

Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом

Л.А. Галстян, Е.С. Жолобова, С.Н. Чебышева, А.В. Мелешкина, В.А. Серая, О.Ю. Лоскутова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis

L.A. Galstyan, E.S. Zholobova, S.N. Chebysheva, A.V. Meleshkina, V.A. Seraya, O.Yu. Loskutova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Ревматоидный увеит представляет серьезную проблему в ревматологии и офтальмологии в связи с особенностями заболевания — малозаметным началом, хроническим течением и высокой частотой инвалидизирующих осложнений. В обзоре проанализированы различные сведения о развитии и характере увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом. Приведен анализ результатов широкого спектра исследований этого заболевания. Рассмотрены особенности и результаты лечения детей с ревматоидным увеитом с использованием генно-инженерных биологических препаратов.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, увеит, генно-инженерная биологическая терапия.

Для цитирования: Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Чебышева С.Н., Мелешкина А.В., Серая В.А., Лоскутова О.Ю. Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 30–37. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-30-37>

Rheumatoid uveitis is a serious problem in rheumatology and ophthalmology due to the peculiarities of the disease — an undistinguished beginning, chronic course and a high incidence of disabling complications. The article analyzes various data on the development and nature of uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis. The authors describe the analysis of the results of various studies of this disease. They consider the features and results of treatment of children with rheumatoid uveitis using genetically engineered biological drugs.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, uveitis, genetic engineering biological therapy.

For citation: Galstyan L.A., Zholobova E.S., Chebysheva S.N., Meleshkina A.V., Seraya V.A., Loskutova O.Yu. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(2): 30–37 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-30-37>

Ювенильный идиопатический артрит — одно из наиболее распространенных заболеваний в детской ревматологической практике. Термин объединяет клинически разнородную группу артропатий неизвестной этиологии, возникающих в возрасте младше 16 лет. Ключевым аспектом патогенеза заболевания признан дисбаланс регуляции Т-клеточного звена иммунитета с последующей активацией каскада цитокиновых реакций, приводящих

к гиперпродукции и гиперциркуляции аутоантител к тканям суставов. Поражение глаз при ювенильном идиопатическом артрите (ревматоидный увеит) представляет серьезную клиническую и социальную проблему, поскольку при поздней диагностике и несвоевременной терапии возможно нарушение зрительной функции глаза вплоть до слепоты.

Распространенность

Наиболее частой причиной развития неинфекционного увеита у детей служит ювенильный идиопатический артрит [1]. Р. Carvounis и соавт. [2] провели систематический обзор, включивший 26 источников, опубликованных с 1980 по 2004 г. Кумулятивная заболеваемость увеитом составила 8,3% (95% доверительный интервал, ДИ, 7,5–9,1%) на 4598 случаев ювенильного идиопатического артрита. Вместе с тем показано, что эпидемиологические показатели варьируют в зависимости от географической локации исследования. Если в Скандинавии заболеваемость увеитом среди 411 пациентов с артритом составила 18% (95% ДИ 14,4–22,1%), то в Индии показатель оказался самым низким — 2,9% (95% ДИ 1,9–4,2%) на 866 больных артритом [2]. Когортное исследование с привлечением 859 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в Канаде продемонстрировало значение этнической принадлежности

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Галстян Леся Арутюновна — к.м.н., асс. кафедры детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), ORCID 0000-0002-5616-3998 dr.galstian@mail.ru

Жолобова Елена Спартаковна — д.м.н., проф. кафедры детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), ORCID 0000-0002-2835-2839

Чебышева Светлана Николаевна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), ORCID 0000-0001-5669-4214

Мелешкина Ангелина Валерьевна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), ORCID 0000-0002-4125-0335

Серая Валентина Анатольевна — к.м.н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), ORCID 0000-0001-9186-0126,

Лоскутова Ольга Юрьевна — к.м.н., врач-ревматолог, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), ORCID 0000-0002-9059-2745,

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

в качестве фактора риска развития увеита. Так, риск возникновения увеита у пациентов европеоидной расы выше в 3,5 раза, чем у представителей иных этнических групп ($p < 0,005$ с применением критерия χ^2 Пирсона) [3].

Помимо этногеографических особенностей имеются ассоциации увеита с клиническими и серологическими вариантами ювенильного идиопатического артрита. Так, в Германии анализ национального регистра больных с медианой длительности ювенильного идиопатического артрита 4,3 года продемонстрировал наибольшую кумулятивную долю пациентов с увеитом при олигоартрите — 25% (отношение шансов, ОШ 33; 95% ДИ 7,9–136,6), в то время как при полиартрите, позитивном по ревматоидному фактору (РФ), показатель составил всего 2% (ОШ 3; 95% ДИ 0,4–21,8) [4]. В проспективном обсервационном исследовании число случаев, позитивных по антинуклеарному фактору, в группе пациентов с увеитом было почти в 2 раза больше, чем в группе больных без увеита (66 и 37% соответственно). Возраст начала заболевания в основной группе составил 4,8 года (размах 0,6–15, медиана 3,2 года), в контрольной группе — 7,3 года (размах 0,9–16, медиана 6,8 года) [5]. Таким образом, риск развития увеита у больных с ювенильным идиопатическим артритом связан с национальными, возрастными и клинико-лабораторными характеристиками основного заболевания. Дальнейшее изучение предикторов ревматоидного увеита требует проведения масштабных популяционных исследований с применением единых классификационных критериев болезни [1].

Патогенез

Несмотря на очевидные ассоциативные связи ювенильного идиопатического артрита с увеитом, до сих пор не существует единого подхода в понимании патофизиологических механизмов развития внутриглазного воспаления. Как и при основном заболевании, дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета при увеите может быть генетически детерминирован. По данным британского исследования, проведенного в 1973 г., показано наличие антигена HLA-B27 у 50% пациентов с увеитом, ассоциированным с ювенильным идиопатическим артритом [6]. Исследование случай–контроль с участием 107 пациентов европеоидной расы с олигоартритом и РФ-негативным полиартритом показало связь носительства аллелей HLA-DRB1*11 и *13 с развитием увеита: ОШ 9,0 (95% ДИ 2,8–29,0) по сравнению со здоровыми лицами и ОШ 8,6 (95% ДИ 1,0–74,4) по сравнению с группой с изолированным ювенильным идиопатическим артритом [7]. В ряде работ, в том числе отечественных, показаны ассоциации HLA-A2 и HLA-DR5 / HLA-DRB1*11 с ранним началом олигоартрита у девочек и риском развития увеита [8].

В патогенезе ювенильного идиопатического артрита с увеитом главными провоспалительными цитокинами признаны гамма-интерферон и интерлейкин-17, вырабатываемые соответственно клетками Th1 и Th17 популяции CD4+ лимфоцитов [9, 10]. В исследовании Е.А. Дроздовой и соавт. уровень интерлейкина-17 в группе пациентов с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом ($n=20$) был выше, чем у больных артритом без увеита ($n=33$) и в контрольной группе ($n=35$) [11]. Принимая во внимание развитие увеита у пациентов, позитивных по антинуклеарному фактору, некоторые авторы приводят сведения о наличии аутоантител к компонентам глазного яблока при ювенильном идиопатическом артритом. Для подтверждения данной гипотезы проводилось экспериментальное исследование с инкубацией энуклеированных глазных яблок свиней в сыворотке крови пациентов с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом ($n=49$). Непрямое иммуногистохимическое исследование показало, что сывороточные аутоантитела оседали преимущественно в радужке ($n=35$) и ресничном теле ($n=37$). Кроме того, наличие цилиарных аутоантител независимо ассоциировалось с развитием осложнений увеита (коэффициент регрессии β 0,6; 95% ДИ 0,29–0,87; $p < 0,001$ с применением линейного регрессионного анализа) [12].

Варианты увеита при ювенильном идиопатическом артритом

Особенности развития и течения увеита при ювенильном идиопатическом артритом заключаются в том, что поражение глаз возникает после развития суставного синдрома (до 86,6%). Сроки манифестации увеита колеблются от 5 до 10 и 28 лет, но в некоторых случаях увеит предшествует развитию артрита на 2–12 лет [13].

По течению ревматоидный увеит может быть острым, подострым, хроническим и возвратным (вялотекущим). Для ремиссии увеита характерны отсутствие отека эпителия и стромы, наличие единичных «активированных» кератоцитов (с гиперрефлексивным ядром) в поле зрения в одном из слоев стромы (чаще в среднем). Преципитаты имеют четкие границы [14–23].

Для субактивного увеита характерен небольшой отек эпителия (границы клеток слегка ступенчаты) и стромы (границы ядер кератоцитов ступенчаты, ядра слегка деформированы, имеется легкая гиперрефлексивность экстрацеллюлярного матрикса). Эти изменения сочетаются с одним или более из следующих признаков: «активированные» и «склеенные» кератоциты от 2 до 5 в поле зрения в одном из слоев стромы (чаще — в среднем), разреженность стромы (проявляется диффузным и очаговым снижением плотности кератоцитов вследствие их ускоренной гибели на фоне воспаления), преципитаты с нечеткими границами, гипорефлексивные дефекты

эндотелия (обусловлены гибелью эндотелиоцитов под действием медиаторов воспаления) до 5 в поле зрения, единичные расширения межклеточных пространств, минимальная локальная гиперрефлексивность со ступенчатостью границ эндотелиальных клеток (по данным конфокальной микроскопии эквивалент «запотелости» эндотелия) [14–23].

Для вялотекущего увеита характерно наличие умеренного отека эпителия (выраженная ступенчатость границ клеток, увеличенные клетки и ядра) и стромы (выраженная ступенчатость границ ядер кератоцитов, деформированность ядер, выраженная гиперрефлексивность экстрацеллюлярного матрикса, повышенная рефлексивность всего слоя). Эти изменения сочетаются с одним или более из следующих признаков: «активированные» и «склеенные» кератоциты более 5 в поле зрения в одном из слоев стромы (чаще в среднем), разреженность и складки стромы, преципитаты с нечеткими границами, гипорефлексивные дефекты эндотелия от 5 до 20 в поле зрения, расширения межклеточных пространств от 2 до 5 в поле зрения, умеренная локальная гиперрефлексивность со ступенчатостью границ эндотелиальных клеток и фокальные клеточные тракции [16–23].

Для обострения увеита характерно наличие выраженного отека эпителия (границы клеток не дифференцируются, могут просматриваться отечные ядра) и стромы (ядра кератоцитов не видны); выраженная гиперрефлексивность экстрацеллюлярного матрикса, полностью нарушенная цитоархитектоника, выраженная гиперрефлексивность всего слоя) в сочетании с одним или более из следующих признаков: «активированные» и «склеенные» кератоциты более 5 в поле зрения во всех слоях стромы; разреженность и складки стромы (при обострении широкие и высокие, уменьшаются по мере стихания воспалительного процесса), преципитаты с нечеткими границами, гипорефлексивные дефекты эндотелия более 20 в поле зрения, расширения межклеточных пространств более 5 в поле зрения, выраженная локальная гиперрефлексивность со ступенчатостью границ эндотелиальных клеток, фокальные клеточные тракции и отек эндотелиоцитов [16–23].

В зависимости от протяженности поражения анатомических структур глазного яблока различают передний, промежуточный, задний и панuveит [13].

Клиническая картина

Ревматоидный увеит может клинически проявляться по типу острого ирита или иридоциклита, типичными симптомами которого служат боль в глазах, покраснение склер, головная боль, светобоязнь и нарушение остроты зрения. Однако на ранних стадиях заболевания поражение глаз может протекать бессимптомно, по типу хронического переднего увеита. Особенно настораживает подобный вариант течения у детей дошкольного возраста, поскольку

они не могут своевременно предъявить и полноценно описать свои жалобы [14]. По данным Е. Ядыкиной и соавт. [15], у 47% пациентов увеит диагностирован при первичном обращении к офтальмологу.

Особенности клинических проявлений увеита связаны с вариантом ювенильного идиопатического артрита, полом и возрастом начала заболевания (см. таблицу) [16, 24]. По течению выделяют увеит с малозаметными проявлениями и с выраженной клинической картиной. Бессимптомное течение увеита встречается при олигоартикулярном варианте артрита, РФ-отрицательном и РФ-положительном полиартрите, системной форме и псориатическом варианте болезни с началом в дошкольном возрасте. Увеит у 78–85% пациентов носит двусторонний характер. В иммунологическом анализе крови в 66–92% случаев выявляется антинуклеарный фактор.

Для энтезитассоциированного и псориатического вариантов ювенильного идиопатического артрита с дебютом в школьном возрасте характерен увеит с более явными симптомами обострения. Преимущественно наблюдаются острое течение и одностороннее поражение. Иммуногенетически выявляется положительный HLA-B27.

Ретроспективное исследование с анализом 62 случаев ювенильного идиопатического артрита с увеитом показало, что заболевание носит двухфазный характер с пиками активности в 4–6 и 10–11 лет; это указывает на необходимость динамического офтальмологического наблюдения [25]. Кроме того, необходимость скринингового обследования больных для выявления ревматоидного увеита обусловлена тем, что заболевание может прогрессировать до необратимых состояний: при олигоартикулярном варианте увеит осложняется дегенерацией роговицы практически в 100% случаев, катарактой — у 78% больных [26].

Диагностика

Британское общество детских и взрослых ревматологов рекомендует проведение первого офтальмологического осмотра у детей в течение 6 нед с момента постановки диагноза ювенильного идиопатического артрита и в течение 1 нед при наличии симптомов увеита [27]. Последующие 3 осмотра проводятся 1 раз в 2 мес, а частота ежеквартального обследования зависит от клинического варианта артрита и возраста дебюта заболевания. При прекращении иммуносупрессивной терапии пациент проходит скрининговое обследование каждые 8 нед в течение полугода [17, 27].

Скрининговое обследование больных для выявления ревматоидного увеита включает осмотр камер глаза и сетчатки с помощью щелевой лампы, тонометрию и измерение остроты зрения с учетом возраста пациента. Диагноз увеита основан на выявлении признаков воспаления в передней камере глазного яблока при исследовании щелевой лампой. Стандарты,

определенные номенклатурой Группы по стандартизации терминологии увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature, SUN), включают критерии повышения и снижения активности увеита, а также ремиссии заболевания, что позволяет использовать их для мониторинга течения заболевания [18]. Активность воспалительного процесса при ревматоидном увеите оценивается числом клеток во влаге передней камеры и визуально наблюдаемому накоплению плазменных белков [10, 19]. Альтернативным способом оценки накопления плазменных белков в передней камере является лазерная фотометрия. Значение фотометрии более 20 фотонных единиц в 1 мс, измеренное у 167 пациентов, ассоциировалось с развитием осложнений, угрожающих зрительной функции глаза [20].

Рутинное измерение внутриглазного давления необходимо для своевременной диагностики глаукомы даже при достаточном контроле активности воспалительного процесса. Ретроспективное исследование с участием 30 детей (42 пораженных глазных яблока) с ревматоидным увеитом, осложненным открытоугольной глаукомой, продемонстрировало короткий период повышения внутриглазного давления после регрессии признаков воспаления — в среднем 4,5 мес [21]. Измерение остроты зрения в динамике преследует две цели: оценку снижения зрительной функции вследствие активности хронического воспалительного процесса и анализ эффективности терапии. G. Ducos de Lahitte и соавт. [22], применив оптическую когерентную томографию, провели исследование желтого пятна у 38 пациентов с увеитом (62 пораженных глазных яблока). Макулопатия была выявлена в 82% случаев. Среди других осложнений ревматоидного увеита к потере зрения могут приводить лентовидная кератопатия, задние синехии, катаракта и отек диска зрительного нерва.

Лечение

Местное патогенетическое и симптоматическое лечение увеитов состоит из локальной нестероидной противовоспалительной терапии и назначения глюкокортикостероидов. Для местной терапии используют дексаметазон, дипроспан, также назначают инстиляции глюкокортикостероидов, мазевые формы для закладывания на ночь, инъекции препаратов (субконъюнктивальные при передних увеитах и парабульбарные при задних увеитах и панувеитах) [23]. В качестве патогенетической терапии неинфекционного увеита широко используется метотрексат. Основным подходом в терапии увеита при ювенильном идиопатическом артрите оставалось назначение базисных противоревматических препаратов для индукции ремиссии воспалительного процесса при минимизации использования топических и системных гормональных препаратов.

Генно-инженерные биологические препараты. Однако комбинированная терапия с назначением

глюкокортикостероидов и базисных противоревматических препаратов у 25–40% детей не приводит к ремиссии увеита [16, 23]. Длительное применение стероидных препаратов может вызвать системные и местные осложнения — артериальную гипертензию, сахарный диабет, катаракту и глаукому [21, 24]. Новое понимание патогенеза иммуновоспалительных процессов при ревматоидном увеите с выделением ключевых клеток и цитокинов позволило расширить рамки применения биологических агентов [28].

Адалimumаб. Это единственный ингибитор фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor- α , TNF- α), одобренный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA, США) для лечения неинфекционных увеитов [29]. В исследовании L. Vazquez-Cobian и соавт. [30] 14 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом получали лечение адалimumабом в течение 18 мес. Признаки воспаления уменьшились в 21 глазном яблоке (81%), в 4 (15%) динамика отсутствовала, в одном отмечалось ухудшение (4%). При этом авторы указывают на отсутствие клинически значимых побочных эффектов. В ретроспективном исследовании с участием 18 пациентов препарат продемонстрировал эффективность в 88% случаев [31]. В британском исследовании SYCAMORE A. Ramanan и соавт. [32] проводили сравнение эффективности адалimumаба в комбинации с метотрексатом и монотерапии метотрексатом при лечении ювенильного идиопатического артрита с увеитом. В исследование были включены около 90 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет с активным увеитом, которые получали терапию метотрексатом в течение не менее 12 нед. На протяжении 18 мес данная когорта пациентов продолжала получать метотрексат в терапевтической дозе, при этом одна группа детей также получала адалimumаб, а другая — плацебо. Окончательный анализ результатов исследования показал положительный эффект от лечения адалimumабом в комбинации с метотрексатом: ОШ 0,27 (95% ДИ 0,13–0,52). Данное исследование является одним из самых крупных в этой области.

В Российской Федерации адалimumаб был применен у 110 детей с ревматоидным увеитом (96 пораженных глазных яблок), рефрактерным к терапии иммуносупрессантами. Подкожные инъекции препарата проводили 2 раза в месяц в дозе 40 мг на введение; наблюдение длилось 52 нед. В результате удалось достигнуть ремиссии в 80 (83%) пораженных глазах, отмечено отсутствие нарушений витальных функций организма, а также отклонений лабораторных показателей [33]. Другое проспективное исследование с участием детей с подострым увеитом показало эффективность комбинированного применения адалimumаба с метотрексатом. К 46-й неделе в основной группе ремиссия достигнута в 26 (из 41) глазных яблоках, в то время как в группе с изолированным приемом метотрексата воспаление удалось

купировать лишь в 2 (из 22) глазах [34]. Ретроспективный анализ историй болезни 36 пациентов продемонстрировал снижение частоты обострений с 4 до 0 на одного больного в год [35].

В проспективном открытом нерандомизированном исследовании при применении комбинированной терапии метотрексатом и адалимумабом у 27 детей с увеитом, ассоциированным с ювенильным идиопатическим артритом, отмечался выраженное положительное влияние как на суставной синдром, так и на орган зрения [9]. Клинические наблюдения других российских авторов подтвердили эффективность применения адалимумаба в индукции ремиссии рефрактерных увеитов [36, 37].

Инфликсимаб. Положительные результаты лечения рефрактерного увеита у детей с использованием инфликсимаба получены Р. Kahn и соавт. [38]. Высокодозированный (10–20 мг/кг массы тела на введение) режим инфузий инфликсимаба привел к положительной динамике в 100% случаев ($n=17$), причем у 13 участников после 2 доз препарата признаки увеита были полностью купированы [38]. В исследовании с участием 16 пациентов с неинфекционным увеитом проводилась терапия инфликсимабом в дозе 5 мг на 1 кг массы тела. У 4 пациентов (2 с ювенильным идиопатическим артритом, 1 — с идиопатическим увеитом, 1 — с болезнью Бехчета) на 10–36-й неделе появилась рефрактерность к терапии. У 2 больных развилось осложнение в виде герпесвирусной инфекции [39]. В исследовании В. Нероева и соавт. [40] отмечено возникновение увеита у 4 детей, получавших инфликсимаб по поводу системных проявлений ювенильного идиопатического артрита. Проспективное исследование, посвященное сравнительной оценке адалимумаба ($n=43$) и инфликсимаба ($n=48$), показало большую эффективность первого препарата в индукции ремиссии переднего увеита [41]. Кроме того, инфликсимаб не используется в Российской Федерации для лечения детей с ювенильным идиопатическим артритом.

Этанерцепт. Препарат продемонстрировал меньшую эффективность в лечении увеита при ювенильном идиопатическом артрите по сравнению с ингибиторами TNF- α , представляющими моноклональные антитела. В 2005 г. J. Smith и соавт. [42] провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 12 пациентов с хроническим передним увеитом в возрасте от 6 до 15 лет. Семь пациентов получали этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг 2 раза в неделю, 5 — инъекции плацебо. Авторы не обнаружили различий между двумя группами: уменьшение симптомов воспаления было отмечено у 3 и 2 пациентов соответственно. При этом клинически значимых побочных эффектов препарата не выявлено [42].

В литературе имеются сведения о возможной триггерной роли этанерцепта в развитии эндогенного увеита. Шестеро взрослых пациентов (с ювенильным

идиопатическим артритом, анкилозирующим спондилитом, болезнью Стилла, псориазом) получали по 25 мг этанерцепта 2 раза в неделю по поводу артрита. Несмотря на положительную динамику в клинической картине артрита, у всех больных развился увеит, который впоследствии был купирован при смене терапии на инфликсимаб [43]. В другом исследовании у 31 (13,5%) из 229 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом до лечения этанерцептом манифестировал увеит, причем у 19 повторно, на фоне терапии препаратом. Авторы пришли к заключению об отсутствии влияния этанерцепта на частоту и степень тяжести увеита [44]. В недавно опубликованном исследовании с участием 3467 больных было показано, что частота возникновения увеита у пациентов, получавших этанерцепт в комбинации с метотрексатом, не отличается от таковой в группе изолированного приема метотрексата [45].

Абатацепт. В литературе имеются сведения об использовании абатацепта в лечении увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом, однако рандомизированные исследования не проводились. В 2008 г. S. Angeles-Han и соавт. [46] поделились положительным опытом применения абатацепта для индукции ремиссии увеита в течение 12 мес терапии в отсутствие клинически значимых побочных эффектов. Кроме того, описаны 2 случая увеита при артрите с рефрактерностью к двум биологическим лекарственным препаратам. У обоих пациентов удалось вызвать ремиссию приемом абатацепта в дозе 10 мг/кг, длительность ремиссии составила 10 и 16 мес [47]. Кроме того, представлен случай индукции ремиссии увеита у 20-летнего пациента с рефрактерным к биологическим препаратам ювенильным идиопатическим артритом, при этом прием абатацепта на момент наблюдения не привел к ремиссии артрита [48]. Аналогичные результаты отражены в серии из 7 наблюдений: у 6 больных ревматоидным увеитом, рефрактерным как минимум к двум ингибиторам TNF- α , применение 10 мг/кг абатацепта в течение 9 мес вызвало ремиссию увеита без побочных явлений. Однако 1 пациент выбыл из исследования вследствие обострения артрита и развития микоза полости рта [49]. Недавнее ретроспективное исследование с участием 21 пациента с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом, рефрактерным как минимум к одному ингибитору TNF- α , показало эффективность применения абатацепта у 11, но в течение последующих 3 мес у 8 больных произошел рецидив увеита; еще у 3 пациентов возникли новые глазные осложнения [50].

Российский опыт применения абатацепта отражен в описании случая рефрактерного артрита у 7-летней пациентки с анамнезом заболевания 4 года. Комбинированный прием абатацепта (10 мг на 1 кг массы тела), метотрексата (15 мг на 1 м² поверхности тела в неделю) и преднизолона (4 мг/сут) привел

к переходу увеита в субактивную стадию, а через 1,5 года лечения — к 6-месячной ремиссии [51].

Тоцилизумаб. Ингибитор рецепторов интерлейкина-6, одобренный к применению у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом с двухлетнего возраста. В ретроспективном исследовании приняли участие 17 пациентов с активным увеитом, рефрактерным к предшествующей терапии местными и системными глюкокортикоидами, метотрексатом и модифицирующими болезнь антиревматическими препаратами. Воспалительный процесс купирован у 10 больных после в среднем 6-месячной терапии тоцилизумабом, у оставшихся пациентов увеит персистировал. Кроме того, тоцилизумаб продемонстрировал эффективность в лечении макулярного отека у 5 участников исследования [52].

Вопрос длительности терапии биологическими лекарственными препаратами остается открытым, однако существуют рекомендации по продолжению лечения увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом, до 24 мес [53]. Ретроспективное когортное исследование с участием 50 детей с неинфекционным увеитом показало, что реактивация болезни возникла после прекращения приема инфликсимаба ($n=45$) или адалимумаба ($n=5$), при этом вероятность рецидива увеита была выше в группе пациентов, принимавших адалимумаб (ОШ 13,4; 95% ДИ 2,2–82,5) [54]. Кроме того, в литературе имеются немногочисленные сведения об испытании других классов генно-инженерных препаратов: CD20-антигенспецифичных монокло-

нальных антител — ритуксимаба, блокаторов рецепторов интерлейкина-1 и интерлейкина-2 — анакинры и даклизумаба [55–57].

Таким образом, результаты некоторых исследований свидетельствуют о возможности применения биологических лекарственных средств в качестве базисных противоревматических препаратов при рефрактерности к предшествующей терапии глюкокортикоидами и метотрексатом [58]. Наиболее успешными оказались исследования ингибитора TNF- α — адалимумаба, в то время как изучение эффективности и безопасности других генно-инженерных препаратов требует дальнейших исследований.

Заключение

В свете современного понимания патогенеза ювенильного идиопатического артрита и ассоциированного с ним увеита, а также успехов в развитии биологической терапии актуальными становятся исследования с применением биологических агентов в качестве нового поколения модифицирующих болезнь антиревматических препаратов. Опыт применения адалимумаба оказался наиболее успешным в индукции ремиссии ревматоидного увеита, рефрактерного к традиционной противовоспалительной терапии. Дефицит и неоднозначность данных об эффективности и безопасности биологических агентов обуславливают необходимость дальнейших исследований в области применения этого класса лекарственных средств в педиатрической ревматологической практике.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Heiligenhaus A., Heinz C., Edelsten C., Kotaniemi K., Minden K. Review for Disease of the Year: Epidemiology of Juvenile Idiopathic Arthritis and its Associated Uveitis: The Probable Risk Factors. *Ocular Immunol Inflamm* 2013; 21(3): 180–191. DOI: 10.3109/09273948.2013.791701
2. Carvounis P.E., Herman D.C., Cha S., Burke J.P. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol* 2006; 244: 281–290. DOI: 10.1186/1745-6215-15-14
3. Saurenmann R.K., Rose J.B., Tyrrell P., Feldman B.M., Laxer R.M., Schneider R., et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: Ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1974–1984. DOI: 10.1002/art.22709
4. Heiligenhaus A., Niewerth M., Ganzer G., Heinz C., Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology* 2007; 46: 1015–1019. DOI: 10.1093/rheumatology/kem053
5. Kotaniemi K., Kautiainen H., Karma A., Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis. A prospective study. *Ophthalmology* 2001; 108: 2071–2075. DOI: 10.1016/j.jaapos.2008.03.007
6. Brewerton D.A., Caffrey M., Nicholls A., Walters D., James D.C. Acute anterior uveitis and HL-A 27. *Lancet* 1973; 2: 994–996.
7. Angeles-Han S.T., McCracken C., Yeh S., Jang S.R., Jenkins K., Cope S. et al. HLA Associations in a Cohort of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis With and Without Uveitis. *Investigat Ophthalmol Visual Sci* 2015; 56(10): 6043–6048. DOI: 10.1186/s12969-015-0018-8
8. Murray K.J., Moroldo M.B., Donnelly P., Prahalad S., Passo M.H., Giannini E.H., Glass D.N. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis — associated HLA alleles. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1843–1853. DOI: 10.1167/iavs.15-17168.
9. Жолобова Е.С., Галстян Л.А., Николаева М.Н., Лоскутова О.Ю., Старикова А.В., Денисова Е.В. Эффективность адалимумаба при лечении ювенильного идиопатического артрита с увеитом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2014; 3: 67–71. [Zholobova E.S., Galstyan L.A., Nicolaeva M.N., Loskutova O.Yu., Starikova A.V., Denisova E.V. Efficacy of adalimumab for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics* 2014; 3: 67–71. (in Russ)]. DOI: 10.15690/vsp.v14i6.1475
10. Sen E.S., Dick A.D., Ramanan A.V. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Nature Rev Rheumatol* 2015; 11(6): 338–348. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.20
11. Дроздова Е.А., Ядыкина Е.В. Значение интерлейкина-17 в развитии увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). *Вестник Оренбургского государственного университета* 2015; 12(187): 64–70. [Drozhdova E.A., Yadykina E.V. Significance of interleukin-17 in the development of uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Vestnik OGU* 2015; 12(187): 64–70. (in Russ)]

12. Walscheid K., Hennig M., Heinz C., Wasmuth, S., Busch M., Bauer D. et al. Correlation between disease severity and presence of ocular autoantibodies in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 3447–3453. DOI: 10.1167/iov.13-13444
13. Deschenes J., Murray P.I., Rao N.A., Nussenblatt R.B. International Uveitis Study Group International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2008; 16(1): 1–2. DOI: 10.1080/09273940801899822
14. Clarke S.L., Sen E.S., Ramanan A.V. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatric Rheumatol Online J* 2016; 14(27). DOI: 10.1186/s12969-016-0088-2
15. Ядыкина Е.В., Дроздова Е.А., Ивановская Е.А. Предрасполагающие факторы риска развития увеита при ювенильном идиопатическом артрите. *Медицинский вестник Башкортостана* 2014; 2: 190–193. [Yadykina E.V., Drozdova E.A., Ivanovskaya E.A. Predisposing risk factors for the development of uveitis related to juvenile idiopathic arthritis. *Meditinskii vestnik Bashkortostana* 2014; 2: 190–193. (in Russ)]
16. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. Тверь: Триада, 2004; 100. [Katargina L.A., Arhipova L.T. Uveitis: pathogenetic immunosuppressive therapy. Tver': Triada, 2004; 100. (in Russ)]
17. British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology, Royal College of Ophthalmology. Guidelines for screening for Uveitis in Juvenile idiopathic arthritis. 2006; 55: 373–377. DOI: 10.118/s112969-017-0185-x
18. Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(3): 509–516. DOI: 10.1056/NEJMc1603618
19. Tappeiner C., Heinz C., Roesel M., Heiligenhaus A. Elevated laser flare values correlate with complicated course of anterior uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(6): 521–527. DOI: 10.1111/j.1755-3768.
20. Holland G.N. A reconsideration of anterior chamber flare and its clinical relevance for children with chronic anterior uveitis (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007; 105: 344–364.
21. Heinz C., Schumacher C., Roesel M., Heiligenhaus A. Elevated intraocular pressure in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis, often detected after achieving inactivity. *Brit J Ophthalmol* 2012; 96: 140–141. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300731
22. Ducos de Lahitte G., Terrada C., Tran T., Cassoux N., Le Hoang P., Kodjikian L. et al. Maculopathy in uveitis of juvenile idiopathic arthritis: coherence tomography study. *Brit J Ophthalmol* 2008; 92(8): 1159. DOI: 10.1136/bjo.2007.120675
23. Hawkins M.J., Dick A.D., Lee R.J., Ramanan A.V., Carreño E., Guly C.M. et al. Managing juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Surv Ophthalmol* 2016; 61(2): 197–210. DOI: 10.1016/j.survophthal.2015.10.005
24. Ревматология. Национальное руководство. Под редакцией Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 720. [Rheumatology. E.L. Nasonov, V.A. Nasonova (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2008; 720. (in Russ)]
25. Hoeve M., Kalinina Ayuso V., Schalijs-Delfos N.E., Los L.I., Rothova A., de Boer J.H. The clinical course of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in childhood and puberty. *Brit J Ophthalmol* 2012; 96: 852–856. DOI: 10.1371/journal.pone.0164312
26. Дроздова Е.А., Ядыкина Е.В. Клинические параллели течения увеита и артрита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. *Вестник СМУ* 2014; 1–2: 41–44. [Drozdova E.A., Yadykina E.V. Clinical parallels of uveitis and arthritis course in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Vestnik SMU* 2014; 1–2: 41–44. (in Russ)]
27. Davies K., Cleary G., Foster H., Hutchinson E., Baildam E. British Society of Paediatric and Adolescent Rheumatology BSPAR standards of care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2010; 49(7): 1406–1408. DOI: 10.1186/s12969-017-0170-4
28. Merida S., Palacios E., Navea A. New Immunosuppressive Therapies in Uveitis Treatment. *Int J Mol Sci* 2015; 16(8): 18778–18795. DOI: 10.3390/ijms160818778
29. La Mattina K.C., Goldstein D.A. Adalimumab for the treatment of uveitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13(3): 181–188. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1288097
30. Vazquez-Cobian L.B., Flynn T., Lehman T.J. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr* 2006; 149(4): 572–575. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.04.058
31. Biester S., Deuter C., Michels H., Haefner R., Kuemmerle-Deschner J., Doycheva D. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Brit J Ophthalmol* 2007; 91: 319–324. DOI: 10.1136/bjo.2006.103721
32. Ramanan A.V., Dick A.D., McKay A., Jones A., Williamson P., Compeyrot-Lacassagne S. et al. A randomized 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. *Arthritis Rheum* 2015; 67(10). DOI: 10.1186/s12969-016-0088-2
33. Алексеева Е.И., Митенко Е.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б. и др. Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. *Вопросы современной педиатрии* 2012; 1: 111–118. [Alekseeva E.I., Mitenko E.V., Valieva S.I., Bzarova T.M., Denisova R.V., Isaeva K.B. et al. Efficacy and safety of pediatric juvenile idiopathic arthritis and uveitis treatment with adalimumab. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2012; 1: 111–118. (in Russ)] DOI: 10.15690/vsp.v1i1.141
34. Кельцев В.А., Гребенкина Л.И., Моисеева Е.Д. Сравнительная оценка эффективности и безопасности лечения адалимумабом в комбинации с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у детей с полиартрикулярным ювенильным идиопатическим артритом в сочетании с увеитом. *Вопросы современной педиатрии* 2014; 6: 60–66. [Kel'tsev V.A., Grebyonkina L.I., Moiseeva E.D. Comparative evaluation of the efficacy and safety of treatment using adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate monotherapy in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis in combination with uveitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2014; 6: 60–66. (in Russ)] DOI: 10.15690/vsp.v14i6.1475
35. Гайдар Е.В., Костик М.М., Дубко М.Ф., Масалова В.В., Снегирева Л.С., Исупова Е.А. и др. Эффективность адалимумаба при хроническом переднем увеите, ассоциированном с ювенильным идиопатическим артритом и резистентным к терапии метотрексатом: ретроспективное исследование серии случаев. *Педиатрическая фармакология* 2016; 4: 340–344. [Gajdar E.V., Kostik M.M., Dubko M.F., Masalova V.V., Snegireva L.S., Isupova E.A. et al. The Efficiency of Adalimumab in Cases of Chronic Methotrexate-Resistant Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Anterior Uveitis: Retrospective Case Series Study. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2016; 4: 340–344. (in Russ)] DOI: 10.15690/pf.v13i4.1605
36. Павхун Т.В., Шишкина И.К., Пищулина И.В., Юсупова М.Х., Горшкова Л.В. Эффективность применения ингибитора TNF-α адалимумаба у пациентки с хроническим увеитом в дебюте ювенильного идиопатического артрита. *Педиатрическая фармакология* 2016; 1: 54–58. [Pavhun T.V., Shishkina I.K., Pishchulina I.V., Yusupova M.K., Gorshkova L.V. Efficacy of use TNF-α inhibitor adalimumab in a female patient with chronic uveitis in the onset of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2016; 1: 54–58. (in Russ)] DOI: 10.15690/pf.v13i1.1516

37. Исаева К.Б., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Слепцова Т.В., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и др. Опыт применения адалимумаба у пациентки с ранним дебютом ювенильного идиопатического артрита и увеитом. Вопросы современной педиатрии 2014; 4: 156–161. [Isaeva K.B., Alekseeva E.I., Denisova R.V., Sleptsova T.V., Bzarova T.M., Valieva S.I. et al. Experience of the adalimumab application for the patient with early debut of juvenile idiopathic arthritis and uveitis. Voprosy sovremennoi pediatrii 2014; 4: 156–161. (in Russ)]
38. Kahn P., Weiss M., Imundo L., Levy D.M. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. Ophthalmology 2006; 113: 860–864. DOI: 10.5402/2012/765380
39. Ayranci O., Tugal-Tutkun I., Kasapcopur O. Infliximab treatment for refractory childhood uveitis. 9th International Congress IOIS, 2007; OP10-05. DOI: 10.4274/tjo.09581
40. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Старикова А.В., Любимова Н.В. Эффективность генно-инженерных биологических препаратов в лечении увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями у детей. Научно-практическая ревматология 2012; 4(53): 91–95. [Neroev V.V., Katargina L.A., Denisova E.V., Starikova A.V., Lyubimova N.V. Efficacy of genetically engineered biological agents in the treatment of uveitis associated with rheumatic diseases in children. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2012; 4(53): 91–95. (in Russ)]
41. Zannin M.E., Birolo C., Gerloni V., Miserocchi E., Pontikaki I., Paroli M.P. et al. Safety and Efficacy of Infliximab and Adalimumab for Refractory Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: 1-year Followup Data from the Italian Registry. J Rheumatol 2013; 40(1): 74–79. DOI: 10.3899/jrheum.120583
42. Smith J.A., Thompson D.J., Whitcup S.M., Suhler E., Clarke G., Smith S. et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res 2005; 53: 18–23. DOI: 10.1002/art.20904
43. Kakkassery V., Mergler S., Pleyer U. Anti-TNF-alpha Treatment: A Possible Promoter in Endogenous Uveitis? Observational Report on Six Patients: Occurrence of Uveitis Following Etanercept Treatment. Curr Eye Res 2010; 35: 751–756. DOI: 10.3109/02713683.2010.486520
44. Schmeling H., Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2005; 44: 1008–1011. DOI: 10.1093/rheumatology/keh658
45. Foeldvari I., Becker I., Horneff G. Uveitis events during adalimumab, etanercept, and methotrexate therapy in juvenile idiopathic arthritis: data from the biologics in pediatric rheumatology registry. Arthritis Care Res 2015; 67(11): 1529–1535. DOI: 10.1002/acr.22613
46. Angeles-Han S., Flynn T., Lehman T. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. A case report. J Rheumatol 2008; 35(9): 1897–1898. DOI: 10.1007/s40674-017-0057-z
47. Elhai M., Deslandre C.J., Kahan A. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: two new cases. Comment on the article by Zulian et al. Arthritis Care Res 2011; 63: 307–308. DOI: 10.1002/acr.20359
48. Alpighiani M.G., Salvati P., Vannati M., Bagnis A., Papadia M., Traverso C.E. et al. Abatacept for severe anti TNF-alpha refractory JIA-associated uveitis: a case report. Clin Exp Rheumatol 2011; 29: 410. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.010
49. Zulian F., Balzarini M., Falcini F., Martini G., Alessio M., Cimaz R. et al. Abatacept for Severe Anti-Tumor Necrosis Factor alpha Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis-Related Uveitis. Arthritis Care Res 2010; 62: 821–825. DOI: 10.1002/acr.20115
50. Tappeiner C., Miserocchi E., Bodaghi B., Kotaniemi K., Mackensen F., Gerloni V. et al. Abatacept in the Treatment of Severe, Longstanding, and Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol 2015; 42(4): 706–711. DOI: 10.3899/jrheum.140410
51. Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Старикова А.В., Денисова Е.В. Эффективность терапии абатацептом у пациентки с ювенильным идиопатическим артритом и двухсторонним увеитом. Вопросы современной педиатрии 2016; 3: 307–310. [Galstyan L.A., Zholobova E.S., Starikova A.V., Denisova E.V. Efficacy of abatacept therapy in a patient with juvenile idiopathic arthritis and bilateral uveitis. Voprosy sovremennoi pediatrii 2016; 3: 307–310. (in Russ)] DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1569
52. Tappeiner C., Mesquida M., Adan A., Anton J., Ramanan A.V., Carreno E. et al. Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol 2016; 43(12): 2183–2188. DOI: 10.3899/jrheum.160231
53. Bou R., Adan A., Borrás F., Bravo B., Calvo I., De Inocencioet J. et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. Rheumatol Int 2015; 35(5): 777–785. DOI: 10.1007/s00296-015-3231-3
54. Lerman M.A., Lewen M.D., Kempen J.H., Monte D.M. Uveitis reactivation in children treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors. Am J Ophthalmol 2015; 160(1): 193–200. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.04.016
55. Heiligenhaus A., Miserocchi E., Heinz C., Gerloni V., Kotaniemi K. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). Rheumatology (Oxford) 2011; 50: 1390–1394. DOI: 10.4274/tjo.09581
56. Sen H.N., Levy-Clarke G., Faia L.J., Li Z., Yeh S., Barron K.S. et al. High-dose daclizumab for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated active anterior uveitis. Am J Ophthalmol 2009; 148: 696–703. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.06.003
57. Hayward K., Wallace C.A. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Res & Therapy 2009; 11: 216. DOI: 10.1186/ar2619
58. Салугина С.О., Катаргина Л.А., Старикова А.В. Ревматические заболевания и поражение глаз у детей. Научно-практическая ревматология 2004; 42(1): 78–81. [Salugina S.O., Katargina L.A., Starikova A.V. Rheumatological diseases and eyes lesions in children. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2004; 42(1): 78–81. (in Russ)] DOI: 10.14412/1995-4484-2004-1389

Поступила: 21.01.19

Received on: 2019.01.21

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Жолобова Е.С. сотрудничает с Abbvie, Pfizer, Rosh, Novartis, BMC, MSD.

Мелешкина А.В., Чебышева С.Н. сотрудничают с Novartis.

Zholobova E.S. cooperates with Abbvie, Pfizer, Roche, Novartis, MMC, MSD.

Meleshkina A.V., Chebyshev, S.N. cooperate with Novartis.