

Чтобы удовлетворить эту потребность, Американский колледж ревматологии (ACR - American College of Rheumatology) и Фонд борьбы с артритом (AF - Arthritis Foundation) созвали экспертные группы детских ревматологов и офтальмологов для разработки первых рекомендаций ACR/AF по скринингу, мониторингу и лечению связанных с ЮИА хронического и острого увеитов. Признавая важность тесного сотрудничества и общения между детскими ревматологами и офтальмологами, настоящие клинические рекомендации были разработаны экспертами обеих специальностей. Свой вклад сделали и комиссии, включавшие родителей и пациентов. В целом, как врачи, так и родители и пациенты должны использовать общий принцип принятия решений, учитывающий предпочтения и потребности пациентов. Рекомендации по лечению детей с ЮИА, проявляющимся в форме несистемного полиартрита, сакроилеита и энтезита, были разработаны одновременно и представлены отдельно (12).

МЕТОДЫ

Обзор методологии. Настоящий документ разработан согласно указаниям ACR по созданию клинических рекомендаций (<http://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines>). В процессе использована рабочая группа по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций (GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) (www.gradeworkinggroup.org), позволившая оценить качество имеющихся фактических данных (13-15). Управление потенциальными конфликтами интересов осуществляли согласно политике ACR (информация об участниках доступна на <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/JIA-Guideline-Disclosures.pdf>). В приложении 1 (доступно на веб-сайте *Arthritis Care & Research* по адресу <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23871/abstract>) представлены подробные описания методов.

Группа по разработке клинических рекомендаций. В данной работе участвовало 5 групп: 1) Группа руководителей высшего звена из 4 детских ревматологов, которые контролировали и координировали проект, формулировали первоначальные клинические вопросы, а также составляли публикацию; 2) группа по обзору литературы, возглавляемая опытным консультантом, которая завершила поиск литературы и абстрагирование данных и оценила качество доказательной базы; 3) группа экспертов, состоявшая из 9 детских ревматологов и одного офтальмолога с опытом лечения увеита у детей, разработавшая вопросы, касающиеся пациентов/выборки, лечения, сравнения и результатов (PICO - Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes), и определившая рамки проекта; 4) комиссия для голосования, состоявшая из 15 детских ревматологов и 2 взрослых пациентов с ЮИА, которые оказали помощь в разработке рамок проекта и в уточнении вопросов PICO, анализе сопоставимых данных, а также голосовали за внедрение рекомендаций; 5) группа родителей и пациентов, состоящая из 9 взрослых пациентов с ЮИА и 2 родителей детей с ЮИА и увеитом, которые рассмотрели сопоставленные данные и предоставили информацию о своих ценностях и предпочтениях в ходе отдельного заседания. В приложении 2 (доступно на веб-сайте *Arthritis Care & Research* по адресу <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23871/abstract>) представлены списки участников каждой группы. В соответствии с политикой ACR главный исследователь и команда по обзору литературы не имели потенциальных конфликтов интересов. Также лишены конфликтов интересов были более 50% членов каждой из команд.

Таблица 1. Термины, определения и медицинские вмешательства*

Термин/препарат	Определение/название
Термины	
Контролируемый увеит	Неактивные клетки передней камеры класса OR <1+ без новых осложнений, вызванных активным воспалением, в соответствии со стандартизацией номенклатурных критериев увеита†
Осложнения в связи с активным воспалением‡	Новообразованные периферические передние синехии, задние синехии, воспалительные мембраны или цистойдный макулярный отек
Дополнительные симптомы активного воспаления	Свежие кератиновые преципитаты, усиление воспалительной гиперемии и гипотония
Осложнения в связи с кумулятивным повреждением	Катаракта, глаукома/повышенное внутриглазное давление, гипотония или последствия кератиновых отложений (гиалинизированные рубцы или остаточные кератиновые преципитаты) §
Утрата контроля над увеитом‡	Увеличение числа клеток передней камеры глаза до уровня 1+ или более или появление новых симптомов/осложнений воспаления†
Новая активность увеита	Отсутствие увеита в анамнезе или утрата контроля над ранее контролируемым увеитом
Системная терапия	Небиологические БМАРП и биологические препараты
Препараты, включенные в клинические рекомендации	
Кортикостероиды	Глазные капли Системные (для приема внутрь)
Небиологические БМАРП	Метотрексат Лефлуномид Микофенолат Циклоспорин
Биологические БМАРП	Моноклональные ингибиторы ФНО (адалимумаб, инфликсимаб) Этанерцепт Абатацепт Тоцилизумаб

* БМАРП = болезнь-модифицирующие препараты для лечения ревматоидного артрита; иФНО = ингибитор фактора некроза опухолей.

† Увеличение числа клеток передней камеры глаза до уровня 1+ = 6-15 клеток в поле в щелевом пучке 1 × 1 мм.

‡ Потеря контроля над увеитом, активным увеитом и осложнениями может привести к частичной или постоянной утрате зрения.

§ Эти изменения необратимы и не должны быть показанием к изменению терапии в отсутствие активного воспаления.

Разработка вопросов PICO и значение результатов. Группа руководителей высшего звена определила первоначальные рамки проекта, ключевые принципы и соответствующие вопросы PICO. Последние затем были представлены группам по разработке клинических рекомендаций для рассмотрения на очной встрече с определением плана проекта. Основу для оценки общего качества доказательной базы составили критерии GRADE (13).

Во время обзорной встречи также были обсуждены и согласованы рамки, ключевые термины и определения (таблица 1). Группа экспертов выбрала следующие 3 направления: 1) офтальмологический скрининг увеита у детей с ЮИА, 2) офтальмологический мониторинг установленного увеита у детей с ЮИА, и 3) использование местных и системных кортикостероидов и системных иммунодепрессантов для лечения увеита. Настоящее руководство предназначено для детей с ЮИА и хроническими или острым передним увеитом (ХПУ, ХОУ). Группа экспертов определила «контролируемый увеит» как неактивный ИЛИ как увеит с увеличением числа клеток передней камеры (ПК) глаза до уровня 1+ без новых осложнений из-за активного воспаления в соответствии с критериями стандартизации номенклатуры увеита (SUN - Standardization of Uveitis Nomenclature) (16). «Потеря контроля» над увеитом определяли как увеличение количества клеток передней камеры глаза до уровня 1+ или более или появление новых симптомов/осложнений воспаления. Увеличение числа клеток передней камеры глаза до уровня 1+ = 6-15 клеток в поле в щелевом пучке 1 × 1 мм при осмотре через биомикроскоп. Термин «новая активность

увеита» включал либо развитие данного состояния при отсутствии увеита в анамнезе, либо рецидив с потерей контроля над ранее контролируемым увеитом. Также были определены осложнения, вызванные активным воспалением, дополнительными симптомами активного воспаления и осложнениями в результате кумулятивного повреждения (таблица 1). Потеря контроля над увеитом, активным увеитом и осложнениями могли привести к частичной или постоянной утрате зрения.

Критические и значимые результаты менялись в зависимости от типа рекомендации (таблица 2). Критические результаты, связанные со скринингом, включали недавно установленный диагноз увеита либо увеита с любыми офтальмологическими осложнениями (таблица 2). Критические результаты, связанные с мониторингом, включали потерю контроля над увеитом и новые осложнения из-за воспаления. Критические результаты, связанные с применением лекарственных средств, включали потерю контроля над увеитом, частоту потери контроля над увеитом (частоту увеита или частоту потери контроля над увеитом, т. е. количество эпизодов в единицу времени), контроль над увеитом через 1 месяц и через 3 месяца, новые офтальмологические осложнения от применения кортикостероидов (катаракта, глаукома/повышенное внутриглазное давление [ВГД], инфекция) и новые офтальмологические осложнения из-за воспаления, впервые выявленного увеита и рецидива увеита. Другими важными результатами мониторинга были степень тяжести и выраженность воспаления, а для применения лекарственных средств - побочные эффекты системной терапии, время до достижения контроля над увеитом и время до потери контроля над увеитом.

Таблица 2. Критические и значимые результаты*

Тип рекомендации	Результат
Скрининг	
Критические результаты	Недавно установленный диагноз увеита Недавно установленный диагноз увеита с ЛЮБЫМ офтальмологическим осложнением
Мониторинг	
Критические результаты	Потеря контроля над увеитом Новые осложнения из-за воспаления
Значимые результаты	Тяжесть/выраженность воспаления
Лечение	
Критические результаты	Потеря контроля над увеитом Встречаемость потери контроля над увеитом Контроль над увеитом через 1 и 3 месяца Вновь возникшие офтальмологические осложнения кортикостероидов (катаракта, глаукома/повышенное внутриглазное давление, инфекция) Новые офтальмологические осложнения из-за воспаления Впервые выявленный увеит Рецидив увеита
Значимые результаты	Побочные эффекты системной терапии Время до контроля над увеитом Время до потери контроля над увеитом

* Варьировало в зависимости от рекомендаций

Синтез литературных данных и уровни доказательности. Систематический поиск среди опубликованной англоязычной литературы проводился в базах OVID Medline, PubMed, Embase и Кокрановской библиотеке (включая Кокрановскую базу данных систематических обзоров, базу данных обзоров по эффективности медицинских вмешательств, Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований и оценку медицинских технологий) с момента открытия каждой базы данных до 12 июня 2017 г. (см. Дополнительное приложение 4, доступное на веб-сайте *Arthritis Care & Research* по адресу

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23871/abstract>); дополнительные поиски были проведены 13 октября 2017 г. Программное обеспечение DistillerSR (<https://distillercer.com/products/distillersr-systematic-reviewsoftware/>) (приложение 4, доступное на веб-сайте *Arthritis Care & Research* по адресу <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23871/abstract>) облегчало отбор дублирующихся результатов поиска литературы. Рецензенты вводили извлеченные данные в программное обеспечение RevMan (<http://tech.cochrane.org/revman>) и оценивали риск системных ошибок в первичных исследованиях, используя инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки систематической ошибки (<http://handbook.cochrane.org/>). Файлы RevMan были экспортированы в программное обеспечение GRADEpro для составления таблицы, содержащей сводку результатов GRADE (приложение 5, доступное на веб-сайте *Arthritis Care & Research* по адресу <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23871/abstract>) для каждого вопроса PICO (17).

По возможности сводки фактических данных включали преимущества и недостатки результатов лечения, представлявших интерес в разных исследованиях, а также относительный эффект (величина эффекта и 95% доверительный интервал), абсолютные эффекты и количество участников. Мы оценили качество доказательной базы для каждого критического и важного результата как высокое, среднее, низкое или очень низкое с учетом ограничений дизайна исследования, риска системной ошибки, несопоставимости, косвенности, неточности и других факторов, согласно рекомендациям GRADE.

Переход от доказательной базы к рекомендациям. Методология GRADE подразумевает, что комиссии создают рекомендации, основываясь на балансе преимуществ и недостатков, качестве доказательств (т. е. уверенности в достоверности результатов) и ценностях и предпочтениях родителей или пациентов. Определение баланса между желаемыми и не желаемыми результатами терапии требовало оценки относительной ценности данных результатов по мнению пациентов. Когда после поиска литературе отсутствовали убедительные доказательства, рекомендации основывали на ценностях/предпочтениях группы родителей и пациентов, а также на опыте членов комиссии для голосования (включающей врачей и двух пациентов).

Согласование общего мнения. Комиссия для голосования осуществляла голосование за показания и значимость рекомендаций, связанных с каждым вопросом PICO. Рекомендации требовали 70% уровня согласия; если данный уровень не был достигнут во время первоначального голосования, перед повторным голосованием члены комиссии проводили дополнительные обсуждения, включавшие при необходимости переписывание рекомендаций вплоть до формирования общего мнения (18). Для всех рекомендаций предоставлено письменное объяснение данного решения и условия, при которых возможен альтернативный выбор. Второй тур голосования был проведен после очной встречи для выработки рекомендаций по дополнительным вопросам. В некоторых случаях для большей ясности комиссия для голосования объединила вопросы PICO в одну рекомендацию. Некоторые вопросы PICO были опущены во время согласительного совещания из-за недостаточности доказательств для вынесения официальной рекомендации (см. приложение 6, доступное на веб-сайте *Arthritis Care & Research* по адресу <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23871/abstract>).

Переход от рекомендаций к клинической практике. Эти рекомендации предназначены для помощи врачам в совместном выборе лечения с родителями и пациентами. Врачи и родители/пациенты должны принимать во внимание все проявления ЮИА, сопутствующие заболевания и функциональное состояние пациента при выборе оптимальной терапии в каждом конкретном случае.

РЕЗУЛЬТАТЫ/РЕКОМЕНДАЦИИ

В результате поиска литературы изначально найдено 1704 ссылки, 131 из которых были удалены из-за дублирования, также обнаружено 1537 уникальных ссылок на увеит. Полные тексты статей были абстрагированы и оценены на основе 34 вопросов RICO. Доступная доказательная база по всем вопросам RICO была очень низкого качества в основном из-за отсутствия доказательств или их косвенности. Большинство статей были основаны на наблюдательных исследованиях, которые считаются некачественными в системе GRADE.

Как интерпретировать рекомендации

1. *Настоятельная рекомендация* означает уверенность комиссии по голосованию, что желаемые результаты ее выполнения превышают возможные нежелательные эффекты (или наоборот). Следовательно, данная последовательность действий применима ко всем или почти всем пациентам, за исключением небольшой доли больных, которые не захотят им следовать. Из-за риска глазных осложнений с последующей утратой зрения за счет нерегулярного или редкого отслеживания, а также в связи с безопасностью офтальмологических осмотров все рекомендации по осмотру глазных детей с увеитом были настоятельными, несмотря на очень низкое качество доказательной базы. Пациенты были обеспокоены последствиями редкого мониторинга и согласились, что рекомендованный режим оправдан, невзирая на стоимость и неудобство частых посещений.
2. *Условная рекомендация* означает мнение комиссии для голосования, что желаемые последствия выполнения рекомендации перевешивают нежелательные эффекты, поэтому данный порядок действий применим для большинства пациентов, но некоторые могут не захотеть ему следовать. Из-за отсутствия убедительных доказательств условные рекомендации чувствительны к предпочтениям пациентов и всегда требуют совместного подхода к принятию решений. Все рекомендации по лечению были условными, за исключением 1, связанной с постепенным снижением дозы местных глюкокортикоидов (рекомендация 18).
3. Все рекомендации имели очень низкое качество доказательной базы; таким образом, большинство рекомендаций условны.
4. Все рекомендации предназначены для детей с ЮИА, имеющих ассоциированный увеит или риск его развития *независимо от активности артрита и других проявлений ЮИА*.
5. При принятии решения о частоте офтальмологического мониторинга и выборе лечения решающее значение имеет тесное сотрудничество и общение между ревматологами и офтальмологами. Необходимо учитывать степень воспаления глаз, наличие осложнений, использование местных кортикостероидов и уровень ВГД.

Таблица 3. Рекомендации по офтальмологическому скринингу, офтальмологическому мониторингу и лечению детей с увеитом, связанным с ЮИА*

Рекомендация
Рекомендации по офтальмологическому скринингу
Детям и подросткам с ЮИА и высоким риском развития увеита:†
Условно рекомендован офтальмологический скрининг каждые 3 месяца (рекомендация 1, PICO 1).
Рекомендации по офтальмологическому мониторингу
Детям и подросткам с ЮИА и контролируемым увеитом, которые:
- При постепенном снижении дозы или отмене местных кортикостероидов <i>настоятельно</i> предпочтительнее офтальмологический осмотр в течение не более чем одного месяца после любого изменения местной кортикостероидной терапии (рекомендация 2, PICO 3). - При стабильной терапии офтальмологический мониторинг <i>настоятельно</i> рекомендовано проводить не реже, чем каждые 3 месяца (рекомендация 3, PICO 2). - При постепенном снижении дозы или отмене системной терапии <i>настоятельно</i> рекомендован офтальмологический осмотр в течение не менее чем двух месяцев после изменения системной терапии (рекомендация 4, PICO 4).
Рекомендации по применению кортикостероидов
У детей и подростков с ЮИА и активным ХПУ:
- Условно для местного лечения предпочтительнее использовать преднизолон ацетат 1%, а не дифлупреднат (рекомендация 5, PICO 10). - Добавление или увеличение дозы местных кортикостероидов с целью кратковременного контроля условно предпочтительнее присоединения системных кортикостероидов (рекомендация 6, PICO 11).
Детям и подросткам с ЮИА и ХПУ, все еще нуждающимся в 1-2 каплях/сут преднизолон ацетата 1% (или аналогичного препарата) для контроля над увеитом:
- В отсутствие системной терапии условно предпочтительнее добавление системной терапии для постепенного уменьшения дозы местных кортикостероидов, а не отсутствие ее добавления и продолжение монотерапии местными кортикостероидами (рекомендация 8, PICO 7). - Если а фоне системной терапии по-прежнему требуется 1-2 капли преднизолон ацетата 1% (или его аналога) в сутки в течение не менее 3 месяцев, то условно предпочтительнее изменение или усиление системной терапии, а не для продолжение текущей (рекомендация 9, PICO 8).
Детям и подросткам с ЮИА, у которых развивается новая активность ХПУ, несмотря на стабильную системную терапию: ‡
Условно предпочтительнее применение местных кортикостероидов перед сменой/усилением системной терапии, а не непосредственная смена/усиление системной терапии (рекомендация 7, PICO 12).
Рекомендации по применению БМАРП и биологических препаратов
У детей и подростков с ЮИА и активным ХПУ:
- При начале системного лечения увеита введение метотрексата п/к условно предпочтительнее его приема внутрь (рекомендация 10, PICO 13). - При начале терапии иФНО моноклональные антитела условно предпочтительнее этанерцепта (рекомендация 12, PICO 15). - При тяжелом активном ХПУ с осложнениями, угрожающими потерей зрения, условно предпочтительнее немедленное назначение метотрексата и моноклонального антитела иФНО вместо монотерапии метотрексатом (рекомендация 11, PICO 22). - При неадекватном ответе на моноклональное антитело иФНО в стандартной для ЮИА дозе условно предпочтительнее повышение дозы и/или частоты введения моноклонального иФНО до уровня, превышающего стандартный, чем переход на другое моноклональное антитело иФНО (рекомендация 13, PICO 20). - При отсутствии ответа на моноклональное тело иФНО в дозе и/или с частотой, повышающих стандартные, условно предпочтительнее переход на другое моноклональное антитело иФНО, чем смена на биологический препарат другой группы (рекомендация 14, PICO 21). - При неэффективности метотрексата и двух моноклональных антител иФНО в дозе и/или с частотой, повышающих стандартные, в качестве биологических БМАРП условно предпочтительнее абатацепт или тоцилизумаб, а в качестве альтернативных небологических БМАРП - микофенолат, лефлуномид или циклоспорин (рекомендация 15, PICO 23).
Рекомендации по обучению пациентов и лечению ОПУ
Детям и подросткам со спондилоартритом:
<i>Настоятельно</i> рекомендовано обучение с описанием опасных проявлений ОПУ для снижения риска задержки лечения, осложнений увеита и уменьшения продолжительности симптомов (рекомендация 16, PICO 32). - При хорошем контроле на фоне системной иммуносупрессивной терапии (БМАРП, биологические препараты) с развитием изолированного кратковременного эпизода ОПУ условно рекомендовано не переходить немедленно на системную иммуносупрессивную терапию, а начать лечение местными кортикостероидами (рекомендация 17, PICO 34).

(продолжение)

Таблица 3. (продолжение)

Рекомендация
Рекомендации по постепенному снижению терапии при увеите
Детям и подросткам с ЮИА и ХПУ, контролируемом системной терапией, но с сохраняющейся потребностью в 1-2 каплях/сут преднизолона ацетата 1% (или аналогичного препарата):
Постепенное снижение дозы местных кортикостероидов <i>настоятельно</i> предпочтительнее системной терапии (рекомендация 18, PICO 6).
Детям и подросткам с ЮИА и увеитом, контролируемым только БМАРП и биологической системной терапией:
Условно рекомендовано, чтобы до постепенного снижения терапии болезнь была хорошо контролируемой в течение не менее 2 лет (рекомендация 19, PICO 29).

* Каждая рекомендация имела доказательную базу очень низкого качества. ЮИА = ювенильный идиопатический артрит; PICO = Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes, пациент/выборка, лечение, сравнение и результаты; ХПУ = хронический передний увеит; БМАРП = болезнь-модифицирующие препараты для лечения ревматоидного артрита; иФНО = ингибитор фактора некроза опухолей; ОПУ = острый передний увеит.

† Дети группы высокого риска - пациенты с олигоартритом, полиартритом (с отрицательным ревматоидным фактором), псориатическим артритом или недифференцированным артритом, которые также имели антинуклеарные антитела, были моложе 7 лет и болели ЮИА менее 4 лет.

‡ Новая активность ХПУ - отсутствие увеита ранее или утрата контроля над ранее контролируемым увеитом.

- Под местными кортикостероидами в рекомендациях подразумеваются преднизолона ацетат 1% или аналогичная доза других местных кортикостероидов.
- Рекомендации по системной терапии относятся к небиологическим и биологическим БМАРП, но не к системным кортикостероидам.
- Рекомендации, касающиеся биологических препаратов иФНО, относятся только к этанерцепту, адалимумабу и инфликсимабу. Под моноклональными антителами иФНО подразумевались адалимумаб и инфликсимаб из-за отсутствия данных и опыта применения других иФНО (голимумаба, цертолизумаба или биоаналоги) при увеитах у детей. Обсуждались только адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, абатацепт и тоцилизумаб, поскольку данные об использовании других биологических препаратов для лечения увеита отсутствовали.

Рекомендации по офтальмологическому скринингу детей с ЮИА (таблица 3 и рисунок 1А)

Рекомендация 1. *Детям и подросткам с ЮИА и высоким риском развития увеитом условно предпочтительнее офтальмологический мониторинг каждые 3 месяца, чем таковой с другой частотой.*

Комиссия для голосования согласилась с объединением рекомендаций по скринингу в разделах по ревматологии и офтальмологии Американской академии педиатрии (AAP - American Academy of Pediatrics) и немецкой исследовательской группы по увеитам у детей (рекомендации Германии) (8, 9). Рекомендации АРР основаны на более старой схеме классификации «ювенильный ревматоидный артрит», которая не включала в себя категории ILAR по псориатической ЮИА, энтезит-ассоциированному артриту и недифференцированному артриту. Схема скрининга в немецких рекомендациях включает эти категории и рекомендует проверять детей из группы высокого риска каждые 3 месяца, аналогично рекомендациям ААР. На основании комбинированных немецких рекомендаций и рекомендаций АРР дети группы высокого риска - пациенты с олигоартритом, полиартритом (с отрицательным ревматоидным фактором), псориатическим артритом или недифференцированным артритом, которые также имели антинуклеарные антитела (АНА)б были моложе 7 лет и болели ЮИА менее 4 лет. Дети из группы низкого или среднего риска - это пациенты с ЮИА высокого риска, но с отрицательными АНА, в возрасте 7 лет и старше или с продолжительностью ЮИА более 4 лет, а также с системным ЮИА, полиартритом (с положительным ревматоидным фактором) и энтезит-ассоциированным артритом. Больные из

группы низкого или среднего риска должны обследоваться каждые 6-12 месяцев в зависимости от сочетания их факторов риска. Поскольку дети с энтезит-ассоциированным артритом или с генотипом HLA-B27 имеют риск как острого, так и хронического переднего увеита, они также нуждаются в скрининге. Данная рекомендация была условной, основанной на доказательной базе низкого качества, хотя факторы, повышающие риск развития увеита, были описаны в нескольких докладах (19-24). У некоторых детей во время скрининга в соответствии с текущей схемой наблюдалось уже значительное поражение глаз, но данные, свидетельствующие о пользе более частого скрининга, отсутствовали. Пациенты и родители поддержали рекомендуемую схему скрининга и выразили желание проводить скрининг часто.

Рекомендации по офтальмологическому мониторингу детей с ЮИА, у которых диагностирован увеит (таблица 3 и рисунок 1В)

Рекомендация №2. *Детям и подросткам с ЮИА и контролируемым увеитом при постепенном снижении дозы или отмене местной терапии кортикостероидами **настоятельно** рекомендован офтальмологический осмотр в течение не более чем одного месяца после изменения местной терапии.*

Рекомендация №3. *Детям и подросткам с ЮИА и контролируемым увеитом на фоне стабильного лечения **настоятельно** предпочтительнее офтальмологический мониторинг с частотой не реже 1 раза в 3 месяца.*



Рисунок 1. А. Исследования в рамках офтальмологического скрининга (см. также таблицу 1)
В. Исследования в рамках офтальмологического мониторинга (см. также таблицу 3).
 Рекомендации для пациентов с неконтролируемым хроническим передним увеитом отсутствовали. Вопросы, касающиеся пациентов/выборки, лечения, сравнения и результатов (PICO - Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes) отражены в квадратных скобках, а качество доказательной базы - в круглых. ЮИА = ювенильный идиопатический артрит; РФ = ревматоидный фактор; АНА = антинуклеарные антитела.

Рекомендация №4. Детям и подросткам с ЮИА и контролируемым увеитом при постепенном снижении дозы или отмене системной терапии **настоятельно** рекомендован офтальмологический осмотр в срок не более чем в 2 месяца после смены системной терапии.

Была подчеркнута необходимость регулярного наблюдения за детьми с установленным диагнозом увеита. Комиссия для голосования рекомендует проводить мониторинг у детей с контролируемым ХПУ на фоне стабильного лечения с интервалом в 3 месяца, а у тех, кто постепенно снижает дозу препарата или отменяет его - с интервалами менее 3 месяцев, либо в течение не более одного месяца после каждого изменения режима применения местных кортикостероидов, и не более 2 месяцев смены системной терапии (рис. 1Б). Хотя качество доказательной базы было очень низким, рекомендации по мониторингу носили настоятельный характер из-за риска нерегулярного или редкого наблюдения за детьми с ХПУ, которые могли бы привести к существенной потере зрения и глазным осложнениям из-за не обнаруженного обострения воспалительного процесса (20, 25). Пациенты, как правило, были обеспокоены последствиями редкого мониторинга и согласились с незначительным неудобством в виде частых офтальмологических осмотров. Комиссия для голосования согласилась с тем, что на частоту мониторинга могли влиять период полураспада системной терапии и ожидаемое время развития эффекта.

Комиссия для голосования не смогла достичь соглашения по стандартному графику офтальмологического мониторинга у детей и подростков с *неконтролируемым* ХПУ; таким образом, формальной рекомендации сделано не было. Тем не менее, она согласилась с тем, что при неконтролируемом увеите необходим регулярный мониторинг, и что в большинстве случаев обследования могут проводиться с интервалами в 2–6 недель с учетом частоты местного введения кортикостероидов, ВГД, степени воспаления и наличия осложнений по согласованию с лечащими врачами.

Рекомендации по применению кортикостероидов (таблица 3 и рисунок 2)

Рекомендация №5. *Детям и подросткам с ЮИА и активным ХПУ в качестве местной терапии условно предпочтительнее использование преднизолона ацетата 1%, чем дифлупредната.*

Рекомендация №6. *Детям и подросткам с ЮИА и активным ХПУ условно предпочтительнее добавление или повышение дозы местного кортикостероида для кратковременного контроля над обострением, чем присоединение системной кортикостероидной терапии.*

В качестве начальной терапии для контроля над воспалением следует часто вводить местные кортикостероиды с последующим постепенным снижением дозы после снижения активности клеточной реакции в передней камере глаза. Данная рекомендация носила условный характер, т. к. была основана на доказательной базе очень низкого качества (26). Среди местных кортикостероидов предпочтительнее глазные капли с преднизолона ацетатом 1%, т. к. они лучше проникают в роговицу и имеют больший опыт применения, чем дифлупреднат, обладающий повышенным риском индуцированного кортикостероидами повышения ВГД и образования катаракты (27, 28). Однако из-за отсутствия сравнительных данных по долгосрочному применению данных лекарственных средств рекомендация носила условный характер. Следует учитывать соблюдение пациентом рекомендаций, потому что преднизолона ацетат 1% требует более частого применения из-за меньшей активности по сравнению с дифлупреднатом. Комиссия для голосования признала, что в некоторых случаях системные кортикостероиды можно использовать в качестве кратковременной мост-терапии. Комиссия для голосования не стремилась достичь соглашения по рекомендации периокулярного или внутриглазного применения кортикостероидов.

Рекомендация № 7. *Детям и подросткам с ЮИА и новой активностью ХПУ, несмотря на стабильное системное лечение, условно предпочтительнее применение местных кортикостероидов перед сменой/усилением системной терапии, а не непосредственная смена/усиление системной терапии.*

Исходно местные кортикостероиды следует назначать в отсутствие противопоказаний детям с неконтролируемым увеитом, как впервые выявленным, так и обострением ранее контролируемого. Добавление, изменение или усиление (увеличение дозы или частоты введения) системной терапии возможно у тех детей, которым по-прежнему требуется 1-2 капли преднизолона ацетата 1% в день (или аналогичного препарата) (рекомендации 8 и 9). Данная рекомендация носила условный характер, т. к. была основана на доказательной базе очень низкого качества.

Рекомендация № 8. *Детям и подросткам с ЮИА и ХПУ, все еще нуждающимся в 1-2 каплях/сут преднизолона ацетата 1% (или аналогичного препарата) для контроля над увеитом, не получающим системную терапию, условно предпочтительнее добавление системной терапии для постепенного снижения местного кортикостероидного лечения, чем ее отсутствие продолжением местной монотерапии.*

Риск повышения ВГД и катаракты возрастает с увеличением частоты применения местных кортикостероидов (капель в день) и продолжительности терапии. Kothari et al обнаружили, что местные кортикостероиды в дозе > 2 капель в день служат важным фактором риска повышения ВГД, которое возрастает с увеличением дозировки (29). Другое ретроспективное когортное исследование показало, что для снижения риска катаракты доза в <3 капель в день преднизолона предпочтительнее, чем > 4 капель в день (30). Комиссия для голосования рекомендовала присоединить системную терапию БМАРП детям, нуждающимся в постоянном применении местных кортикостероидов для контроля над увеитом с целью их дальнейшей отмены. Данные рекомендации носили условный характер, т. к. были основаны на доказательной базе очень низкого качества и поскольку возможны причины, по которым применение преднизолона в дозе 1-2 капель в день было неприемлемо, например, наличие осложнений от местных кортикостероидов, противопоказаний к их применению или неудобство нескольких закапываний в день. Тем не менее, преднизолон в дозе 1-2 капли в день может быть оправдан в качестве монотерапии, если при отсутствии офтальмологических осложнений, таких как повышение ВГД и катаракта, отсутствии проблем с использованием местных кортикостероидов, и регулярном тщательном офтальмологическом контроле.

Рекомендация № 9. *Детям и подросткам с ЮИА и ХПУ, все еще нуждающимся в 1-2 каплях/сут преднизолона ацетата 1% (или аналогичного препарата) в течение последних 3 месяцев и системной терапии для контроля над увеитом условно предпочтительнее смена или усиление системной терапии, чем сохранение текущей.*

Комиссия для голосования согласилась утвердить период в 3 месяца в качестве пограничного для добавления или изменения системной терапии у детей с потребностью в местных кортикостероидах для поддержания контроля над увеитом. Тем не менее, изменения в системной терапии возможны ранее, в зависимости от результатов офтальмологического обследования, продолжительности местной и системной терапии и наличия осложнений. Данная рекомендация носила условный характер, т. к. была основана на доказательной базе очень низкого качества, различной тяжести заболевания у ребенка, предпочтений пациентов и их родителей в отношении местного лечения по сравнению с системной терапией, а также рассматриваемой специфической системной терапии.

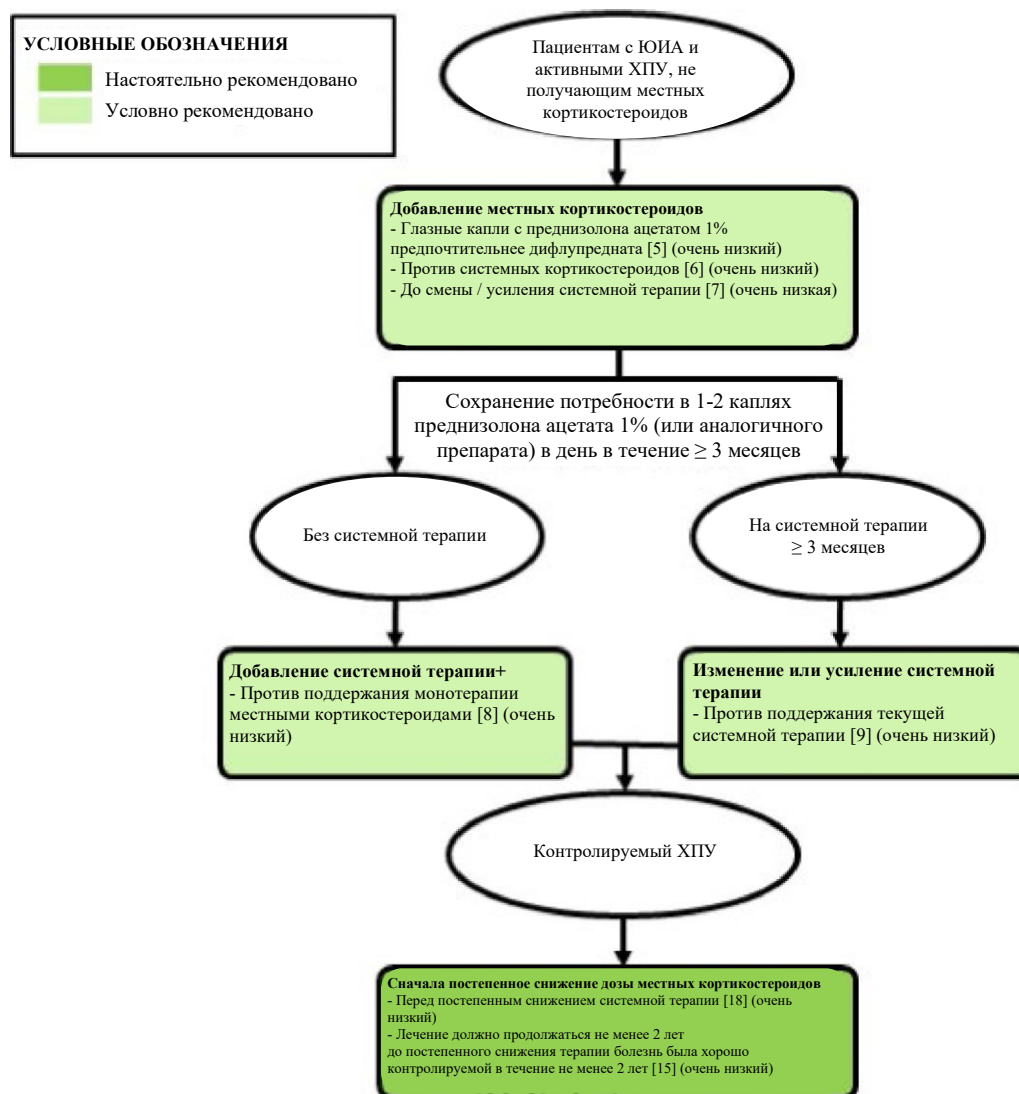


Рисунок 2. Рекомендации по местному применению кортикостероидов при с ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) и хроническом переднем увеите (ХАУ) (см. также таблицу 3). К системной терапии относятся болезнь-модифицирующие препараты для лечения ревматоидного артрита и биологические лекарственные средства. К местным кортикостероидам относятся преднизолона ацетат 1% (или аналогичный препарат). Первоначально могли потребоваться дозы преднизолона ацетата 1%, превышающие 1-2 капли/глаз/день, что увеличивало риск офтальмологических осложнений. Местные кортикостероиды следует применять в течение короткого периода времени (≤ 3 месяцев). Цель заключалась в прекращении местного лечения кортикостероидами из-за риска развития глаукомы и катаракты. Периокулярные и внутриглазные инъекции проводились по усмотрению лечащего офтальмолога. Номера рекомендаций указаны в круглых скобках, а качество доказательств указано в квадратных скобках. * = У некоторых пациентов возможно применение системных кортикостероидов в качестве краткосрочной мост-терапии. † = возможно увеличение дозы или частоты текущей терапии; 3 месяца - это пороговое значение для добавления или изменения системной терапии у детей с потребностью в местных кортикостероидах для поддержания контроля над увеитом. Изменения в системной терапии возможны ранее, в зависимости от результатов офтальмологического обследования, продолжительности местной и системной терапии и наличия осложнений.

Рекомендации по применению БМАРП и биологических препаратов (таблица 3)

Рекомендация № 10. *Детям и подросткам с ЮИА и ХПУ, начинающим системное лечение увеита, условно предпочтительнее введение метотрексата п/к, а не прием внутрь.*

Рекомендация № 11. *Детям и подросткам с ЮИА и тяжелым активным ХПУ с осложнениями, угрожающими потерей зрения, условно предпочтительнее немедленное назначение метотрексата и моноклонального антитела иФНО вместо монотерапии метотрексатом.*

Метотрексат и моноклональные антитела иФНО составляют основу системного лечения увеита. Подкожное введение метотрексата было предпочтительнее его приема внутрь, но данная рекомендация носила условный характер, т. к. была основана на недостаточно убедительных данных по различиям в эффективности и с учетом разных предпочтения членов семьи относительно пути введения препарата. Детям и подросткам с ЮИА и тяжелым активным увеитом с осложнениями, угрожающими потерей зрения, условно предпочтительнее назначение метотрексата и моноклонального антитела иФНО в качестве исходной системной иммуносупрессивной терапии вместо монотерапии метотрексатом. Тяжелый считается увеит с наличием структурных офтальмологических осложнений, вызванных увеитом или местной кортикостероидной терапией (31). Данная рекомендация носила условный характер, т. к. была основана на недостаточно убедительных фактических данных, приведенных в исследованиях, риске необратимой утраты зрения и ожидаемых различиях в предпочтениях и ценностях пациентов.

Рекомендация № 12. *Детям и подросткам с ЮИА и активным ХПУ, начинающим лечение иФНО, условно предпочтительнее назначать моноклональные антитела иФНО, а не этанерцепт.*

Моноклональные антитела иФНО, а именно адалимумаб и инфликсимаб, условно предпочтительнее этанерцепта при активном ХПУ. Хотя прямых сравнений между данными препаратами проведено не было, продемонстрировано преимущество использования моноклональных антител иФНО. Из-за отсутствия доказательной базы комиссия для голосования не смогла дать рекомендаций относительно предпочтительного лечения иФНО у детей с активным ЮИА для предотвращения развития увеита, или у детей с установленным диагнозом ХПУ для профилактики обострения увеита (32-36). Комиссия для голосования также не вынесла рекомендации о предпочтении адалимумаба и инфликсимаба в качестве исходного иФНО.

Рекомендация № 13. *Детям и подросткам с ЮИА и активным ХПУ с неадекватным ответом на первое моноклональное антитело иФНО в стандартной для ЮИА дозе, условно предпочтительнее повышение дозы и/или частоты введения до уровня выше стандартного, а не переход на другое моноклональное антитело иФНО.*

Рекомендация № 14. *Детям и подросткам с ЮИА и активным ХПУ с недостаточным ответом на первое моноклональное антитело иФНО в дозе и/или с частотой введения выше стандартной, условно предпочтительнее переход на другое моноклональное антитело иФНО, а не лечение биологическим препаратом другой группы.*

Рекомендации 13 и 14 предполагают, что выбор терапии определяется активностью или тяжестью увеита и не учитывают активность поражения суставов. Комиссия для голосования не вынесла рекомендации относительно предпочтения адалимумаба и инфликсимаба в качестве первого иФНО или использования превышающих стандартные доз иФНО в начале лечения.

Детям, получавшим моноклональное антитело иФНО в стандартной для ЮИА дозе с недостаточным ответом на терапию, комиссия для голосования условно рекомендовала

увеличить дозу и/или частоту введения до превышающей стандартную, используемую для артрита, до перехода на другое моноклональное антитело иФНО. Несмотря на то, что соглашения в отношении конкретных доз или частоты введения достигнуто не было, в обсервационных исследованиях с участием детей с ЮИА и увеитом сообщалось о назначении инфликсимаба в дозах до 20 мг/кг каждые 2 недели и адалимумаба еженедельно (37-39). Если лечение повышенной дозой или с повышенной частотой исходным моноклональным антителом иФНО не эффективно, рекомендовано заменить его на другое моноклональное антитело иФНО до перехода на биологический препарат другой группы. Данные рекомендации носили условный характер из-за очень низкого качества доказательной базы.

Рекомендация № 15. *Детям и подросткам с ЮИА и активным ХПУ с отсутствием ответа на метотрексат и 2 моноклональных антитела иФНО в дозе и/или с частотой, превышающей стандартную, условно предпочтительнее назначение абатацепта или тоцилизумаба в качестве возможных биологических БМАРП и микофенолата, лефлуномида или циклоспорина в качестве альтернативных небиологических БМАРП.*

Качество доказательной базы по последующему лечению детей с неэффективностью метотрексата в сочетании с моноклональными антителами иФНО было очень низким. На основании имеющихся литературных данных, рекомендованы альтернативные небиологические препараты: микофенолата мофетил (40), лефлуномид (41) или циклоспорин (42), а также альтернативные биологические лекарственные средства - абатацепт (43-45) или тоцилизумаб (46,47); тем не менее, в настоящее время отсутствуют данные, позволяющие выбрать специфический небиологический или биологический БМАРП комбинированную терапию и сроки начала лечения, за таких препаратов, как метотрексат, адалимумаб и инфликсимаб. Для большей ясности несколько вопросов PICO в рамках настоящих рекомендаций были объединены.

Рекомендации по обучению о терапии острого переднего увеита (таблица 3)

Рекомендация № 16. *Детям и подросткам со спондилоартритом настоятельно рекомендовано обучение с описанием опасных проявлений ОПУ для снижения риска задержки лечения, осложнений увеита и уменьшения продолжительности симптомов.*

ОПУ, как правило, проявляется в подгруппе детей с HLA-B27+ и артритом, связанном с энтезитом, а также в некоторых случаях псориатического артрита. Хотя качество доказательной базы было очень низким (исследования, посвященные указанным темам, отсутствовали), комиссия для голосования, основываясь на опыте, решительно согласилась, что HLA-B27+ пациенты с энтезит-ассоциированным артритом или псориатическим артритом и их семьи должны быть обучены своевременно распознавать проявления ОПУ для снижения риска задержки лечения, осложнений увеита и уменьшения продолжительности симптомов. Симптомы включали боль в глазу, покраснение и светобоязнь. Рекомендация носила настоятельный характер, т. к. обучение, касающееся заболевания и его опасных проявлений включено в стандарты медицинской помощи.

Рекомендация № 17. *Детям и подросткам со спондилоартритом, хорошо контролируемым системной иммуносупрессивной терапией (БМАРП, биологические препараты), у которых развивается ОПУ, условно предпочтительнее немедленное начало лечения местными кортикостероидами, а не смена системной иммуносупрессивной терапии.*

Поскольку эпизоды ОПУ, как правило, имеют короткую продолжительность и легко контролируются с помощью местных кортикостероидов, комиссия для голосования условно рекомендовала продолжить прежнюю системную иммуносупрессивную терапию и начать лечение местными кортикостероидами при первичном развитии ОПУ (48). Во время

изолированного короткого первого эпизода ОПУ немедленное усиление или изменение базовой системной терапии не оправданы без предварительной попытки местного лечения кортикостероидами. Данная рекомендация носила условный характер, т. к. не имела доказательной базы. Кроме того, частые рецидивы ОПУ могут служить причиной перехода с немоноклонального антитела иФНО к моноклональному антителу иФНО, также возможны офтальмологические осложнения от применения местных кортикостероидов, требующие быстрой корректировки системного лечения с целью уменьшения воздействия кортикостероидной терапии.

Рекомендации по постепенному снижению терапии при увеите (таблица 3)

Рекомендация № 18. *Детям и подросткам с ЮИА и ХПУ, контролируемой системной терапией, но с сохраняющейся потребностью в 1-2 каплях/сут преднизолона ацетата 1% (или аналогичного препарата) настоятельно предпочтительнее постепенное снижение дозы местных кортикостероидов, чем изменение системной терапии.*

Качество доказательной базы по срокам снижения дозы местных кортикостероидов и системной терапии было очень низким (25, 49, 50). Некоторые офтальмологи считают, что в отдельных случаях невозможно полностью прекратить применение местных кортикостероидов, и пациенты в течение долгого времени могут продолжать их закапывать по 1-2 капли в день. Несмотря на очень низкий уровень доказательной базы, комиссия для голосования настоятельно рекомендовала постепенное снижение дозы местных кортикостероидов перед снижением дозы системной терапии из-за возможных вторичных осложнений длительного и частого применения кортикостероидов (29, 30). Если сначала провести постепенное снижение системной терапии, то возможна необходимость в более частом применении местных кортикостероидов при обострении увеита.

Рекомендация № 19. *У детей и подростков с увеитом, хорошо контролируемым только при помощи БМАРП и биологической системной терапии, до постепенного снижения дозы препаратов болезнь была хорошо контролируемой в течение не менее 2 лет.*

Комиссия для голосования условно рекомендовала постепенное снижение системной терапии БМАРП и биологическими препаратами только при стабильном контроле над заболеванием в течение не менее 2 лет. Безрецидивная выживаемость после отмены метотрексата была значимо длительнее при приеме метотрексата в течение более 3 лет и контролируемом увеите в течение более 2 лет до его отмены(50). Продолжительность системной терапии может превышать 2 года, потому что желательно ее постепенное снижение не ранее, чем через два года сохранения контроля над увеитом. При принятии решений относительно системной терапии должны также учитываться другие проявления ЮИА, включая активность артрита.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные клинические рекомендации ACR 2019 г. содержат указания по скринингу детей с ЮИА, подверженным риску ХПУ, мониторингу детей с диагнозом ХПУ, лечению ХПУ кортикостероидами, небиологическим и биологическим БМАРП, а также обучению и лечению детей с риском развития или установленным диагнозом ХПУ. Данные вопросы были затронуты в немногих клинических рекомендациях по увеитам (51-54). Хотя качество доказательной базы было очень низким и большинство рекомендаций были условными, данные клинические рекомендации заполняют важный клинический пробел в уходе за детьми с увеитом, связанным с ЮИА, и могут быть обновлены по мере появления более качественных данных.

Оптимальная забота о детях с увеитом требует тесного сотрудничества между специалистами, т. к. в большинстве случаев офтальмологи оценивают активность увеита и

наличие глазных осложнений, назначая местную терапию, а ревматологи контролируют системное лечение. Таким образом, в состав комиссии для голосования входили как детские ревматологи, так и офтальмологи, имеющие опыт диагностики и лечения увеита. Мы признаем, что в комиссии для голосования было больше детских ревматологов, чем офтальмологов. Однако оба офтальмолога принимали активное участие в процессе голосования и во всех дискуссиях, необходимых для формирования окончательных рекомендаций.

Основным ограничением выступало отсутствие убедительных доказательных данных по детям с ЮИА и увеитом. Обнаружено только одно хорошо проведенный РКИ по применению адалимумаба и метотрексата у детей с увеитом, связанным с ЮИА (11). Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований с участием этой группы пациентов. Настоящие рекомендации ограничены биологическими БМАРП, для которых было накоплено достаточно обсервационных данных и опыта применения. Таким образом, не рассмотрены такие биологические препараты, как ритуксимаб, голимумаб, цертолизумаб, биоаналоги иФНО и небиологический препарат тофацитиниб. Данные лекарственные средства могут быть включены в последующие клинические рекомендации. Несмотря на то, что настоящая работа основана на исследованиях, посвященных лечению увеита, в рамках научных публикаций трудно разделить лечение артрита и ХПУ. Также при составлении настоящих рекомендаций формально не учитывались цены препаратов. В качестве доказательной базы использовано одно высококачественное РКИ (11), поэтому из-за отсутствия данных контролируемых исследований большинство рекомендаций основывалось на мнении экспертов. Существует острая потребность в РКИ у детей с увеитом, связанным с ЮИА, что позволило бы лучше выбирать тактику лечения для данной категории пациентов. Кроме того, необходимы дальнейшие исследования роли антител к биологическим препаратам, долгосрочного офтальмологического скрининга у детей с ЮИА и постепенного снижения терапии у детей с рефрактерным увеитом. По мере накопления данных рекомендации могут быть расширены.

Таким образом, настоящая работа представляет собой руководство по оценке состояния и лечению детей из групп риска и детей с увеитом, связанным с ЮИА, составленное экспертами-ревматологами и офтальмологами на базе современной литературы, а также предпочтений и ценностей пациентов и родителей с использованием передовой методологии GRADE. Персистирующий неконтролируемый увеит приводит к осложнениям, угрожающим необратимой потерей зрения. Целью служило поддержание оптимального зрения и здоровья глаз у детей с увеитом за счет ограничения продолжительности воспаления глаз, минимизации воздействия топических кортикостероидов за счет более раннего использования системных препаратов и предотвращения вторичных офтальмологических осложнений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы благодарим Alexei Grom, MD, Ron Laxer, MD, FRCP, Mindy Lo, MD, PhD, Sampath Prahalad, MD, MSc, Meredith Riebschleger, MD, Angela Byun Robinson, MD, Grant Schulert, MD, PhD, Heather Tory, MD, and Richard Vehe, MD за работу в составе группы экспертов. Мы благодарим CSuzanne Schrandt с Фонд по борьбе с артритом за участие в процессе разработки рекомендаций. Мы благодарим принявших участие в работе пациентов за высказывание ценных мнений. Мы благодарим Liana Fraenkel, MD, MPH за руководство заседанием группы пациентов, а также пациентов и их родителей, участвовавших в создании настоящих рекомендаций: Linda Aguiar, Jake Anderson, Samantha Bell, Julianne Capron, Stephanie Dodunski, Holly Dwyer, Stephanie Kweicein, Carolina Mejia Pena, and Nikki Reitz, LCSW. Мы благодарим сотрудников Американского коллегия ревматологии, в том числе Regina Parker, за помощь в организации очных встреч и координации административных аспектов проекта, а также Robin Lane за помощь в подготовке рукописи. Мы благодарим

Janet Waters за помощь в разработке стратегии поиска публикаций и поиска и обновлении списка литературы, а также Janet Joусе за рецензирование стратегии поиска литературы.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы участвовали в составлении статьи или критической переработке ее важной интеллектуальной составляющей, и все авторы одобрили публикацию окончательной версии. Доктор Angeles-Han имел полный доступ ко всем данным исследования и несет ответственность за целостность данных и точность их анализа.

Цель и дизайн исследования Angeles-Han, Ringold, Beukelman, Lovell, Cuello, Holland, Nigrovic, Sen, Schneider, Halyabar, Turner, Reston. **Сбор данных.** Angeles-Han, Ringold, Beukelman, Lovell, Cuello, Becker, Colbert, Feldman, Holland, Ferguson, Gewanter, Guzman, Horonjeff, Nigrovic, Ombrello, Passo, Rabinovich, Sen, Schneider, Halyabar, Hays, Shah, Sullivan, Szymanski, Turgunbaev, Reston.

Анализ и интерпретация данных. Angeles-Han, Ringold, Beukelman, Lovell, Cuello, Becker, Colbert, Feldman, Holland, Ferguson, Gewanter, Guzman, Horonjeff, Nigrovic, Ombrello, Passo, Stoll, Sen, Schneider, Halyabar, Hays, Shah, Sullivan, Turgunbaev, Reston.