

В.А. Малиевский<sup>1</sup>, А.А. Нижевич<sup>1</sup>, Е.П. Первушина<sup>2</sup>, Л.Ю. Сапронова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

<sup>2</sup> Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Российская Федерация

## Опыт применения адалимумаба у больной ювенильным артритом с увеитом на фоне болезни Крона

### Контактная информация:

Малиевский Виктор Артурович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «БашГМУ» МЗ РФ

Адрес: 450106, Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98, тел.: (347) 229-08-00, e-mail: vmalievsky@mail.ru

Статья поступила: 10.12.2012 г., принята к печати: 26.08.2013 г.

В статье представлено наблюдение случая тяжелого течения ювенильного артрита с увеитом на фоне болезни Крона, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами и химерными антителами к фактору некроза опухоли  $\alpha$ . Назначение адалимумаба, рекомбинантного моноклонального антитела, пептидная последовательность которого идентична IgG<sub>1</sub> человека, позволило купировать активность воспалительного процесса, увеит, кишечные проявления болезни Крона, почти полностью восстановить функцию пораженных суставов. Наблюдение свидетельствует о высокой эффективности адалимумаба у больных ювенильным артритом, осложненным увеитом, на фоне болезни Крона, что позволяет рекомендовать его как генно-инженерный биологический препарат первой линии в лечении данной категории больных.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный артрит, увеит, болезнь Крона, адалимумаб.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (4): 181–184)

### ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный артрит — наиболее часто встречающееся ревматическое заболевание у детей [1]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного одним из авторов статьи, распространенность ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) в Республике Башкортостан составила 83,8, а первичная заболеваемость — 12,3 на 100 000 детей в возрасте до 16 лет [2]. В соответствии с современными представлениями, ЮИА — артрит неизвестной этиологии, который начинается в возрасте до 16 лет и длится по крайней мере

в течение 6 нед [3]. Хроническое, неуклонно прогрессирующее течение заболевания приводит к быстрому развитию инвалидизации больных, снижению качества их жизни, социальной и психологической дезадаптации [4].

Современными рекомендациями по лечению ЮИА с целью контроля над течением заболевания предусмотрено назначение базисных противоревматических препаратов, среди которых предпочтение отдают метотрексату [5]. Неэффективность последнего в адекватных дозах (15–20 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела) является показа-

V.A. Malievskii<sup>1</sup>, A.A. Nijevitch<sup>1</sup>, E.P. Pervushina<sup>2</sup>, L.Yu. Saproнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bashkortostan State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

<sup>2</sup> Republican Pediatric Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

## A History Case of Adalimumab Treatment in a Female Patient with Juvenile Arthritis and Uveitis as Manifestations of Crohn's Disease

A history case of severe juvenile arthritis with uveitis as manifestations of Crohn's disease, resistant to standard immunosuppressive therapy and treatment with chimeric anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibody is represented in this article. Adalimumab — recombinant monoclonal antibody, which peptides sequence is identical to human IgG<sub>1</sub>, allowed to arrest active stage of inflammatory process, uveitis and intestinal manifestations of Crohn's disease, as well as to restore function of involved joints almost completely. This history case confirms high efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease manifested with juvenile arthritis complicated with uveitis, and allow to recommend this medicine as first-line genetically-engineered biological agent in treatment of such patients.

**Key words:** children, juvenile arthritis, uveitis, Crohn's disease, adalimumab.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (4): 181–184)

нием для назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В настоящее время в Российской Федерации для лечения ЮИА зарегистрированы следующие ГИБП: адалимумаб, этанерцепт, абатацепт, тоцилизумаб, канакинумаб. Проведенное не прямое сравнение результатов рандомизированных клинических исследований этанерцепта, адалимумаба и абатацепта при лечении полиартикулярного варианта ЮИА показало отсутствие различий в эффективности данных препаратов [6]. Принципиально важным является индивидуализированный подход к выбору ГИБП, исходя из клинического варианта ЮИА, возраста больного, наличия экстраартикулярных проявлений, среди которых наиболее серьезным считается увеит.

Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG<sub>1</sub> человека. Эффективность и безопасность препарата при лечении ЮИА была доказана в ряде исследований [7, 8].

В отделении Научного центра здоровья детей (НЦЗД) РАМН под наблюдением находилось 110 пациентов с различными вариантами ЮИА в возрасте от 4 до 17 лет [8]. Увеит отмечался у 44% пациентов, причем у большинства из них (67%) он был двусторонним. Всем больным назначали различные противоревматические препараты, в т.ч. нестероидные противовоспалительные средства (100%), пульс-терапию метилпреднизолоном (100%), преднизолон для перорального приема (60%), циклоспорин А (42%), инфликсимаб (43%), внутрисуставные и парабульбарные инъекции глюкокортикоидов (78%), этанерцепт (1,8%), ритуксимаб (5,6%) и абатацепт (1%). Несмотря на проводимое лечение, у всех пациентов заболевание продолжало прогрессировать, сохранялась высокая активность воспалительного процесса, у 48 больных отмечено непрерывное рецидивирование увеита. Терапия адалимумабом по стандартной схеме (40 мг подкожно каждые 2 нед) продемонстрировала его высокую эффективность и безопасность. Через 1 год у большинства больных (85%) констатирована ремиссия заболевания, к 52-й нед суставной синдром купирован у всех пациентов, а ремиссия увеита достигнута у 83% детей.

По данным открытого проспективного многоцентрового когортного исследования, установлено, что частота и время достижения ремиссии при хроническом увеите у детей (в т.ч. при ЮИА) с использованием инфликсимаба и адалимумаба не различались, но при терапии адалимумабом ответ сохранялся у большинства больных в течение длительного времени, тогда как при лечении инфликсимабом у большинства больных ремиссия поддерживалась не более 1 года [9]. Проведенный по результатам данного исследования фармакоэкономический анализ эффективности терапии хронического увеита, ассоциированного с ЮИА, ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ) позволил установить, что показатель «затраты/эффективность» оказался в 3,9–5,1 раза меньше для адалимумаба, чем для инфликсимаба [10].

Эффективность адалимумаба при болезни Крона у взрослых доказана в ряде двойных слепых плацебо-

контролируемых исследований [11, 12]. Также в ряде работ была показана эффективность инфликсимаба при лечении болезни Крона у детей [13, 14].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Представляем наблюдение за больной ювенильным артритом на фоне болезни Крона, получавшей терапию адалимумабом.

Больная С., возраст 9 лет, наблюдается в кардиоревматологическом отделении Республиканской детской клинической больницы (РДКБ) г. Уфы с сентября 2006 г.

Девочка заболела в августе 2006 г. (в возрасте 3,5 лет), когда без видимой причины появились боли, утренняя скованность и припухлость в правом коленном суставе, проксимальных межфаланговых суставах IV пальца правой кисти, II, IV пальцев левой кисти, нарушение походки в утренние часы в течение 1 ч. В клиническом анализе крови — незначительный нейтрофилез (52%), повышение СОЭ до 27 мм/ч. Кардиоревматологом поликлиники по месту жительства установлен диагноз «Реактивный артрит». Несмотря на противовоспалительную терапию (гель с нимесулидом, аппликации с 30% раствором диметилсульфоксида), состояние ребенка не улучшилось, присоединился артрит левого коленного сустава.

В сентябре–октябре 2006 г. больная впервые находилась на лечении в кардиоревматологическом отделении РДКБ. При поступлении состояние расценено как средней тяжести. Отмечалась выраженная шаровидная деформация коленных суставов, умеренная деформация проксимальных межфаланговых суставов IV пальца правой кисти, II, IV пальцев левой кисти. В клиническом анализе крови: лейкоцитоз ( $12,0 \times 10^9/\text{л}$ ), нейтрофилез (55%), повышение СОЭ до 43 мм/ч. При иммунологическом исследовании крови: повышение сывороточной концентрации IgM до 2,12 г/л (N 0,66–1,55 г/л), IgG — до 16,8 г/л (N 7,2–13,5 г/л), ЦИК — до 136 у.е. (N до 40 у.е.) Синовиоцитограмма: цитоз —  $5,6 \times 10^4/\text{л}$  (N до  $0,2 \times 10^9/\text{л}$ ), преимущественно за счет нейтрофилов — 87% (N менее 25%). Антинуклеарный фактор не обнаружен. Маркеры гепатита не обнаружены. При проведении рентгенологического исследования коленных суставов патологии не выявлено. Антитела к антигенам хламидий, микоплазм не обнаружены. Реакция непрямой гемагглютинации с шигеллезным диагностикумом отрицательная. Установлен диагноз: «Ювенильный хронический артрит, олигоартрит, активность III ст., рентгенологическая стадия 1, функциональный класс I». На фоне лечения (нимесулид, спирамицин, мази с нестероидными противовоспалительными средствами, внутрисуставное введение бетаметазона) отмечалась положительная динамика: боли в суставах и утренняя скованность купировались, припухлость и местная гипертермия значительно уменьшились. После приема 5 мг метотрексата зарегистрировано повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) с 32 до 104 Ед/л, в связи с чем препарат был отменен с последующей нормализацией АЛТ.

Через 10 дней после выписки вновь появилась припухлость коленных суставов, присоединился артрит локтевых суставов, в клиническом анализе крови сохранялись

нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ (43 мм/ч), в связи с чем девочка повторно госпитализирована в РДКБ. На фоне лечения (нимесулид, гели с нестероидными противовоспалительными средствами, внутрисуставное введение бетаметазона в левый коленный и оба локтевых сустава) состояние улучшилось. После повторного назначения метотрексата в дозе 5 мг/нед вновь отмечено повышение содержания АЛТ до 97 Ед/л.

С учетом отсутствия эффекта от лечения и невозможности приема метотрексата в декабре 2006 г. был назначен метилпреднизолон *per os* в дозе 6 мг/сут. На фоне лечения вновь купировались боли и утренняя скованность в суставах, деформация суставов уменьшилась, показатели периферической крови нормализовались. В январе 2007 г. возобновлено введение метотрексата в дозе 5 мг (10 мг/м<sup>2</sup>) с положительным эффектом и хорошей переносимостью, что позволило постепенно снизить дозу метилпреднизолона до 4 мг через день. Однако в мае 2007 г. при снижении дозы метилпреднизолона до 2 мг через день вновь появились боли в суставах, развился синовит правого коленного сустава. Пациентке введен бетаметазон. Экссудативные изменения в суставе купировались, однако сохранялось повышение СОЭ до 30 мм/ч. После выписки из стационара продолжала принимать метотрексат по 5 мг/нед, метилпреднизолон — 2 мг через день.

С сентября 2007 г. девочка наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН (НЦЗД РАМН). При поступлении зарегистрирована припухлость, местная гипертермия и ограничение функции левого коленного, правого лучезапястного сустава, припухлость межфаланговых суставов II–IV пальцев кисти слева и IV пальца справа. При попытке повышения дозы метотрексата до 15 мг/м<sup>2</sup> наблюдалось повышение сывороточной концентрации АЛТ до 45 Ед/л, аспартатамино-трансферазы (АСТ) — до 55 Ед/л. Доза метотрексата была снижена до 10 мг/м<sup>2</sup>. На фоне терапии отмечена положительная динамика, уменьшилась припухлость суставов.

В январе 2008 г. повторно госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН. При обследовании вновь установлено нарастание активности трансаминаз (АСТ — до 84 Ед/л, АЛТ — до 60 Ед/л). Ввиду недостаточной эффективности стандартной иммуносупрессивной терапии, непереносимости метотрексата, непрерывно рецидивирующего полиартикулярного суставного синдрома и высокой степени активности заболевания начато лечение химерным моноклональным антителом к ФНО  $\alpha$  инфликсимабом в разовой дозе 100 мг (7 мг/кг массы тела) по схеме 0, 2, 6 нед, далее каждые 8 нед. В связи с тем, что активность трансаминаз оставалась повышенной, метотрексат был отменен. Девочка продолжала получать метилпреднизолон в дозе 2 мг. Инфузии инфликсимаба пациентка перенесла хорошо. Всего проведено 7 инфузий препарата. На фоне лечения инфликсимабом состояние ребенка улучшилось, суставной синдром купировался. Через 3 нед после 7-го введения инфликсимаба девочка стала жаловаться на боли в коленных суставах, пальцах рук, локтях, появилась припухлость левого коленного сустава и межфаланговых суставов кистей. Обострение

суставного синдрома, а также развитие правостороннего увеита было расценено как вторичная резистентность к инфликсимабу, в связи с чем препарат был отменен. Учитывая развитие у ребенка увеита с целью достижения ремиссии и сохранения зрения был назначен циклоsporин в дозе 60 мг/сут (4 мг/кг массы тела).

В связи с недостаточной эффективностью проводимой терапии, гормонозависимостью, непереносимостью метотрексата, рецидивированием суставного синдрома, высокой активностью заболевания, развитием увеита в январе 2009 г. ребенку был назначен второй ингибитор ФНО  $\alpha$  — человеческие моноклональные антитела к ФНО  $\alpha$  адалимумаб (Хумира) в дозе 40 мг каждые 2 нед. Девочка получала препарат в течение 6 мес с положительным эффектом, однако в июне 2009 г. адалимумаб был отменен в связи с невозможностью обеспечения им по месту жительства. В августе 2009 г. возобновлен прием метотрексата в дозе 9 мг/нед с положительным эффектом, продолжен прием циклоспорина в дозе 50 мг/сут.

На протяжении последующих 1,5 лет суставной синдром периодически рецидивировал, нарастала функциональная недостаточность суставов.

В марте 2011 г. ввиду прогрессирования заболевания, полиартикулярного поражения, неэффективности комбинированной терапии метотрексатом и циклоспоринем начата терапия абатацептом в дозе 180 мг внутривенно капельно по схеме 0, 2, 4 нед, далее каждые 4 нед. Несмотря на лечение (метотрексат — 8 мг/нед, циклоспорин — 60 мг/сут, метилпреднизолон — 1,25 мг/сут, абатацепт — 180 мг каждые 4 нед), состояние прогрессивно ухудшалось.

В сентябре 2011 г. девочка госпитализирована в кардиоревматологическое отделение РДКБ с жалобами на боли и утреннюю скованность в левом коленном суставе, нарушение походки, ежедневные подъемы температуры до 38°C, преимущественно в вечернее время, разжижение стула до 5 раз в сут, иногда с примесью крови. В клиническом анализе крови: повышение СОЭ до 50 мм/ч, лейкоцитоз до  $19,4\text{--}21,7 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилез 70% со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы — 8%). При иммунологическом исследовании — повышение концентрации IgG (14,2 г/л), циркулирующих иммунных комплексов (67 у.е.). На фоне проводимой противоревматической (метотрексат, циклоспорин, абатацепт) и антибактериальной (цефтриаксон, метронидазол, спирамицин) терапии зарегистрирована незначительная положительная динамика: температура нормализовалась, припухлость и местная гипертермия левого коленного сустава уменьшилась, но сохранялся активный увеит и повышение СОЭ. Выполнена колоноскопия до уровня поперечного отдела. В просвете кишки обнаружено умеренное количество слизи с примесью крови. Слизистая оболочка на всем протяжении ярко гиперемирована, шероховатая, с подслизистыми кровоизлияниями, сливающимися между собой. Имелись поверхностные дефекты слизистой оболочки размером 1×2 мм. Биопсия слизистой оболочки толстой кишки: крипты неглубокие, покровный эпителий и эпителий крипт с частыми межэпителиальными лимфоцитами,

в собственной пластинке слизистой оболочки определяется очагово-диффузная лимфоцитарная инфильтрация (3+) с примесью эозинофилов (2–3+) и плазматических клеток. Заключение: «Хронический катаральный колит, активный». Гастроэнтеролог: «Болезнь Крона с поражением толстого кишечника, средней тяжести». Окулист УФНИИ глазных болезней: «Увеит в стадии обострения».

Учитывая неэффективность проводимой базисной противоревматической (метотрексат, циклоспорин) и терапии ГИБП (инфликсимаб, абатацепт), а также предшествующий положительный эффект применения адалимумаба, вновь был назначен адалимумаб в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед. Препарат назначен по решению врачебной комиссии с разрешения Этического комитета РДКБ. Предварительно получено информированное согласие родителей. На фоне лечения зафиксирована выраженная положительная динамика: боли в суставе прекратились, деформация и местная гипертермия левого коленного сустава уменьшились, активность увеита купирована, стул оформлен, окрашен, с частотой 1–2 раза в сут.

На протяжении последнего года больная продолжала лечиться метотрексатом в дозе 8 мг/нед внутримышечно, адалимумабом в дозе 40 мг подкожно 2 раза в нед и метилпреднизолоном в дозе 4 мг/сут *per os*. На фоне лечения достигнута ремиссия суставного синдрома, увеита и кишечных проявлений.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011.
2. Малиевский В. А. Ювенильные артриты: эпидемиология, медико-социальные и экономические последствия, качество жизни. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 2006. 38 с.
3. Hofer M., Southwood T. Classification of childhood arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2002; 16 (3): 379–396.
4. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. М.: Веди. 2007. 368 с.
5. Баранов А. А., Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Валиева С. И., Денисова Р. В., Исаева К. Б., Карагулян Н. А., Литвицкий П. Ф., Митенко Е. В., Слепцова Т. В., Фетисова А. Н., Чистякова Е. Г., Тайбулатов Н. И., Морев С. Ю. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопр. совр. педиатрии.* 2013; 12 (1): 37–56.
6. Горайнов С. В., Авксентьева М. В., Омеляновский В. В. Клиническая эффективность биологических препаратов при ювенильном ревматоидном артрите: не прямое сравнение. *Медицинские технологии: оценка и выбор.* 2011; 4 (6): 9–16.
7. Lovell D., Rupetto N., Goodman S. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (8): 810–820.
8. Алексеева Е. И., Митенко Е. В., Валиева С. И. и др. Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с юве-

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь у данной пациентки характеризовалась непрерывно рецидивирующим течением, персистирующей высокой активностью воспалительного процесса, развитием функциональной недостаточности, торпидностью к проводимой противоревматической терапии с применением двух базисных препаратов (метотрексат и циклоспорин), вторичной неэффективностью химерных моноклональных антител с развитием увеита на фоне их применения, неэффективностью абатацепта. Назначение адалимумаба позволило купировать активность воспалительного процесса, увеит, кишечные проявления болезни Крона, почти полностью восстановить функцию пораженных суставов. Важно отметить, что двухлетний перерыв в лечении адалимумабом не отразился на его эффективности и переносимости при повторном назначении.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное наблюдение свидетельствует о высокой эффективности адалимумаба у больных с ювенильным артритом, осложненным увеитом, на фоне болезни Крона, рефрактерным к комбинированной базисной противоревматической терапии и химерным моноклональным антителам к ФНО  $\alpha$ , что позволяет рекомендовать его как ГИБП первого выбора в лечении данной категории больных.

9. Simonini G., Taddio A., Cattani M. et al. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthr. Care & Res.* 2011; 63 (4): 612–618.
10. Рудакова А. В. Фармакоэкономические аспекты терапии ингибиторами фактора некроза опухоли хронического увеита, рефрактерного к базисной терапии, в том числе ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом. *Педиатрич. фармакол.* 2012; 8 (4): 55–58.
11. Colombel J.-F., Sandborn W. J., Rutgeerts P. et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007; 132 (1): 52–65.
12. Rutgeerts P. et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: Data from the EXTEND Trial. *Gastroenterology.* 2012; 1102–1111.
13. Цимбалова Е. Г., Потапов А. Е., Венедиктова М. М. Эффективность применения инфликсимаба в терапии болезни Крона у детей. *Вопр. совр. педиатрии.* 2012; 11 (1): 135–142.
14. Шумилов П. В., Щиголева Н. Е., Ипатов М. Г. и др. Антицитокиновая терапия при болезни Крона у детей. *Вопр. практ. педиатрии.* 2010; 5 (1): 23–30.