

Р.В. Денисова<sup>1</sup>, Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, Т.В. Слепцова<sup>1</sup>, Т.М. Бзарова<sup>1</sup>, С.И. Валиева<sup>1</sup>,  
Е.В. Митенко<sup>1</sup>, Е.Г. Чистякова<sup>1, 2</sup>, А.М. Чомахидзе<sup>1</sup>, А.Н. Фетисова<sup>1</sup>, О.Л. Ломакина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

## Опыт применения адалимумаба у больного с системным ювенильным идиопатическим артритом

### Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД РАМН, декан педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 18.12.2013 г., принята к печати: 23.12.2013 г.

Представлен случай раннего дебюта и тяжелого течения системного ювенильного идиопатического артрита, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами. Приведенный клинический пример демонстрирует высокую терапевтическую эффективность адалимумаба у пациента с тяжелым течением системного ювенильного идиопатического артрита, длительной ремиссией внесуставных проявлений и персистирующим полиартритом. К 4-й нед терапии у пациента купировались воспалительные изменения в суставах, вырос объем движений, нормализовались лабораторные показатели активности болезни, была зарегистрирована стадия неактивной болезни. Длительность ремиссии суставного синдрома составила 2 года, обострения внесуставных проявлений за весь период наблюдения не зарегистрированы.

**Ключевые слова:** дети, системный ювенильный идиопатический артрит, адалимумаб.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (6): 123–129)

123

### ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание, в основе развития которого лежит активация клеточного и гуморального звена иммунитета. Иммуное воспаление приводит к развитию хронического синовита и экстраартикулярных проявлений, результатом которых нередко становится полиорганная недостаточность, деструкция хрящевой и костной ткани суставов. Подобные изменения являются причиной инвалидизации, а в некоторых случаях — смерти пациентов [1].

Контроль течения ЮИА достигается только применением патогенетической терапии и подразумевает подавление активности воспалительного синовита, максимальное восстановление функции суставов, замедление прогрессирования деструктивных изменений в суставах, контроль системных проявлений болезни, а также купирование боли и уменьшение психологических ограничений, связанных с заболеванием. В настоящее время к противоревматической терапии предъявляются требования достижения ремиссии или хотя бы очень низкой активности болезни [2–4].

R.V. Denisova<sup>1</sup>, E.I. Alekseeva<sup>1, 2</sup>, K.B. Isaeva<sup>1</sup>, T.V. Sleptsova<sup>1</sup>, T.M. Bzarova<sup>1</sup>, S.I. Valieva<sup>1</sup>, E.V. Mitenko<sup>1</sup>,  
E.G. Chistyakova<sup>1, 2</sup>, A.M. Chomakhidze<sup>1</sup>, A.N. Fetisova<sup>1</sup>, O.L. Lomakina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre of Children Health of RAMS, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Adalimumab in Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

A history case of systemic juvenile idiopathic arthritis with early onset and severe clinical case, resistant to treatment with standard immunosuppressive agents is represented in the article. This case demonstrates high clinical efficacy of adalimumab in a patient with severe course of systemic juvenile idiopathic arthritis, prolonged remission of extra-articular involvement and persistent polyarthritis. By the 4th week of the treatment inflammatory changes in the joints had arrested, range of motions had widened, laboratory markers of activity had normalized and non-active stage of the disease had been established. The duration of the remission of articular syndrome was 2 years, no relapses were observed during the follow-up period.

**Key words:** children, systemic juvenile idiopathic arthritis, adalimumab.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (6): 123–129)

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Представленный клинический случай демонстрирует течение тяжелого системного ЮИА (сЮИА), эффективность различных терапевтических схем на разных этапах развития болезни.

Пациент А., возраст 11 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (НЦЗД РАМН) с марта 2006 г. Ребенок родился от 2-й беременности (1-я беременность закончилась искусственным прерыванием), от матери с врожденным пороком сердца, путем срочных родов посредством кесарева сечения. Масса при рождении составила 3300 г, длина тела — 53 см. Из родильного дома мальчик был переведен на второй этап выхаживания с диагнозом «Перинатальная энцефалопатия (синдром угнетения)». С 3 мес жизни находился на искусственном вскармливании. Ранее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику. Перенесенные заболевания: частые острые респираторные инфекции, отит на первом году жизни, в возрасте 3 мес — ветряная оспа. Наследственный анамнез по заболеваниям соединительной ткани не отягощен.

Мальчик заболел в июне 2004 г. в возрасте 2 лет, когда появились боль и припухлость в области левого коленного сустава. В клиническом анализе крови: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 27 мм/ч, концентрация гемоглобина (Hb) 96 г/л, число лейкоцитов  $8,2 \times 10^9$ /л. В иммунологическом анализе крови: ревматоидный фактор отрицательный. Ребенок лечился по месту жительства с диагнозом «Реактивный артрит». Получал нестероидные противовоспалительные и антибактериальные препараты, глюкокортикоиды внутрисуставно с положительным эффектом. Однако через 6 мес после перенесенной острой респираторной инфекции у ребенка развились островоспалительные изменения в коленных суставах, мелких суставах кистей, появилась утренняя скованность длительностью до 40 мин. В клиническом анализе крови: повышение СОЭ до 62 мм/ч, гипохромная анемия (Hb 85 г/л), лейкоцитоз  $14,5 \times 10^9$ /л. В иммунологическом анализе крови: значительное повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) (+++). Ребенку поставлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант». Назначен метотрексат *per os* в дозе  $10 \text{ мг/м}^2$  поверхности тела в нед, нестероидные противовоспалительные препараты, также проводились внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов. Несмотря на лечение, суставной синдром постоянно рецидивировал, в патологический процесс вовлекались новые суставы: голеностопные, тазобедренные, височно-нижнечелюстные, шейный отдел позвоночника. Сохранялись высокие лабораторные показатели активности заболевания. Через 1 год метотрексат был отменен и назначен циклоспорин в дозе  $4,5 \text{ мг/кг}$  массы тела в сут, однако положительный эффект был кратковременным, отмечался только на фоне внутривенного или внутрисуставного введения глюкокортикоидов. Через 1,5 года от начала заболевания у пациента манифестировали внесуставные проявления болезни: фебрильная лихорадка, лимфаденопа-

тия, гепатоспленомегалия; развился генерализованный суставной синдром, ребенок перестал самостоятельно ходить; сохранялись высокие лабораторные показатели активности заболевания, появились деструктивные изменения в суставах по данным рентгенологического обследования.

В стационаре по месту жительства диагноз был пересмотрен и стал трактоваться как «Системный ювенильный идиопатический артрит». Ввиду тяжести состояния ребенку решено назначить преднизолон *per os* в дозе 5 мг/сут, который он получал в течение 6 мес. Неоднократно проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в максимальной дозе 250 мг. Мальчик продолжал принимать циклоспорин, получал циклофосфамид в суммарной дозе 1 г. На фоне глюкокортикоидной и иммуносупрессивной терапии у пациента регистрировали частые инфекционные осложнения, по поводу которых проводились антибактериальная и противогрибковая терапия, внутривенные инфузии иммуноглобулина человеческого нормального.

Впервые в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН ребенок поступил в марте 2006 г, через 2 года от начала заболевания. Состояние при поступлении расценено как крайне тяжелое за счет фебрильной лихорадки, хронической интоксикации, надпочечниковой недостаточности и генерализованного суставного синдрома; при физикальном обследовании выявлены выраженная мышечная и общая гипотрофия, экссудативные изменения в коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых, мелких суставах кистей; резкое ограничение и болезненность движений во всех суставах, включая тазобедренные (сгибание, разведение  $70^\circ$ , ротация), челюстно-височные и шейный отдел позвоночника; веретенообразная деформация пальцев рук; отеки в области лодыжек, ахилловых сухожилий. Наблюдалось ограничение функциональной активности, сгибательные контрактуры в коленных, локтевых суставах; до ушей, плеч и лопаток ребенок не доставал, не ходил, не садился на корточки, кулаки не собирал, самостоятельно себя не обслуживал. В клиническом анализе крови: гипохромная анемия (Hb 83 г/л), число лейкоцитов  $9,4 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз ( $970 \times 10^9$ /л), повышение СОЭ до 75 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: повышение сывороточного уровня IgG до 1200 мг% (N 823–869), СРБ — до 10,9 мг% (N до 0,8). Со стороны внутренних органов выявлены признаки перикардита (по данным ЭхоКГ сепарация листков перикарда 5 мм). На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторных и инструментальных методов исследования мальчику подтвержден диагноз: «Юношеский артрит с системным началом (МКБ-10: M08.2)». По классификации ILLAR: «Системный ювенильный идиопатический артрит» [5]. Также констатирована выраженная гормонозависимость, синдром экзогенного гиперкортицизма, нанизм. При поступлении в клинику рост ребенка составил 93 см (отставание в росте от должного значения 7 см).

С учетом раннего начала заболевания, признаков агрессивного течения сЮИА (внесуставные проявления, генерализованный суставной синдром, высокая иммунологическая активность, гормонозависимость, неэффек-

тивность проводимой ранее глюкокортикоидной и иммунодепрессивной терапии), у ребенка имелись показания для проведения терапии генно-инженерными биологическими препаратами. В этот период в Российской Федерации был зарегистрирован 1 препарат — ингибитор фактора некроза опухоли альфа (ФНО  $\alpha$ ) инфликсимаб. Пациенту начали лечение инфликсимабом в дозе 100 мг на 1 введение (8,8 мг/кг массы тела по схеме 0, 2, 6-я нед и далее каждые 8 нед. Выполнено 2 инфузии препарата в марте и апреле 2006 г. Во время 2-й инфузии зафиксировано развитие аллергической реакции, проявлявшейся затруднением дыхания и геморрагической сыпью на коже груди. Реакция купирована внутривенным введением глюкокортикоидов. Развитие тяжелой аллергической реакции послужило основанием для прекращения анти-ФНО-терапии. В качестве иммуноподавляющей терапии мальчик продолжил получать циклоспорин в дозе 70 мг/сут (5 мг/кг массы тела в сут) с кратковременным положительным эффектом. Через 3 нед после внутривенного введения глюкокортикоидов у ребенка вновь отмечено повышение температуры тела до 38,5°C, беспокоила длительная утренняя скованность, сохранялся активный суставной синдром с экссудативными изменениями, ограничением подвижности и болезненностью во всех суставах. Периодически развивались явления надпочечниковой недостаточности. В связи с непрерывным рецидивированием внесуставных проявлений и суставного синдрома ребенку инициирована пульс-терапия метотрексатом в дозе 25 мг/нед (50 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед) в течение 8 последовательных недель в сочетании с циклоспорином в дозе 70 мг/сут (5 мг/кг массы тела в сут); также проводились циклы пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг массы тела. На фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии отмечена временная положительная динамика: купировались лихорадка, экссудативные изменения в суставах, выросла функциональная способность, СОЭ снизилась до 23–30 мм/ч. Однако эффект был кратковременным, состояние пациента постепенно ухудшалось, вновь рецидивировала фебрильная лихорадка, сохранялись гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, нарастали слабость, артралгии,

утренняя скованность, активность суставного синдрома. Периодически развивались симптомы надпочечниковой недостаточности, что являлось показанием для внутривенного введения глюкокортикоидов.

Ввиду тяжелого состояния и нарастающей инвалидизации проведены повторные попытки терапии инфликсимабом в дозе 100 мг на 1 введение (9 мг/кг массы тела) в июле 2006 г., а также пульс-терапии метотрексатом в дозе 55 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед по первоначальной схеме с постепенным снижением дозы до 20 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед в сочетании с циклоспорином в дозе 5 мг/кг массы тела в сут. Однако эффекта от терапии получено не было, вновь зарегистрировано развитие аллергической реакции на введение инфликсимаба. У ребенка персистировали фебрильная лихорадка, слабость, артралгии, выраженное ограничение функции и скованность в суставах. По-прежнему положительного эффекта удавалось достичь лишь при введении глюкокортикоидов.

Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности традиционной противоревматической терапии, включая ингибиторы ФНО  $\alpha$ . В данном случае присутствовали все показания для назначения глюкокортикоидов перорально. Однако кратковременный эффект глюкокортикоидов для внутривенного и внутрисуставного введения свидетельствовал о том, что пероральный прием преднизолона, с одной стороны, вероятнее всего, будет недостаточно эффективен, а с другой — усилит имеющуюся гормонозависимость, как у большинства детей, страдающих сЮИА [6]. Еще одной причиной отказа от перорального приема преднизолона у данного пациента был высокий риск прогрессирования низкорослости, учитывая такие неблагоприятные факторы, как начало болезни в раннем возрасте, системный вариант ЮИА, генерализованное поражение суставов, высокая активность болезни, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, частое парентеральное введение глюкокортикоидов [6].

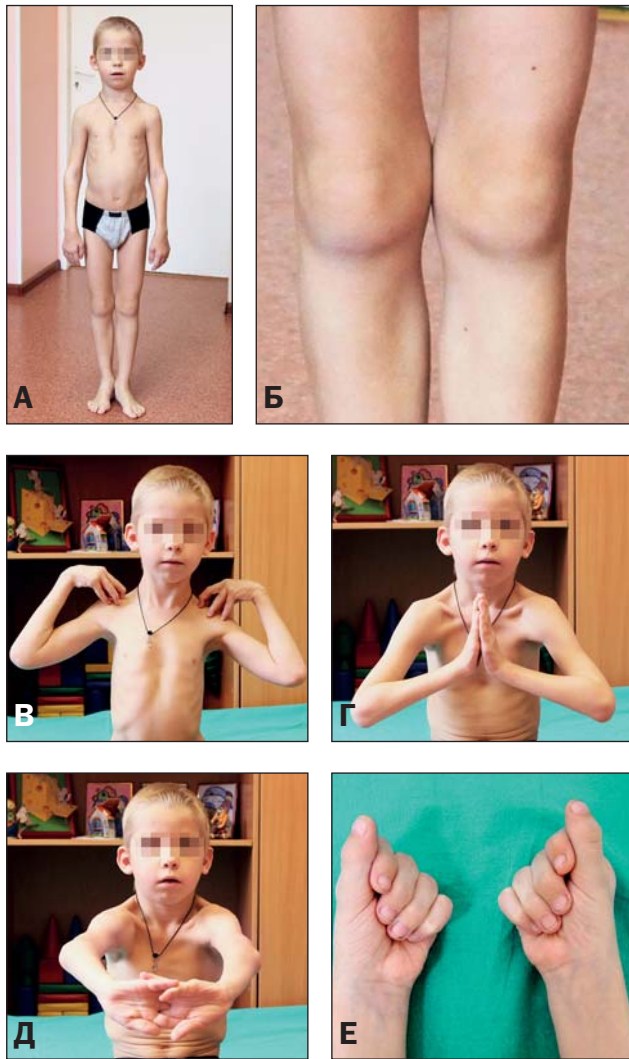
В 2006 г. в России был зарегистрирован препарат ритуксимаб для пациентов с ревматоидным артритом. Ритуксимаб представляет собой химерные высокоаффинные моноклональные антитела к рецепторам CD20 на поверхности В лимфоцитов. В нашем отде-

**Таблица.** Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии адалимумабом у больного А.

Показатели	До введения адалимумаба	На фоне терапии адалимумабом				
		1-я нед	4-я нед	6-й мес	12-й мес	24-й мес
Системные проявления	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Длительность утренней скованности, мин	180	30	Нет	Нет	Нет	Нет
Число активных суставов, <i>n</i>	23	17	0	0	0	0
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	22	9	3	62	6	15
Гемоглобин, г/л	95	107	96	86	84	97
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,35	4,43	4,5	4,34	5,0	4,7
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	440	410	390	350	280	310
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	10,6	9,1	8,8	9,6	8,0	7,4
С-реактивный белок, мг/л (N до 5)	11	5,5	Отр.	Отр.	Отр.	Отр.



Рис. 1. Пациент А. до назначения адалимумаба



Примечание. 1А — общий вид пациента до назначения адалимумаба; 1Б — воспалительные изменения в коленных суставах; 1В — функциональная способность локтевых суставов; 1Г — функциональная способность лучезапястных суставов; 1Д — функциональная способность локтевых, лучезапястных суставов и мелких суставов кистей; 1Е — функциональная способность межфаланговых суставов кистей.

лени мы начали применять ритуксимаб у пациентов с тяжелым сЮИА в 2006 г., и было принято решение об инициации анти-В-клеточной терапии у больного А. Ритуксимаб был назначен в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела на 1 инфузию в нед в течение 4 последовательных недель. Назначение препарата было одобрено локальным Этическим комитетом НЦЗД РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. До начала терапии ритуксимабом состояние мальчика было крайне тяжелым: отмечались фебрильная лихорадка, длительная (в течение 4–5 ч) утренняя скованность, слабость, артралгии, выраженные боли в тазобедренных суставах в ночные часы, ребенок самостоятельно не мог встать с постели. Сохранялся генерализованный суставной синдром, сгибательные контрактуры в коленных и локтевых суставах, выраженное ограничение подвижности во всех группах суста-

вов. Регистрировали высокие лабораторные показатели активности болезни. Перед каждым введением ритуксимаба проводилась инфузия метилпреднизолона в дозе 100 мг. Побочных реакций на введение препарата не было.

Анализ темпов развития эффекта ритуксимаба показал, что через 4 нед после 1-го введения в состоянии ребенка отмечена явная положительная динамика: купировались лихорадка, утренняя скованность, артралгии, уменьшились экссудативные изменения в суставах, значительно вырос объем движений во всех группах суставов, выросла общая активность пациента. К 12-й нед от начала терапии купировались экссудативные изменения в суставах, утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах, значительно снизились лабораторные показатели активности болезни. Зарегистрирована стадия неактивной болезни.

На протяжении следующих 4 лет трижды рецидивировали воспалительные изменения в суставах, повышались лабораторные показатели активности. В связи с этим ребенку проведено 3 повторных курса лечения ритуксимабом с промежутком 22; 48 и 156 нед. Повторные курсы анти-В-клеточной терапии вновь индуцировали ремиссию суставного синдрома. Последний курс терапии ритуксимабом проведен в июле 2010 г. В течение 4-х лет ребенку глюкокортикоиды не вводили, мальчик вырос на 25 см.

В октябре 2011 г. после перенесенной острой респираторной инфекции у пациента обострился суставной синдром без внесуставных проявлений. Появились экссудативные изменения в височно-нижнечелюстных суставах, в проксимальных межфаланговых суставах кистей, лучезапястных, локтевых, голеностопных, коленных суставах. Движения в перечисленных суставах были болезненными, объем движений резко ограничен: пациент не мог собрать плотно пальцы в кулак, разогнуть руки в локтевых и лучезапястных суставах (рис. 1, А–Е). Утренняя скованность продолжалась до 2,5 ч. При обследовании выявлено также повышение сывороточной концентрации СРБ до двух норм (табл.). Учитывая обострение только суставного синдрома, длительную (в течение 4 лет) ремиссию системных проявлений, было принято решение о переключении на генно-инженерный биологический препарат с другим механизмом действия — блокатор ФНО  $\alpha$  адалимумаб. Препарат вводили подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед. Аллергической реакции на введение препарата зарегистрировано не было. Мальчик продолжал получать циклоспорин в дозе 3,5 мг/кг массы тела в сут, метотрексат в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед. Уже через 1 нед от начала терапии отмечена положительная динамика суставного синдрома в виде уменьшения длительности утренней скованности до 15 мин; через 3 нед практически полностью купировались воспалительные изменения в суставах (рис. 2, А–Е), значительно увеличился объем движений в них (см. табл.). Стадия неактивной болезни зарегистрирована через 4 нед от начала терапии, а ремиссия сЮИА — через 7 мес на основании отсутствия системных проявлений болезни, суставов

с активным артритом, утренней скованности, нормальных показателей СОЭ и СРБ. В связи с длительной ремиссией болезни через 1 год от начала терапии адалимумабом отменен циклоспорин, продолжено лечение метотрексатом в прежней дозе.

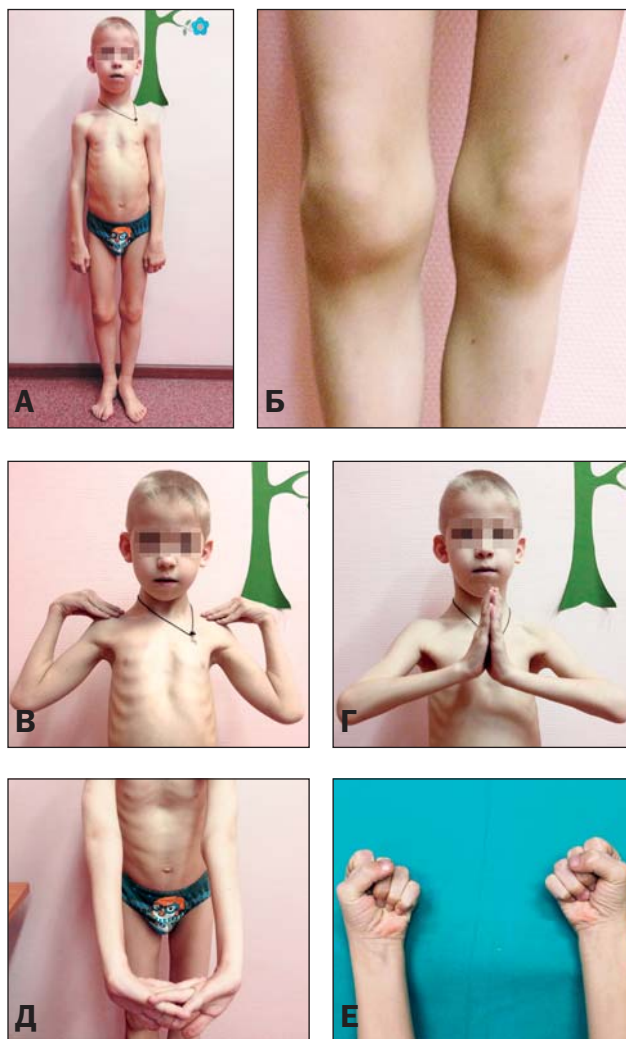
### ОБСУЖДЕНИЕ

Системный ЮИА составляет 4–15% в структуре ЮИА. Диагностическими критериями для постановки диагноза являются артрит как минимум одного сустава длительностью более 6 нед у ребенка в возрасте до 16 лет, сопровождающийся лихорадкой в течение 2 нед, документально подтвержденной, а также наличие как минимум одного из следующих симптомов: эритематозная сыпь; генерализованная лимфаденопатия; гепатоспленомегалия; серозиты [5].

Таким образом, диагноз у нашего пациента полностью соответствовал данным критериям.

Целью терапии сЮИА является достижение контроля воспалительной активности, а также предотвращение осложнений, обусловленных самим заболеванием и агрессивной терапией, таких как задержка роста, деструктивные изменения суставов, функциональные нарушения. У многих детей с сЮИА на фоне терапии персистируют системные проявления болезни и воспалительные изменения в суставах, что приводит к высокому риску развития деструкции суставов и нанизму [2–4]. Ведущую роль в патогенезе системных проявлений болезни играют интерлейкины 1 и 6. Именно поэтому в протоколе лечения больных сЮИА с системными проявлениями рекомендуется назначение блокаторов интерлейкинов 1 или 6 при неэффективности терапии глюкокортикоидами и нестероидными противовоспалительными препаратами [7]. В то время, когда наш пациент был впервые госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН, эти препараты не были зарегистрированы в Российской Федерации. В связи с этим для купирования жизнеугрожающих проявлений заболевания была начата пульс-терапия метотрексатом в сочетании с циклоспорином. Выбор данной схемы терапии обусловлен высокой эффективностью, а также возможностью избежать назначения глюкокортикоидов [8]. С этой же целью была инициирована терапия инфликсимабом, но без положительных результатов. На тот момент отсутствовал опыт применения блокаторов ФНО  $\alpha$  при сЮИА с системными проявлениями. В настоящее время уже доказано, что применение анти-ФНО-терапии при экстраартикулярных признаках болезни нецелесообразно [7, 9, 10]. Персистирование системных проявлений болезни и воспалительных изменений в суставах, несмотря на комбинированную иммуносупрессивную терапию, послужило причиной назначения пациенту анти-В-клеточной терапии ритуксимабом. Ритуксимаб зарегистрирован в Российской Федерации в 2006 г. для лечения пациентов с ревматоидным артритом. В нашем отделении с 2006 г. проводилась терапия ритуксимабом тяжелых больных с сЮИА, рефрактерным к стандартной иммуносупрессивной терапии, и имелся опыт применения ритуксимаба [11].

Рис. 2. Пациент А. через 2 года терапии адалимумабом



Примечание. 2А — общий вид пациента через 2 года терапии адалимумабом; 2Б — отсутствие воспалительных изменений в коленных суставах; 2В — функциональная способность локтевых суставов; 2Г — функциональная способность лучезапястных суставов; 2Д — функциональная способность локтевых, лучезапястных суставов и мелких суставов кистей; 2Е — функциональная способность межфаланговых суставов кистей.

Лечение ритуксимабом индуцировало у ребенка ремиссию системных проявлений и суставного синдрома, обеспечило полное восстановление функции во всех группах суставов, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности, преодоление гормонозависимости. У мальчика купировались все признаки экзогенного гиперкортицизма, которые развились на фоне перорального, внутривенного и внутрисуставного введения глюкокортикоидов, а также возобновился процесс роста. Одним из самых значительных эффектов ритуксимаба стал отказ от назначения преднизолона *per os*.

В течение 4-х лет у ребенка сохранялась ремиссия внесуставных проявлений болезни, но трижды рецидивировал суставной синдром, что явилось основанием для проведения повторных курсов лечения ритуксимабом через 22, 48 и 156 недель. В 2011 г. у пациента вновь

рецидивировал полиартрит, и было принято решение воздержаться от продолжения терапии ритуксимабом и назначить генно-инженерный биологический препарат с другим механизмом действия, а именно блокатор ФНО  $\alpha$  адалимумаб.

Адалимумаб представляет собой рекомбинантные человеческие антитела класса IgG<sub>1</sub>, состоящие из 1330 аминокислотных остатков. Адалимумаб связывается с рецепторами p55 и p75 растворимого и мембран-ассоциированного ФНО  $\alpha$ . Препарат способен активировать систему комплемента, что приводит к лизису клеток с периферической продукцией ФНО  $\alpha$ . Адалимумаб не связывается с лимфотоксинами (в частности, с ФНО  $\beta$ ) и не ингибирует их; он изменяет содержание молекул адгезии (ELAM-1, VSAM-1 и ICAM-1), которые участвуют в миграции лейкоцитов [12–14]. Препарат назначают подкожно 1 раз в 2 нед; период полувыведения составляет 2 нед.

В контролируемых клинических и открытых исследованиях продемонстрировано, что подкожное введение препарата безопасно и эффективно у взрослых пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом [15–19], а также у детей с ЮИА [20–24].

Необходимо отметить, что в международном двойном слепом рандомизированном исследовании эффективности и безопасности адалимумаба у детей с ЮИА принимали участие и пациенты с сЮИА без системных проявлений [24]. Результаты исследования показали высокую эффективность и хорошую переносимость адалимумаба у детей с полиартикулярным течением ЮИА.

Применение блокаторов ФНО  $\alpha$  для лечения сЮИА — нередкое явление. Так, в американском регистре CARRA больных с ЮИА 65% пациентов с системной формой получали анти-ФНО-терапию [25]; согласно греческому регистру, адалимумабом лечились 15% детей с сЮИА [26].

В исследовании аргентинских ревматологов проведен анализ эффективности анти-ФНО-терапии у больных с сЮИА, и доказано, что вероятность развития ремиссии выше у пациентов без системных проявлений на момент назначения блокаторов ФНО  $\alpha$  [27].

В рекомендациях Американского колледжа ревматологов по лечению сЮИА выделяют 3 категории болезни:

- с системными проявлениями без воспалительных изменений в суставах;
- с системными проявлениями и с воспалительными изменениями в суставах;
- без системных проявлений, но с наличием суставов с активным артритом [7].

Для каждой категории разработана отдельная стратегия терапии. Так, при наличии менее 4 суставов с активным артритом рекомендовано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов и внутрисуставное введение глюкокортикоидов, при полиартикулярном поражении — назначение метотрексата, а при его неэффективности — блокаторов ФНО  $\alpha$  абатацепта, тоцилизумаба, анакинры. В нашем случае

у пациента зарегистрировано поражение более 4 суставов, и он уже длительно лечился и нестероидными противовоспалительными препаратами, и метотрексатом, поэтому выбор в пользу адалимумаба был обоснованным.

Необходимо отметить, что нами был проанализирован собственный опыт назначения адалимумаба пациентам с сЮИА [28].

В нашем исследовании мы наблюдали 5 пациентов с системным артритом, которые ранее получали ритуксимаб. Медиана числа курсов терапии ритуксимабом составила 2,4 (2; 4). Продолжительность лечения была равна полутора (1; 2) годам. У всех пациентов установлена парциальная эффективность ритуксимаба в виде достижения ремиссии системных проявлений при сохранении активного суставного синдрома. Медиана продолжительности ремиссии системных проявлений равна 1,1 (0,9; 1,7) года. Мы приняли решение отменить ритуксимаб и перевели этих пациентов на терапию адалимумабом.

В исследовании Otten и соавт. у всех пациентов с сЮИА, которые получали адалимумаб в качестве второго биологического препарата после неэффективной терапии этанерцептом, препарат был отменен ввиду его неэффективности или непереносимости. Авторы также отмечают, что у всех пациентов с системным ЮИА ( $n = 8$ ) второй блокатор ФНО  $\alpha$  (адалимумаб или инфликсимаб) оказался неэффективным.

В нашем исследовании 5 человек с сЮИА были переведены на терапию адалимумабом после 1,1 (0,9; 1,7) года ремиссии системных проявлений заболевания на фоне лечения ритуксимабом. Переключение на второй генно-инженерный биологический препарат было выполнено в связи наличием у них активного артрита. У всех пациентов с сЮИА через 6 мес лечения заболевание было неактивным, ремиссия зарегистрирована через 1 год терапии. Наблюдение за всеми пациентами продолжалось в течение 2 лет. Ремиссия сохранялась, обострений системных проявлений не отмечено [28].

Длительность наблюдения за нашим пациентом составила 2 года, в течение этого времени был отменен циклоспорин, нестероидные противовоспалительные препараты, снижена доза метотрексата, не проводилось внутрисуставное введение глюкокортикоидов. Лечение адалимумабом позволило добиться ремиссии болезни, т. е. у пациента отсутствовали воспалительные изменения в суставах и не рецидивировали системные проявления болезни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты лечения пациента А. показали, что ингибиторы ФНО  $\alpha$  могут быть препаратами выбора у пациентов с сЮИА с ремиссией внесуставных проявлений (длительностью больше 1 года) и активным суставным синдромом.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Textbook of paediatric rheumatology. 6th Ed. J. Cassidy, R. Petty (eds.). Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011.
2. Singh-Grewal D., Schneider R., Bayer N., Feldman B.M. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 1595–1601.
3. Lomater C., Gerloni V., Gattinara M., Mazzotti J., Cimaz R., Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J. Rheumatol.* 2000; 27: 491–496.
4. Spiegel L.R., Schneider R., Lang B.A., Birdi N., Silverman E.D., Laxer R.M. et al. Early predictors of poor functional outcome in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 2402–2409.
5. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J., Glass D.N., Goldenberg J. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 390–392.
6. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. *Вопр. совр. педиатрии.* 2006; 5 (5): 13–18.
7. Ringold S, Weiss F.P., Beukelman T., DeWitt E.M., Ilowite N.T., Kimura Y., Laxer R.M., Lovell D.J., Nigrovic P.A., Robinson A.B., Vehe R.K. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2013; 65 (10): 2499–2512.
8. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Апаева Д.В., Бзарова Т.М., Исаева К.Б. Эффективность пульс-терапии метотрексатом с циклоспорином при тяжелом системном варианте ювенильного ревматоидного артрита. *Вопр. совр. педиатрии.* 2008; 7 (1): 29–34.
9. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E.M. et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011; 63: 465–482.
10. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах ювенильного артрита. *Вопр. совр. педиатрии.* 2008; 7 (2): 42–54.
11. Alexeeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M., Semikina E.L., Isaeva K.B., Lisitsyn A.O., Denisova R.V., Chistyakova E.G. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2011; 30 (9): 1163–1172.
12. Feldman M., Brennan P., Maini R. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann. Rev. Immunol.* 1996; 14: 397–440.
13. Beutler B. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J. Rheumatol.* 1999; 26 (Suppl. 57): 16–21.
14. Aikawa E.N., de Carvalho J.F., Silva A.A.C., Bonfa E. Immunogenicity of anti-TNF- $\alpha$  agents in autoimmune diseases. *Clin. Rev. Allerg. Immunol.* 2010; 38 (2–3): 82–89.
15. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., Moreland L.W., Weisman M.H., Birbara C.A. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 35–45.
16. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F., Cohen S.B., Pavelka K., van Vollenhoven R. et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double blind clinical trial of combination therapy with Adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or Adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 26–37.
17. Burmester G.R., Manette X, Montecucco C.M., Monteagudo-Saez I., Malaise M., Tzioufas A.G. et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: The Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (6): 732–739.
18. Nicas S.N., Voulgan P.V., Alamanos Y., Papadopoulos C.G., Venetsanopoulou A.I., Georgiadis A.N. et al. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: A comparative controlled study. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 257–260.
19. Haibel H., Rudwaleit M., Listing J., Heldmann F., Wong R.L., Kupper H. et al. Efficacy of Adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: Results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (7): 1981–1991.
20. Lovell D., Ruperto N., Reiff A., Jung L.K., Higgins G., Kone-Paut I., Jones Olcay Y., McIlraith M.J., Andivarothai N., Kupper H., Giannini E.H., Peterson T., Martini A. Long-term efficacy and safety of adalimumab for up to 6 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. Abstract presented at: 75th Annual scientific meeting of the American College of Rheumatology (ACR) and the 46th Annual meeting of the Association of Rheumatology Health Professionals (ARHP). Chicago, IL, USA. 2011. Abstract MIS (7190791).
21. Lovell D.J., Ruperto N., Reiff A., Jung L.K., Higgins G., Kone-Paut I. et al. OLE DE 038: Long-term efficacy and safety of ADA for up to 6 years in patients with JIA. ACR11. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (10; Suppl.): abstract 265.
22. Breda L., Del Torto M., De Sanctis S., Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: Efficacy and safety. *Eur. J. Pediatr.* 2011; 170: 157–167.
23. Ruperto N., Lovell D.J., Reiff A., Gamir M., Higgins G., Kone-Paut I. et al. Long-term efficacy and safety of Adalimumab in 4–12 year old patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol.* 2011; 9 (Suppl. 1): 26.
24. Lovell D.J., Ruperto N., Goodman S., Reiff A., Jung L., Jarosova K. et al. Adalimumab with or without Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 810–820.
25. Beukelman T., Ringold S., Davis T.E., DeWitt E.M., Pelajo C.F., Weiss P.F., Kimura Y. Disease modifying anti-rheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: A cross-sectional analysis of the CARRA Registry. *J. Rheumatol.* 2012; 39 (9): 1867–1874.
26. Trachana M., Pratsidou-Gertsis P., Pardalos G., Kozeis N., Badouraki M., Kanakoudi-Tsakalidou F. Safety and efficacy of adalimumab treatment in Greek children with juvenile idiopathic arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2011; 40: 101–107.
27. Russo R.A., Katsicas M.M. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *J. Rheumatol.* 2009; 36 (5): 1078–1082.
28. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Чомахидзе А.М., Чистякова Е.Г., Слепцова Т.В., Митенко Е.В., Тайбулатов Н.И. Эффективность и безопасность человеческих моноклональных антител к ФНО  $\alpha$  у детей с ювенильным идиопатическим артритом при первичной и вторичной неэффективности других генно-инженерных биологических препаратов. *Вопр. совр. педиатрии.* 2012; 11 (4): 82–88.