

Е.С. Жолобова, М.Н. Николаева, О.Г. Суховьева

Университетская детская клиническая больница Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Эффективность инфликсимаба у больного с системной формой ювенильного ревматоидного артрита

Контактная информация:

Жолобова Елена Спартаковна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, тел.: (499) 248-40-41, e-mail: zholobova@mma.ru

Статья поступила: 23.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

В статье обсуждается клиническое наблюдение за ребенком с диагнозом «ювенильный ревматоидный артрит, системная форма». Анализируется эффект инфликсимаба (Ремикейд) при системных вариантах ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА). Подчеркивается недопустимость лечения ЮРА высокими дозами преднизолон в связи с риском развития тяжелых побочных эффектов.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, системная форма, инфликсимаб, преднизолон, лечение.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — мультифакторное системное хроническое воспалительно-иммуноаутоагрессивное заболевание с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата [1–3]. В основе патогенеза ЮРА лежит активация клеточного и гуморального звеньев иммунного аутоагрессивного процесса [2]. Предполагается, что чужеродный или измененный аутоантиген воспринимается и обрабатывается макрофагами, которые представляют его Т лимфоцитам. Взаимодействие антиген-презентирующей клетки с Т лимфоцитами стимулирует синтез цитокинов, вызывающих каскад патогенных изменений с развитием системных проявлений заболевания и прогрессирующего воспаления в полости сустава. При этом системные проявления ЮРА (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, похудание и др.) связывают с повышением синтеза и активностью фактора некроза опухоли (ФНО) α , а также интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, [1, 2].

Наиболее неблагоприятным в качестве диагностики, течения, прогноза и терапии является системный вариант развития заболевания, при котором, наряду с поражением суставов, в патологический процесс вовлекаются другие органы и системы. Проявления системного варианта заболевания полиморфны и включают в себя как общие

изменения (лихорадка, интоксикация, лимфаденопатия, полиморфная сыпь), так и отдельные висцеральные проявления (кардит, плеврит, гепатоспленомегалия) [1–3]. Вариателность клинической картины существенно затрудняет своевременность и правильность постановки диагноза, а следовательно, и раннее начало адекватной терапии, что существенно влияет на дальнейший прогноз заболевания. При системной форме ЮРА нередко необоснованно назначаются массивная антибактериальная терапия и высокие дозы глюкокортикоидов. Все это ведет к развитию серьезных осложнений, таких как нарушение роста, тяжелый остеопороз (с возможным возникновением компрессионных переломов позвоночника), эрозивные процессы в ЖКТ. ЮРА за счет формирования деструктивных изменений костной и хрящевой ткани, а также развития внесуставных проявлений, часто приводит к развитию инвалидизации пациента и существенно нарушает качество его жизни.

Важным является своевременное — уже в первые месяцы от начала заболевания — назначение эффективной базисной терапии ЮРА. Это позволит предотвратить развитие необратимых деструктивных изменений опорно-двигательного аппарата и избежать опасных осложнений. В схеме стандартной противовоспалительной терапии

201

Ye.S. Zholobova, M.N. Nikolayeva, O.G. Sukhov'yeva

University Children's Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Effectiveness of infliximab in patient with systemic type of juvenile rheumatoid arthritis

The article presents the case report of a child with juvenile rheumatoid arthritis, systemic type. The efficacy of infliximab (Remicade) in treatment of systemic types of juvenile rheumatoid arthritis (JRA) is analyzed. Treatment of JRA with high doses of prednisolone is unacceptable due to the risk of severe adverse events.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, systemic type, infliximab, prednisolone, treatment.

ЮРА используются следующие иммуносупрессивные препараты: метотрексат, сульфасалазин, циклоспорин А. В последнее время стал достаточно широко применяться лефлуномид. Эти препараты используются как в виде монотерапии, так и комбинации друг с другом. Однако стандартная противоревматическая терапия для детей с ЮРА часто остается недостаточной. В 90-х годах XX столетия получил развитие новый подход к лечению ревматоидного артрита — непосредственное воздействие на клетки-мишени и цитокины: терапия биологическими агентами.

Многолетний опыт использования в клинической практике имеет инфликсимаб (Ремикейд), который широко применяется в мире и нашей стране для лечения ревматоидного и псориатического артритов, а также спондилоартритов у взрослых. Инфликсимаб представляет собой химерные моноклональные антитела, его молекула состоит из мышинового фрагмента, обладающего высокой аффинностью (связывающей способностью) к ФНО α , и на 2/3 — из фрагмента человеческого иммуноглобулина (IgG1k). Благодаря блокированию ФНО α и связанных с ним цитокинов происходит значительное уменьшение продукции медиаторов воспаления, участвующих в деструкции хряща и кости. Этот препарат рекомендован к использованию с 18-летнего возраста, а в детском возрасте может применяться только с разрешения локального этического комитета. Однако существует немало исследований в нашей стране и за рубежом, свидетельствующих об успешном и безопасном использовании инфликсимаба у детей [2, 4–6]. Терапия антителами к ФНО α в детской практике так же, как и при ревматоидном артрите, высокоэффективна, достоверно снижала активность суставного синдрома и показатели лабораторной активности болезни, достоверно улучшала качество жизни пациентов [2, 5, 6]. В детской клинической больнице Первого МГМУ им. И.М. Сеченова имеется положительный опыт лечения 42 пациентов с ЮРА, а также ювенильным спондилоартритом (ЮСА). Наиболее успешно использование инфликсимаба у пациентов с ЮСА и суставной формой ЮРА, однако в некоторых случаях препарат был эффективен и у больных с системной формой ЮРА.

Клинический пример

В клинику поступил пациент Е., 11 лет. Из анамнеза заболевания: в 2004 г., в возрасте 8 лет после перенесенной пневмонии появились артралгии в области правого коленного, правого плечевого и обоих лучезапястных суставов, субфебрильная лихорадка. Госпитализирован в больницу по месту жительства. При обследовании выявлена высокая активность: лейкоцитоз — до 12 тыс. кл/м³, умеренная анемия Hb — 108 г/л, тромбоцитоз — до 460 тыс. кл/м³, СОЭ — 63 мм/ч, СРБ — 3,0 мг/дл. Выявлена стафилококковая инфекция. Состояние расценено как реактивный артрит. Проведена антибактериальная терапия цефазолином и амоксициллином, в качестве нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) назначен диклофенак, также проводились внутрисуставные пункции коленных суставов с введением глюкокортикоидов. На фоне лечения положительного эффекта достичь не удалось, ребенок продолжал лихорадить, в процесс вовлекались новые суставы: отмечены экссудативно-пролиферативные изменения в коленных, лучезапястных, плечевых, голеностопных суставах с ограничением подвижности в них. Ребенку был назначен сульфасалазин в дозе 750 мг/сут. Пациент направлен для дальнейшего обследования и лечения в одну из московских больниц. У ребенка сохранялась лихорадка, на фоне которой появилась пятнисто-папулезная сыпь, лимфа-

денопатия, выявлена гепатоспленомегалия, изменения в межфаланговых и пястно-фаланговых суставах кистей рук. Были значительно повышены лабораторные показатели активности (СОЭ до 50–60 мм/ч), усугубилась анемия (Hb — 88 г/л), тромбоцитоз — 868 тыс. кл/м³. При обследовании ребенка были исключены онкогематологические заболевания, инфекционные процессы, туберкулез. Поставлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, системная форма». Назначена базисная терапия метотрексатом из расчета 10 мг/м² поверхности тела в неделю с января 2005 г., диклофенак в дозе 75 мг/сут. Несмотря на проводимую терапию, состояние мальчика — без существенной динамики, сохранялся выраженный суставной синдром, высокие лабораторные показатели активности. В последующую госпитализацию (март, 2005 г.) метотрексат отменен, в качестве базисного препарата назначен циклоспорин А в дозе 100 мг/сут. В апреле 2005 г. из-за сохраняющейся высокой гуморальной и местной активности, лихорадки, выраженности системных проявлений ребенку назначен преднизолон из расчета 2 мг/кг (60 мг/сут!). Позже вновь был добавлен метотрексат в дозе 10 мг/м². Состояние несколько стабилизировалось, снизилась гуморальная активность, уменьшились проявления суставного синдрома. Однако при снижении дозы преднизолона вновь обострилось основное заболевание. На фоне массивной иммуносупрессивной терапии у пациента развилась вторичная бактериально-вирусная инфекция (паронихии, фурункулез, герпесвирусная инфекция), отмечались частые острые респираторные инфекции, что в свою очередь способствовало тяжелому течению основного заболевания. Через месяц после назначения преднизолона у ребенка появились жалобы на боли в животе, развился синдром Иценко–Кушинга. За время наблюдения состояние мальчика оставалось тяжелым, торпидным к проводимой противоревматической терапии. В лечении использовалось несколько базисных препаратов с частой их сменой (метотрексат, циклоспорин, миклофенолата мофетил), чередованием высоких и низких доз пероральных глюкокортикоидов. На фоне терапии отмечена вторичная инфекция, нефро- и гепатотоксичность, медикаментозный синдром Иценко–Кушинга, остеопороз, приведший к компрессионному перелому позвоночника в Th11–12 весной 2006 г.

В клинике пациент наблюдается с 2007 г. На момент поступления ребенок лечился метотрексатом в дозе 15 мг/нед, миклофенолата мофетилом — в дозе 3 г/сут, преднизолоном — 15 мг/сут, мелоксикамом — в дозе 7,5 мг/сут.

В клинической картине отмечались выраженные признаки синдрома Иценко–Кушинга (ожирение, стрии, гипертрихоз, выраженный остеопороз, компрессионный перелом Th11–12). Суставной синдром был представлен экссудативно-пролиферативными изменениями в лучезапястных, коленных, тазобедренных, голеностопных суставах с деформациями и ограничением подвижности, формированием контрактур в межфаланговых суставах кистей рук (рис. 1, 2). Самостоятельно ребенок передвигался с трудом в связи с выраженными болями в позвоночнике, обусловленными компрессионным переломом и тяжестью суставного синдрома. Сохранялись системные проявления в виде субфебрильной лихорадки, лимфаденопатии, гепатомегалии. Отмечались снижение эмоционального фона, апатия, нежелание общения со сверстниками. При обследовании отмечена высокая активность: лейкоцитоз — 18 тыс. кл/м³, тромбоцитоз — 734 тыс. кл/м³, анемия Hb — 110 г/л, СОЭ — 53–72 мм/ч, сывороточный уровень СРБ — 15,1 мг/дл, IgA — 350 мг%. По данным рентгенологического исследования, в голеностопных



Ремикейд®
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб). Селективный иммунодепрессант. Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-251209. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышиных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНОα), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. Показания к применению: Ревматоидный артрит, болезнь Крона у взрослых, болезнь Крона у детей и подростков, язвенный колит, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, псориаз. Противопоказания. Реакция повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзогенные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. Способ применения и дозы. Лечение ревматоидного артрита: первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение язвенного колита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения. Лечение анкилозирующего спондилоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориатического артрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. До начала лечения Ремикейдом больному следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориатического артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызывать развитие острых аллергических реакций (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Время развития этих реакций различно. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больному следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1-2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее для немедленного применения в случае необходимости. Побочные явления. Частые (<1:10 - >1:100): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи; вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сыпчатой болезни, головная боль, вертиго, головокружение; приливы, инфекции дыхательных путей, синусит, одышка; боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия; повышение печеночных трансаминаз. Нечастые (>1:1000 - <1:100): абсцесс, целлюлит, грибковая инфекция, сепсис, бактериальная инфекция, туберкулез, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфопатия, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.ч. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндофтальмит, кератоконъюнктивит, периорбитальный отек, эхимоз/гематома, гипертония, гипотензия, обморок, петиши, тромбофлебит, брадикардия, сердцебиение, спазм сосудов, цианоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия, нарастающая сердечная недостаточность, носовое кровотечение, бронхоспазм, плеврит, отек легких, запор, желудочно-пищеводный рефлюкс, хейлит, дивертикулит, нарушение функции печени, холецистит, грибковый дерматит/онихомикоз, экзема, себорея, буллезная сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алоpecia, миалгия, артралгия, боль в спине, инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, вагинит, отек, боль, озноб, замедленное заживление ран, реакции в месте инъекции, анафилактические реакции. Редкие (>1:10000 - <1:1000): менингит, тахикардия, выпот, плевральный стеноз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование гранулематозных очагов, оппортунистические инфекции (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, коцидиоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сыпчатая болезнь, васкулит, танцующая, демиелинизирующее заболевание (рассеянный склероз, ретробульбарный неврит), синдром Гийена-Барре, нейралгии, чувство онемения или покалывания, эпилептические припадки, интерстициальный пневмонит/фиброз, панкреатит, васкулит (преимущественно кожный), гепатит. Хранение и транспортировка. В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8°C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности! Условия отпуска из аптек – по рецепту.

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Авторские права © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119049, г. Москва, Шаболовка, д. 10, корп. 2,
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94
www.merck.com

03-2013-RMC-03-2011-RUS-010-JA



Рис. 1. Проявления поражений межфаланговых, пястно-фаланговых и лучезапястных суставов при системном ювенильном ревматоидном артрите



Рис. 2. Поражение голеностопных суставов, отечность голеней и стоп при системном ювенильном ревматоидном артрите



суставах — неравномерность и сужение суставных щелей в области запястьев, слева в костях запястья отмечаются узуры. При эзофагогастродуоденоскопии выявлен эрозивный бульбит, антральный гастрит.

В ходе обследования установлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, системная форма, активность 3-й степени, рентгенологическая стадия 2–3, НФ2Б. Осложнения терапии: медикаментозный синдром Иценко–Кушинга, компрессионный перелом Th11–12. Эрозивный бульбит. Антральный гастрит».

Нами был отменен микофенолата мофетил, возобновлен прием циклоспорина в дозе 100 мг/сут, метотрексата — по 15 мг/м², рекомендовано дальнейшее снижение дозы преднизолона, проведено лечение гастропатии, вызванной применением НПВС. При повторной госпитализации в декабре 2007 г. с учетом недостаточной эффективности стандартной противоревматической терапии метотрексатом и циклоспорином рекомендо-

вана терапия биологическими агентами. Ребенку проведены реакция Манту, рентгенография органов грудной клетки, получено разрешения фтизиатра на проведение терапии инфликсимабом. После получения от родителей информированного согласия начата терапия инфликсимабом по схеме 0–2–6 нед и далее каждые 8 нед из расчета 3,3 мг, что составило 200 мг препарата на введение. На фоне терапии отмечена выраженная положительная динамика в виде снижения активности заболевания, уменьшения проявлений суставного синдрома (уменьшение отеков голеностопных суставов, расширение объема движений в коленных и тазобедренных суставах), удалось несколько снизить дозу преднизолона. Однако на фоне обострения вторичной герпетической инфекции состояние мальчика вновь ухудшилось, выросла местная и гуморальная активность заболевания (СОЭ — 42 мм/ч), вновь отмечены экстраартикулярные изменения в виде лихорадки, лимфаденопатии, гепатомегалии, выражен суставной синдром. В ходе обследования у ребенка выявлены нефротоксичность, по-видимому, на фоне лечения циклоспорином. В связи с этим проведена замена базисного препарата на лефлуномид по следующей схеме: в течение 3 дней мальчик получал по 100 мг/сут, далее лефлуномид применялся по 20 мг ежедневно. Проведена коррекция дозы инфликсимаба с 200 мг (3,3 мг/кг) до 300 мг (6 мг/кг) на введение. На фоне комбинированной терапии состояние мальчика постепенно улучшилось. Снизились лабораторные показатели активности заболевания (СОЭ — 12–20 мм/ч), уменьшились проявления суставного синдрома. Существенно увеличился объем движений в суставах — лучезапястных, межфаланговых, коленных и шейном отделе позвоночника. Амплитуда движений практически восстановлена, она несколько ограничена при разведении в тазобедренных и сгибании в голеностопных суставах. К январю 2010 г. удалось полностью отменить преднизолон. Ребенок похудел, стал активнее, общительнее. Купированы проявления медикаментозного синдрома Иценко–Кушинга, боли в спине. Наметилась тенденция к нормализации линейного роста. Если в возрасте 12 лет рост ребенка составлял 144 см при весе 67 кг, то в 14 лет — 161 см и 53 кг, соответственно. Отмечалось приостановление рентгенологических признаков прогрессирования болезни. На фоне терапии улучшился эмоциональный фон, существенно возросло качество жизни: ребенок катается на велосипеде, помогает маме по хозяйству, спокойно общается со сверстниками. Приведенный клинический пример демонстрирует хороший эффект комбинированной терапии инфликсимабом (Ремикейд) в сочетании с иммуносупрессивными препаратами (метотрексатом и лефлуномидом), а также дозозависимость эффекта инфликсимаба у больного тяжелой формой системного варианта ЮРА. Пример еще раз показывает пагубность лечения ЮРА высокими дозами преднизолона в связи со значительным риском развития тяжелых побочных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidi J.T., Petty R.E. Textbook of Pediatric Rheumatology. — Toronto: W. B. Saunders Company, 2002. — 819 p.
2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения / под общей ред. А.А. Баранова. — М.: ВЕДИ, 2007. — 368 с.
3. Шахбазян И.Е. Детская ревматология: Руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. — М.: Медицина, 2002. — С. 271–310.
4. Gerloni V., Pontikaki I., Gattinara M. et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory

juvenile idiopathic arthritis: results of an open-label prospective study // Arthritis Rheum. — 2005; 52 (2): 548–553.

5. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. Эффективность и безопасность лечения инфликсимабом у больных ювенильным ревматоидным артритом / Материалы X конгресса педиатров России // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (1): 17–23.
6. Lamot L., Bukovac L.T., Vidovic M. et al. The 'head-to-head' comparison of etanercept and infliximab in treating children with juvenile idiopathic arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 2011; 29 (1): 131–139.