. Diaz-Llopis, D. Salom, C. Garcia-de-Vicuna // *Ophthalmology.* – 2012. – Vol. 119(8). – P. 1575–1581.
- Dick A. D.** Immune mechanisms of uveitis: insights into disease pathogenesis and treatment / A. D. Dick // *Int. Ophthalmol. Clin.* – 2000. – Vol. 40(2) P. 1–18.
- Dunn J. P.** Uveitis. / J. P. Dunn // *Prim Care.* – 2015. – Vol. 42(3). – P. 305–323.
- Durrani K.** Adalimumab for ocular inflammation / K. Durrani, J. H. Kempen, G.S. // *Ying Ocul Immunol Inflamm.* – 2016. – P. 1–8.
- Erckens R. J.** Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis / R. J. Erckens, R. L. Mostard, P. A. Wijnen, [et al] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 250(5). – P. 713–720.
- Feldmann M.** Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis / M. Feldmann // *Nat Rev Immunol.* – 2002. – Vol. 2(5). – P. 364–371.
- Jabs D. A.** Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop / D. A. Jabs, R. B. Nussenblatt, J. T. Rosenbaum // *Am J Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 140(3). – P. 509–516.
- Hamam R. N.** Intravitreal adalimumab in active noninfectious uveitis: a pilot study / R.N. Hamam, A. W. Barikian, R. S. Antonios [et al] // *Ocul Immunol Inflamm.* – 2016. – Vol. 24(3). – P. 319–326.
- Imrie F. R.** Biologics in the treatment of uveitis / F. R. Imrie, A. D. Dick // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 481–486.
- Levy-Clarke G.** Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders / G. Levy-Clarke, D. A. Jabs, R.W. Read [et. al] // *Ophthalmology.* 2014. – Vol. 121(3). – P. 785–796.
- Lightman S.** Immunopathology and altered immunity in posterior uveitis in man: a review / S. Lightman, H. Towler // *Curr Eye Res.* – 1992. – Vol. 11. – P. 11–15.
- Mahendradas P.** Quantification of inflammation in inflammatory eye diseases / P. Mahendradas, A. Khanna, A. Kawali, [et al] // *Internet journal of rheumatology and clinical immunology.* – 2014. – Vol. 2. – P. 1.
- Makamura S.** The role of tumor–necrosis factor alpha in the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice / S. Makamura, T. Yamakawa, M. Sugita [et al] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1994. – Vol. 35. – P. 3884–89.
- Mariette X.** Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis / X. Mariette, M. Matucci-Cerinic, K. Pavelka [et al] // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70 (11). – P. 1895–1904.
- Mo J.S.** Involvement of TNF alpha, IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist in LPS-induced rabbit uveitis / J.S. Mo, A. Matsukawa, S. Ohkawara [et al.] // *Exp Eye Res.* – 1998. – Vol. 66(5). – P. 547–557.
- Murray P. I.** Anti-TNF-alpha therapy for uveitis: Behçet and beyond / P. I. Murray, R. R. // *Sivaraj Eye (Lond).* – 2005. – Vol. 19. – P. 831–838.
- Neri P.** Adalimumab (Humira): a promising monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha in ophthalmology / P. Neri, M. Zucchi, P. Allegri // *Int Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 31(2). P. 165–173.
- Nestorov I.** Clinical pharmacokinetics of tumor necrosis factor antagonists / I. Nestorov // *J Rheumatol Suppl.* – 2005. – Vol. 74. – P. 13–18.
- Nestorov I.** Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? / I. Nestorov // *Semin Arthritis Rheum.* 2005. – Vol. 34(5 Suppl 1). P. – 12–18.
- Park H. J.** TNF-alpha antagonism and cancer risk in rheumatoid arthritis: is continued vigilance warranted? / H. J. Park, P. Ranganathan // *Discov Med.* 2012. – Vol. 13(70). – P. 229–234.
- Pérez-Guijo V.** Tumour necrosis factor-alpha levels in aqueous humour and serum from patients with uveitis: the involvement of HLA-B27 / V. Pérez-Guijo, M. Santos-Lacomba, M. Sánchez-Hernández // *Curr Med Res Opin* – 2004. – Vol. 20. – P. 155–157.
- Rabinovich C.E.** Use of tumor necrosis factor inhibitors in uveitis / C.E. Rabinovich // *Curr Opin Rheumatol.* – 2007. – Vol. 19(5). – P. 482–486.
- Rajesh K.** Spondyloarthropathies / K. Rajesh, D. O. Kataria, H. Lawrence [et al] // *Am Fam Physician.* – 2004. – Vol. 69(12). – P. 2853–2860.
- 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 (SYCAMORE Trial) / A. V. Ramanan, A. D. Dick, D. Benton [et al] // *Trials*. – 2014. – Vol. 15. – P. 14.
32. **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 [abstract] / A. V. Ramanan, A. D. Dick, A. McKay // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – Vol. – 67 (Suppl 10).
  33. **Rothova A.** Uveitis and systemic diseases / A. Rothova, H.J. Buitenhuis, C. Meenken [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 76. – P. 137–141.
  34. **Rudwaleit M.** Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study / M. Rudwaleit, E. Rodevand, P. Holck [et al] // *Ann Rheum Dis.* 2009. – Vol. 68(5). – P. 696–701.
  35. **Santos Lacomba M.** Aqueous humor and serum tumor necrosis factor alpha in clinical uveitis / M. Santos Lacomba, C. Marcos Martin, J.M. Gallardo Galera [et al] // *Ophthalmic Res.* – 2001. – Vol. 33. – P. 251–255.
  36. **Sarah L.** Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis / L. Sarah, N. Clarke, S. Ethan // *Pediatric Rheumatology.* – 2016. – Vol. 14. – P. 27
  37. **Sartani G.** Anti-tumor necrosis factor alpha therapy suppresses the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by inhibiting antigen priming / G. Sartani // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1996. – Vol. 37. – P. 2211–2218.
  38. **Schmeling H.** Efficacy and safety of adalimumab as the first and second biologic agent in juvenile idiopathic arthritis: the German Biologics JIA Registry / H. Schmeling, K. Minden, I. Foeldvari [et al] // *Arthritis Rheumatol.* 2014. – Vol. 66(9). – P. 2580–2589.
  39. **Simonini G.** Prevention of flare recurrences in childhood refractory chronic uveitis: an openlabel comparative study of adalimumab versus infliximab / G. Simonini, A. Taddio, M. Cattalini [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2011 – Vol. 63. P. 612–618.
  40. **Simonini G.** Current evidence of anti-tumor necrosis factor alpha treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs / G. Simonini, K. Druce, R. Cimaz, [et al] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2014. – Vol. 66(7). – P. 1073–1084.
  41. **Smit R. L.** Epidemiology of uveitis / R. Smit, G. Baarsma // *Curr Opin Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 6. – P.57–61.
  42. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 140(3). – P.509–516.
  43. **Suhler E. B.** Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial. / Suhler E. B., Lowder C. Y., Goldstein D. A. // *Br J Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 97(4). – P. 481–486.
  44. **Takase K.** Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet disease-related uveitis / K. Takase, S. Ohno, H. Ideguchi [et al] // *Rheumatol Int.* – 2011. – Vol. 31. – P. 243–245.
  45. **Taylor S. R.** New developments in corticosteroid therapy for uveitis / S. R. Taylor, H. Isa, L. Joshi [et al] // *Ophthalmologica.* – 2010. – Vol. 224. – P. 46–53.
  46. **Tracey D.** Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review / D. Tracey, L. Klareskog, E. H. Sasso [et al] // *Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 117(2). – P. 244–279.
  47. **Vallet H.** Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: multicenter study of 124 patients / H. Vallet, S. Riviere, A. Sanna [et al.] // *J Autoimmun.* – 2015. – Vol. 62. – P. 67–74.
  48. **Zannin M.E.** Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year follow up data from the Italian Registry / M.E. Zannin, C. Birolo, V.M. Gerloni [et al] // *J Rheumatol.* 2013. – Vol. 40(1). – P. 74–79.
  49. **Zeboulon N.** Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review / N. Zeboulon, M. Dougados, L. Gossec // *Ann Rheum Dis.* – 2008. – Vol. 67(7). – P. 955–959.
  50. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Хуміра®. Приказ МЗ України № 247 от 09.03.2017 (в виде предварительно наполненного шприца, содержащего 40 мг адалимумаба в 0,8 мл раствора). Регистрационное удостоверение № UA/13612/01/01.
  51. **Jaffe G., Dick A., Brezin A.** et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis / Jaffe G., Dick A., Brezin A., [et al] // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375. – P.932–943
  52. **Nguyen Q., Merrill P., Jaffe G., Dick A.** et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. / Nguyen Q., Merrill P., Jaffe G., Dick A., [et al] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. – P.1183–1192.

Поступила 01.08.2017

## Застосування біологічної терапії в лікуванні увеїтів. Сучасні тенденції

О. В. Зборовська, О. Е. Дорохова

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України», Одеса (Україна)

*Увеїт є причиною сліпоти приблизно в 10% випадків. Згідно з безліччю проведених досліджень, фактор некрозу пухлин-α грає важливу роль в розвитку увеїту. Інгібітори ФНП-α активно застосовуються в ревматології, а останнім часом і в офтальмології. Проведено аналіз літератури стосовно використанню інгібіторів ФНП-α при увеїтах. Проведено досить великі дослідження і отримані хороші результати засто-*

*сування інгібіторів ФНП-α при увеїтах при ювенільному ідіопатичному артриті, хворобі Бехчета, анкілозуючих спондилоартропатіях, саркоїдозі. Профіль побічних ефектів і безпека інгібіторів ФНП-α цілком прийнятні для застосування в клінічній практиці. Інгібітори ФНП-α володіють кортикостероїд-зберігаючим ефектом, що дозволяє знизити пов'язані з лікуванням побічні явища при високій ефективності терапії.*

**Ключові слова:** увеїт, інгібітор ФНП-α, адалімумаб