

И.П. Никишина¹, В.А. Малиевский², Е.С. Федоров¹, Е.П. Первушина³, А.Ж. Нуриахметова³

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

² Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

³ Республиканская детская клиническая больница, Уфа

Опыт применения абатацепта у больной ювенильным ревматоидным артритом с вторичной неэффективностью инфликсимаба

Контактная информация:

Малиевский Виктор Артурович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии БГМУ

Адрес: 450106, Уфа, ул. Ст. Кувыкина, д. 98, тел.: (347) 254-76-48, e-mail: vmalievsky@mail.ru

Статья поступила: 24.05.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

170

В последние годы возможности эффективной терапии ювенильных артритов значительно расширились в связи с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Одним из препаратов первого выбора в ряду ГИБП для лечения рефрактерных вариантов ЮА является ингибитор фактора некроза опухоли (ФНО) α инфликсимаб. В настоящее время все большую актуальность приобретает проблема его первичной и вторичной неэффективности. В статье представлен опыт применения абатацепта у больной с полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) с поражением глаз. Успешный опыт применения абатацепта у больной ЮРА с резистентными к инфликсимабу высокоактивным полиартритом и увеитом позволяет рассчитывать на перспективность применения абатацепта при различных клинических проявлениях ювенильного артрита.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, инфликсимаб, абатацепт, лечение.

Ювенильный артрит (ЮА) — один из наиболее тяжелых хронических заболеваний в детском возрасте. В последние годы возможности эффективной терапии ЮА значительно расширились в связи с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). ГИБП избирательно действуют на специфические иммунные процессы патогенеза болезни подавляют воспалительные реакции и их клинические проявления.

Препаратами первого выбора в ряду ГИБП для лечения рефрактерных вариантов ЮА являются ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО α) (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб). Наряду с широким внедрением ингибиторов ФНО α в клиническую практику, в том числе педиатрическую, в настоящее время все большую актуальность приобретает проблема их первичной и вторичной неэффективности. Разработка и внедрение ГИБП, механизм действия которых предусматривает отличные

I.P. Nikishina¹, V.A. Maliyevskiy², Ye.S. Fedorov¹, Ye.P. Pervushina³, A.Zh. Nuriakhmetova³

¹ Scientific Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Bashkiriya State Medical University, Ufa

³ Republic Children's Clinical Hospital, Ufa

Experience of treatment with abatacept in child with juvenile rheumatoid arthritis and secondary inefficiency of infliximab

Opportunities of effective treatment of juvenile arthritis became wide because of introduction of genetically engineered biological drugs to the clinical practice during last years. One of the genetically engineered drugs of first choice for the treatment of refractory types of juvenile arthritis is tumor necrotizing factor blocker infliximab. Nowadays the problem of its primary and secondary inefficiency becomes topical. The article presents an experience of treatment with abatacept in patient with polyarticular type of juvenile rheumatoid arthritis with eyes lesion. Successful treatment with abatacept in patient with high active polyarthritis and uveitis resistant to infliximab proves reasonability of therapy of different clinical symptoms of juvenile arthritis with abatacept.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, infliximab, abatacept, treatment.

от ингибиторов ФНО α мишени иммунопатогенеза, позволяет рассчитывать на оптимистический результат в лечении рефрактерных ЮА.

Среди ГИБП, рассматриваемых в качестве альтернативы ингибиторам ФНО α , особое внимание уделяется абатацепту, механизм действия которого связан с блокадой процесса активации Т лимфоцитов. Абатацепт представляет собой растворимый гибридный белок, состоящий из внеклеточного фрагмента человеческого цитотоксического Т лимфоцит-ассоциированного антигена 4 (CTLA 4) и модифицированного фрагмента человеческого IgG1 (CTLA4-IgG). Интересными и перспективными представляются отдельные наблюдения эффективности абатацепта в лечении увеита, рефрактерного к ингибиторам ФНО α [1, 2]. В ряде работ продемонстрирован парадоксальный эффект ингибиторов ФНО α , которые способны не только подавить активность увеита, но и вызвать его обострение или развитие *de novo* [3, 4].

В настоящем сообщении представлен опыт применения абатацепта у больной с полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита с поражением глаз.

Больная Г., 16 лет (21.03.1995 г.р.). Наблюдается в кардиоревматологическом отделении Республиканской детской клинической больницы г. Уфы (РДКБ) с марта 1997 г., в детском отделении НИИ ревматологии РАМН — с 2009 г. с диагнозом «Ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант, серонегативный по ревматоидному фактору, с поражением глаз (хронический двусторонний вялотекущий увеит, частичная осложненная катаракта), активность II ст., стадия II, ФК II».

Из анамнеза болезни известно, что девочка заболела в возрасте 1 года, когда появились боли и припухлость 2-го пальца правой стопы, правого голеностопного сустава. В марте 1997 г. в возрасте 2 лет впервые находилась на лечении в РДКБ с диагнозом «Ювенильный ревматоидный артрит, суставная форма, олигоартрит». В анализах крови выявлены лейкоцитоз ($10,0 \times 10^9/\text{л}$) и увеличение СОЭ до 40 мм/ч. На фоне лечения (диклофенак, хлорохин, препараты кальция, бетаметазон внутрисуставно, аппликации с диметилсульфоксидом) отмечалась положительная динамика: ребенок в удовлетворительном состоянии выписан домой. В течение года состояние и самочувствие девочки оставалось удовлетворительным.

В мае 1997 г. отмечалось обострение заболевания, сопровождавшееся повышением температуры тела до 38,4°C, появлением боли и припухлости в правом голеностопном суставе, шейном отделе позвоночника, увеличением СОЭ до 63 мм/ч, лейкоцитозом — до $24 \times 10^9/\text{л}$, гиперфибриногенемией (9,7 г/л). Обострение было купировано внутривенным капельным введением метилпреднизолона в дозе 125 мг, № 3.

С февраля 1998 г. заболевание приняло непрерывно-рецидивирующий характер с персистирующей высокой активностью воспалительного процесса, вовлечением в него правого коленного сустава. Был назначен метотрексат по 2,5 мг/нед, преднизолон — по 10 мг/сут с положительным эффектом. В возрасте 12 лет — выраженное обострение, быстрое прогрессирование суставного синдрома с присоединением артрита тазобедренных, лучезапястных, локтевых суставов, в связи с чем с февраля 2007 г. терапия была усилена за счет увеличения дозы метотрексата до 10 мг/нед, назначен циклоспорин в дозе 100 мг/сут с положительной дина-

микой, что позволило снизить дозу метилпреднизолона до 4 мг/сут.

В июне 2009 г. девочка впервые находилась на лечении в детском отделении НИИ ревматологии РАМН. Суставной синдром был представлен активным полиартритом I плюснефаланговых, голеностопных, коленных, тазобедренных, лучезапястных, локтевых, проксимальных межфаланговых суставов II–V пальцев кистей. Клиническая картина заболевания коррелировала с лабораторными данными активности воспалительного процесса: СОЭ — 50 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) — 8,2 мг/мл. Число болезненных суставов — 22, припухших суставов — 14. Индекс DAS28 — 7,14. Впервые выявлен острый двусторонний увеит. Учитывая неэффективность проводимой ранее терапии, была увеличена доза метотрексата до 15 мг/нед с одновременной отменой циклоспорина, назначен инфликсимаб в разовой дозе 100 мг (3 мг/кг массы тела) по общепринятой схеме. После первых двух введений препарата с интервалом между инфузиями 2 нед отмечалась положительная динамика: исчезли боли и утренняя скованность в суставах, уменьшилось число суставов с активным артритом (сохранялась болезненность только в тазобедренных и I плюснефаланговых суставах), улучшилась функциональная способность, купирована активность увеита, СОЭ снизилась до 20 мм/ч, DAS28 — до 3,17. В последующие 8 мес терапия инфликсимабом была продолжена с сохраняющимся положительным эффектом.

С весны 2010 г. эффект от применения инфликсимаба стал ослабевать. Увеличение разовой дозы инфликсимаба до 200 мг (5,2 мг/кг) в мае, июле и октябре 2010 г. (соответственно, 8, 9 и 10-я инфузии) к восстановлению эффективности препарата не привели: тяжесть состояния прогрессивно нарастала. Выявлены признаки активного увеита («запотелость» эндотелия, клетки в стекловидном теле, парамакулярный отек). Больная повторно госпитализирована в детское отделение НИИ ревматологии РАМН в декабре 2010 г. с активным полиартикулярным суставным синдромом (рис. 1–3); число активных суставов — 28, оценка активности заболевания врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 64 мм. Учитывая вторичную неэффективность инфликсимаба, персистирующую клинику-лабораторную активность заболевания, был назначен препарат 2-й линии ГИБП — абатацепт (Оренсия) в разовой дозе

Рис. 1. Суставы кистей больной ЮРА, 16 лет



Рис. 2. Ограничение функции сжатия кистей и деформация 2 пястнофаланговых суставов у больной ЮРА, 16 лет



Рис. 3. Суставы стоп больной ЮРА, 16 лет



380 мг (10 мг/кг) по схеме 0–2–4 нед, далее каждые 4 нед. Всего к настоящему времени проведено 7 инфузий препарата.

В условиях терапии абатацептом отмечалась положительная динамика: длительность утренней скованности сократилась до 15 мин, увеличился объем движений в суставах, улучшилась способность к самообслуживанию. Оценка активности заболевания врачом по ВАШ снизилась до 25 мм, число суставов с активным артритом — до 4, купировались активности увеита, нормализовался уровень СОЭ, снизился сывороточный уровень СРБ.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует несколько важных положений, характеризующих современный статус проблемы ЮА. Следует обратить внимание на особенности течения заболевания, которое дебютировало в раннем возрасте олигоартритом, имевшим ограниченный характер в течение первых 10 лет, хотя и сопровождавшимся высокой лабораторной активностью. Только к 12-летнему возрасту количественное прогрессирование суставного синдрома привело к развитию тотального полиартрита. Международной классификацией ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) ILAR такой клинический вариант выделяется в отдельный субтип — распространившийся олигоартрит (англ. *extended oligoarthritis*) в рамках олигоартрикуляр-

ного ЮИА. Этим подчеркивается, что при формальном сходстве с полиартрикулярным вариантом, при котором в первые 6 мес болезни поражается ≥ 5 суставов, основные закономерности течения и клинические особенности в большей степени соответствуют олигоартрикулярному варианту. К числу таких особенностей следует отнести риск развития увеита у девочек с ранним возрастом дебюта, реализовавшийся у нашей пациентки только через 14 (!) лет от начала болезни. Обращает также внимание, что развитие стойких деформаций произошло в тех суставах, с которых дебютировал артрит (2-й палец правой стопы, правый голеностопный; см. рис. 3). Симптомокомплекс «ревматоидной кисти» (см. рис. 1, 2) в виде симметричного полиартрита кистей с ограничением сгибания в суставах пальцев и снижением силы сжатия кистей также сформировался через 10 лет от начала болезни. Одним из возможных объяснений этого феномена может служить потенциальное влияние эндокринных изменений пубертатного периода на иммунную систему, способствующее манифестации клинической картины типичного ревматоидного артрита, который во взрослом возрасте отличается половой избирательностью.

Наличие увеита обуславливает определенные ограничения в выборе ГИБП, в частности этанерцепта, применение которого, как правило, неэффективно в отношении увеита и может ассоциироваться с развитием увеита *de novo*. Напротив, применение других ФНО α ингибиторов (адалимумаба или инфликсимаба) при увеитах, ассоциированных с ЮА, патогенетически обосновано, вследствие чего их относят к первой линии ГИБП. Вторичная неэффективность ФНО α ингибиторов у больных ЮА приобретает все большую актуальность по мере того, как увеличивается когорта пациентов, получающих инфликсимаб и адалимумаб в течение года и более. Закономерное снижение терапевтической эффективности как инфликсимаба, так и адалимумаба нередко наблюдается в клинической практике не только в отношении суставных проявлений, но и поражения глаз. По-видимому, эта закономерность связана не столько с иммуногенностью моноклональных антител, сколько с участием принципиально иных звеньев иммунитета, в том числе Т-клеточной регуляции. У нашей пациентки при первоначальном очень высоком ответе на терапию инфликсимабом в течение 1-го года терапии прогрессивно нарастали симптомы «ускользания» терапевтического эффекта на втором году лечения, что к декабрю 2010 г. проявилось выраженным обострением полиартрита и увеита.

Применение абатацепта при полиартрикулярном варианте ЮА, клинические особенности которого практически эквивалентны ревматоидному артрит у взрослых, имеет весьма благоприятные перспективы. Несмотря на то, что в первой, открытой, части рандомизированного контролируемого исследования [5, 6] абатацепт показал не столь высокие в сравнении с аналогичными исследованиями других ГИБП параметры эффективности, убедительно доказанная возможность потенцирования эффекта при длительном (в течение 6 мес и более) применении абатацепта [6, 7] и исключительно хорошая переносимость объясняют высокую приверженность пациентов терапии, что выгодно отличает препарат, например, от инфликсимаба [8]. Недавно опубликованные данные успешного применения абатацепта при рефрактерном к ФНО α ингибиторам увеите, ассоциированном с ЮИА

ОРЕНСИЯ® –

**время новых возможностей
терапии РА и ЮИА**



 **ОРЕНСИЯ®**
(абатацепт)
Откройте новые возможности



Bristol-Myers Squibb

Адрес: ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 9
Телефон: +7 (495) 755-92-67



[1], и доказанное на биологических моделях животных патогенетическое обоснование важной роли блокады костимуляции Т лимфоцитов в генезе аутоиммунного увеита позволяет рассматривать рефрактерный увеит у больных ЮА в качестве дополнительного показателя к применению абатацепта.

Заключение

Успешный опыт применения абатацепта у больной ЮРА с резистентным к инфликсимабу высокоактивным полиартритом и увеитом позволяет считать перспективным применение абатацепта при различных клинических проявлениях ЮА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zulian F., Balzarini M., Falcini F. et al. Abatacept for severe Anti-Tumor Necrosis Factor-refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis // *Arthr. Care Res.* — 2010; 62 (6): 821–825.
2. Angeles-Han S., Flynn T., Lehman T. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a case report // *J. Rheumatol.* — 2008; 35: 1897–1898.
3. Saurenmann R.K., Levin A.V., Feldman B.M. et al. Risk of new-onset uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis treatment with anti-TNF agent // *J. Pediatr.* — 2006; 149: 833–836.
4. Foeldvari I., Nielsen S., Kummerle-Deschner J. et al. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey // *J. Rheumatol.* — 2007; 34: 1146–1150.
5. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P. et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial // *Lancet.* — 2008; 372 (9636): 383–391.
6. Ruperto N., Lovell D.J., Li T. et al. Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality and daily participation in subjects with juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Care Res.* — 2010; 62 (11): 1542–1551.
7. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P. et al. Longterm safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2010; 62 (6): 1792–1802.
8. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R. et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension // *Ann Rheum. Dis.* — 2010; 69 (4): 718–722.

174

Информация для педиатров

РЕЦЕНЗИЯ

На учебник «Клиническая генетика» под редакцией академика РАМН Н. П. Бочкова

Достижения современной науки со всей очевидностью показали возрастание удельного веса наследственных факторов в развитии патологии. Полный сиквенс генома человека и идентификация многих тысяч структурных и регуляторных генов дали новую точку отсчета для понимания генной природы и молекулярных механизмов многих наследственных и многофакторных заболеваний, роли генетических факторов в этиологии и патогенезе различных патологических состояний и того, каким образом изменения в геноме resultируются в болезнь. Обращает на себя внимание как большое разнообразие генетически детерминированных форм патологии, так и увеличение социальной и медицинской значимости широко распространенных болезней, в основе которых лежат факторы наследственной предрасположенности (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь, сахарный диабет и др.). В настоящее время известно уже около 5000 наследственных болезней. Успехи в развитии клинической генетики сделали возможными предупреждение и лечение ряда наследственных болезней. Один из эффективных методов профилактики — медико-генетическое консультирование.

Предлагаемый вниманию читателей учебник отражает опыт педагогической и научной работы кафедр медицинской генетики Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова и кафедры медицинской генетики ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России (г. Томск). Материал изложен на современном научном уровне и включает новейшие сведения о геноме человека и значении его расшифровки для клинической медицины, а также об открытых недавно новых генетических закономерностях: однородительские дисомии, экспансии нуклеотидов, эпигенетические регуляции, роль малых интерферирующих РНК. Отдельная глава посвящена фармакогенетике. Последние достижения в области молекулярной генетики показали, что фармакогенетическое тестирование является новой медицинской технологией в области фармакотерапии и одним из инструментов персонализированной медицины. Клиническая фармакогенетика активно развивается и уже вплотную подошла к внедрению в реальную клиническую практику, в т. ч. в России. Открытия молекулярной генетики расширяют наши представления о спектре наследственной патологии детского возраста. Учитывая высокую распространенность врожденных пороков развития необходимо повышать уровень пре- и постнатальной генетической диагностики, а также эффективность медико-генетического консультирования и профилактики наслед-

ственных болезней у детей. Основой для проведения адекватных лечебных и профилактических мероприятий является подготовка высококвалифицированных врачей — специалистов по клинической генетике, как в отдельных регионах, так и в масштабе всей страны. В этой связи издание современного учебника, направленного на наращивание знаний и компетенции врачей, является особенно актуальным.

Авторами приведены современные данные об общих закономерностях наследственной патологии человека, клинической и лабораторной диагностике наследственных болезней, методах лечения и профилактики. Весь теоретический материал проиллюстрирован таблицами, схемами, рисунками и фотографиями больных. Учебник снабжен словарем генетических терминов. В приложении на компакт-диске размещены дополнительные статьи о лечении наследственных болезней, мутагенезе, евгенике.

Учебник необходим для студентов медицинских вузов. Он также будет полезен врачам всех специальностей, студентам биологических факультетов и научным работникам.

Проректор по научной работе
и последипломной подготовке
ГОУ ВПО СибГМУ
Минздравсоцразвития России,
д. м. н., профессор,
член-корреспондент РАМН
Л. М. Огородова

