

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Е.В. Митенко¹, Т.М. Бзарова¹, С.И. Валиева¹, А.М. Чомахидзе¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, Т.В. Слепцова¹, Т.Ю. Поляева¹, А.Н. Фетисова¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Опыт применения адалимумаба у больного пауциартикулярным юношеским артритом и увеитом

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 11.10.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

В статье представлено наблюдение раннего дебюта и тяжелого течения юношеского полиартрита с поражением глаз, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами. Описано успешное применение генно-инженерного биологического препарата — адалимумаба: уже к 4-й нед терапии купировались островоспалительные изменения в пораженных суставах, полностью восстановился объем движений в них; к 8-й нед зарегистрирована ремиссия увеита, нормализовались лабораторные показатели активности заболевания: СОЭ, сывороточная концентрация С-реактивного белка.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, ревматоидный увеит, адалимумаб.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — одно из наиболее частых ревматических заболеваний у детей, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1]. При ЮРА нередко развивается поражение глаз, проявляющееся увеитом [2]. Эту локализацию ревматоидного воспаления связывают с общим мезенхимальным происхождением тканей суставов и сосудистого тракта глаз. Течение увеита может быть острым, подострым и хроническим [2, 3]. При остром увеите у ребенка развиваются инъекция склеры и конъюнктивы, светобоязнь

и слезотечение, боли в глазном яблоке. Процесс характеризуется поражением радужной оболочки и ресничного тела, формируется иридоциклит. Развитие последнего сопровождается выпадением белка в передней камере глаза, помутнением роговицы с отложением преципитатов. Чаще всего увеит при ювенильном ревматоидном артрите носит подострый и хронический характер, его характеризует вялое, почти бессимптомное течение. При хроническом течении увеита развивается дистрофия роговицы, помутнение хрусталика (катаракта), формируются спайки, что приводит к деформации зрачка и уменьшению его реакции на свет [1]. Течение ревма-

119

E.I. Alekseeva^{1, 2}, E.V. Mitenko¹, T.M. Bzarova¹, S.I. Valieva¹, A.M. Chomahidze¹, K.B. Isaeva¹, E.G. Chistyakova^{1, 2}, R.V. Denisova¹, T.V. Sleptsova¹, T.Yu. Polyayeva¹, A.N. Fetisova¹

¹ Scientific Center for Children's Health, RAMS, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The experience of adalimumab use in a patient with pautsiarticular juvenile arthritis and uveitis

The article presents the observation of early debut and the severe course of the juvenile polyarthritis involving the eyes, refractory to treatment by classical immunosuppressants. Successful use of the genetically engineered biological drug — adalimumab is described: by the 4th week of therapy the acute inflammatory changes in affected joints were stopped, range of motion in them fully recovered; to the 8th week uveitis remission was registered, laboratory values of the disease activity were normalized: erythrocyte sedimentation rate, serum concentration of C-reactive protein.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, rheumatoid uveitis, adalimumab.

тоидного увеита, как правило, бывает билатеральным и приводит к значительному снижению остроты зрения, может развиться полная слепота [3].

Наиболее сложными следует считать случаи ревматоидного увеита, предшествующие развитию суставного синдрома. Несмотря на достижения современной медицины, лечение ювенильного ревматоидного артрита глюкокортикоидами, метотрексатом и другими иммунодепрессантами не всегда эффективно. В ряде случаев местное лечение увеита (дексаметазон в каплях или инъекциях, капли с противовоспалительными препаратами, мидриатики), пероральный прием циклоспорина и глюкокортикоидов не способны предотвратить дальнейшее поражение органа зрения. Более того, длительное лечение глюкокортикоидами приводит к развитию тяжелых, часто необратимых последствий (в частности к низкорослости, задержке полового развития, надпочечниковой недостаточности). Учитывая изложенное выше, актуальными являются поиск и внедрение новых лекарственных препаратов для лечения ювенильного ревматоидного артрита с поражением глаз. Такими препаратами могут стать биологические агенты, полученные генно-инженерным путем, о чем свидетельствует представленное ниже клиническое наблюдение.

Больная К., возраст 7 лет. Наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (НЦЗД) РАМН с августа 2007 г. Девочка родилась от первой беременности, протекавшей на фоне острой респираторной инфекции, нефропатии. Роды срочные, затяжные. Масса тела при рождении составила 3590 г, длина тела — 52 см. После родов находилась в отделении патологии новорожденных с диагнозом «Внутриутробная пневмония». На грудном вскармливании находилась до 4 мес, на смешанном — до 1 года. Реакций при введении прикорма не отмечалось. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. До 1 года вакцинация проводилась по календарю. Перенесенные заболевания: острая респираторная инфекция 4–5 раз в год. Родители практически здоровы. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена. Девочка заболела в ноябре 2004 г. в возрасте 8 мес, когда на фоне полного здоровья родители заметили припухлость и болезненность правого голеностопного сустава. Лечение ибупрофеном оказало кратковременный положительный эффект. В феврале 2005 г. впервые госпитализирована по месту жительства. При обследовании в клиническом анализе крови: анемия (Hb — 85 г/л), умеренный лейкоцитоз — до $10,8 \times 10^9/\text{л}$, увеличение СОЭ — до 52 мм/ч. На рентгенограмме голеностопных суставов: увеличение в объеме мягких периартикулярных тканей, неравномерность суставной щели справа, остеопороз. Выставлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, суставная форма, активность III степени, рентгенологическая стадия I, функциональные нарушения II». Назначено лечение: метотрексат в дозе 5 мг/нед, нимесулид — 40 мг/сут, также проводились внутрисуставные пункции правого коленного и правого голеностопного суставов с введением бетаметазона. На фоне проводимой терапии сохранялась активность заболевания: СОЭ — 20–30 мм/ч, рецидивировал суставный синдром. Учитывая недостаточную эффективность метотрексата в течение 8 мес, в феврале 2006 г. назначен циклоспорин в дозе 30 мг/сут. Однако, сохранялось

повышение СОЭ до 29–35 мм/ч, периодически нарастали экссудативные изменения в коленных и правом голеностопном суставах; в марте 2006 г. появились воспалительные изменения в правом локтевом суставе. Внутрисуставно вводили глюкокортикостероиды в апреле, июне, сентябре 2006 г. В декабре того же года доза циклоспорина увеличена до 50 мг/сут. Стойкого положительного эффекта от проводимой терапии получено не было. Впервые в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН девочка поступила в августе 2007 г. При осмотре отмечались выраженные экссудативно-пролиферативные изменения в коленных и правом голеностопном суставах с ограничением функции, контрактура в правом локтевом суставе. Выставлен диагноз: «Пауциартрикулярный юношеский артрит, активность 2-й степени, рентгенологическая стадия 1–2, функциональный класс II» (M08.4 согласно МКБ-X). Учитывая наличие у девочки тяжелого аутоиммунного заболевания, имеющего признаки агрессивного течения, 17 августа 2007 г. была начата терапия химерными моноклональными антителами к фактору некроза опухоли (ФНО) α — инфликсимабом — в дозе 100 мг (8,7 мг/кг массы тела на введение). Продолжена комбинированная иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе 5 мг в нед внутримышечно ($10 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в неделю), циклоспорином — по 50 мг/сут (4,3 мг/кг массы тела). На фоне проводимой терапии удалось добиться значительного улучшения в состоянии девочки: улучшилось общее самочувствие, купирован болевой компонент, выросла двигательная активность, уменьшились экссудативные изменения в суставах, вырос объем движений в коленных суставах. После 4-го введения инфликсимаба купировались экссудативные изменения в суставах, полностью восстановился объем движений. Во время 7 и 8-го введений препарата развилась аллергическая реакция в виде затруднения дыхания, покраснения лица, рвоты. Реакция купировалась на фоне внутримышечного введения хлоропирамина в дозе 0,5 мл, внутривенного введения метилпреднизолона в дозе 125 мг. Учитывая наличие клинко-лабораторной ремиссии, девочке отменен циклоспорин с 18 июля 2008 г., терапия метотрексатом продолжена в дозе $9 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в нед. В конце сентября 2008 г. во время пребывания дома девочка перенесла сальмонеллезную инфекцию, лечилась антибиотиками, проводилась инфузионная терапия. После перенесенной инфекции отмечено обострение основного заболевания — появились экссудативные изменения в коленных суставах с выраженной болью, утренней скованностью, повышением СОЭ до 40 мм/ч. С октября 2008 г. в стационаре по месту жительства вновь назначен циклоспорин в дозе 50 мг в сут (3,6 мг/кг массы тела). Очередная госпитализация ребенка в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН состоялась в ноябре 2008 г. Продолжена иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе $9 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в неделю, циклоспорином — по 4,3 мг/кг массы тела в сутки; 19 ноября 2008 г. была проведена 10-я инфузия инфликсимаба. Во время введения препарата в дозе 100 мг (7,7 мг/кг массы тела на введение) отмечено развитие аллергической реакции в виде затруднения дыхания. Лечение инфликсимабом было отменено. Ребенок выписан домой с рекомендациями продолжить лечение циклоспорином и метотрексатом. Несмотря на постоянную

иммуносупрессивную терапию, у девочки сохранялась активность суставного синдрома, боль и скованность в суставах, не могла ходить. Вновь была госпитализирована в ревматологическое отделение. Доза метотрексата повышена до 12 мг/м² поверхности тела в неделю. При контрольном осмотре у окулиста выявлен левосторонний вялотекущий увеит. Эффекта от локальной терапии не получено. Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности иммуносупрессивной терапии, прогрессировании заболевания (рис. 1А–В). Несмотря на лечение иммунодепрессантами, инфликсимабом, у девочки развился увеит — грозное внесуставное проявление ЮРА. В данном случае были все показания к назначению глюкокортикоидов для перорального приема. Но кратковременный эффект от ретробульбарных инъекций глюкокортикоидов у пациентки свидетельствовал о том, что, скорее всего, пероральный прием преднизолона, с одной стороны, будет недостаточно эффективен, а с другой — вызовет неконтролируемую гормонозависимость. Другой немаловажной причиной для отказа от перорального приема преднизолона был высокий риск развития у девочки низкорослости. Все изложенное выше дало основание воздержаться от перорального назначения преднизолона и начать терапию биологическим агентом адалимумабом (Хумира, Эбботт, Германия). Выбор данного препарата был обоснован тем фактом, что в основе патогенеза ревматоидного артрита лежит единовременная активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета. На всех этапах иммунного воспаления ключевую роль играет цитокиновый каскад. Первыми пусковыми цитокинами являются фактор некроза опухоли и интерлейкин (ИЛ) 1, которые продуцируются в основном активированными Т клетками, моноцитами, макрофагами, фибробластами и эндотелиоцитами [4]. ФНО играет важную роль в регуляции дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток, а с другой стороны — выступает в роли медиатора воспаления при многих заболеваниях человека [5]. Локальные эффекты ФНО обеспечивают формирование очага местного воспаления, активацию эндотелиальных клеток, повышение тромбообразования в сосудах микроциркуляции [6]. ФНО способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной массы. Пола-

гают, что это ключевой медиатор воспаления при увеитах [7]. У больных ревматоидным и ювенильным ревматоидным артритом в синовиальной ткани, синовиальной жидкости и сыворотке крови наблюдается увеличение концентрации (или экспрессии) ФНО и его растворимых рецепторов, коррелирующее с клиническими признаками активности воспалительного процесса [8]. В биологических жидкостях пациентов с увеитом определяется повышенный уровень ФНО. Блокирование синтеза ФНО приводит к подавлению образования ИЛ 1 и других провоспалительных медиаторов (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИЛ 6 и 8, оксида азота, простагландинов и др.). Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО свидетельствуют о том, что он может быть одним из ключевых медиаторов иммунновоспалительного процесса при ревматоидном артрите и, следовательно, одной из важнейших мишеней для биологической терапии [9, 10]. В настоящий момент на мировом фармацевтическом рынке существует три антиФНО препарата: инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб. Накоплен опыт их применения для лечения ревматических болезней у взрослых и детей [11–13]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о высокой эффективности адалимумаба при лечении ревматоидного артрита [14–16] и ревматоидного увеита [17–19]. Адалимумаб является препаратом человеческих моноклональных антител к ФНО. Он представляет собой IgG₁-рекомбинантные человеческие моноклональные антитела, которые состоят из 1330 аминокислот. Препарат получен путем рекомбинантной ДНК-технологии и соединяется с р55 и р75 рецепторами растворимого и связанного с мембранами ФНО. Адалимумаб вводят подкожно 1 раз в 2 нед. Препарат зарегистрирован в США и странах Европы для лечения ревматоидного и псориатического артрита у взрослых, а также ювенильного идиопатического артрита у детей с возраста 4 лет — по показаниям (в США и странах Европейского Союза). В Российской Федерации препарат зарегистрирован для лечения ювенильного идиопатического артрита у детей и подростков с возраста 13 лет. Все изложенное явилось основанием для назначения адалимумаба больной К. в дозе 20 мг на введение с 04 февраля 2009 г. по схеме: 1 раз в 2 нед. Назначение препарата было одобрено

Рис. 1 А–В. Больная К., 9 лет, длительность болезни 4 года

А. Общий вид больной до назначения адалимумаба



Б. Функциональная способность коленных суставов до назначения адалимумаба



В. Функциональная способность коленных и тазобедренных суставов до назначения адалимумаба



локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата.

Анализ эффективности адалимумаба показал, что через 2 нед после 1-го введения препарата девочка стала более активной (рис. 2А–В). К 4-й нед от начала терапии купировались экссудативные изменения в 2 из 6 пора-

женных суставов, исчезла утренняя скованность, восстановился объем движений в 2 из 4 пораженных суставов (рис. 1Б–В, 2Б–В), улучшился эмоциональный фон. К 8-й нед терапии отмечено снижение СОЭ и числа тромбоцитов, уменьшились экссудативные изменения в коленных, голеностопных, локтевых суставах (табл.). Значительно вырос объем движений.

Рис. 2 А–В. Больная К., 9 лет. Через 8 нед терапии адалимумабом

А. Общий вид больной на фоне лечения адалимумабом



Б. Функциональная способность коленных суставов на фоне лечения адалимумабом



В. Функциональная способность коленных и тазобедренных суставов на фоне лечения адалимумабом

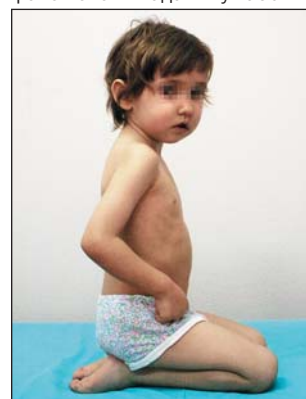


Таблица. Динамика показателей активности ювенильного ревматоидного артрита у больной К. на фоне терапии адалимумабом

Показатель	Длительность лечения адалимумабом					
	До лечения	Адалимумаб 20 мг на введение, 8 нед	Адалимумаб 40 мг/раз в 2 нед			
			4 нед	8 нед	12 нед	24 нед
Число опухших суставов	6	4	2	0	0	0
Число болезненных суставов	4	0	0	0	0	0
Число суставов с активным артритом	6	4	2	0	0	0
Число суставов с ограничением функции	4	2	2	0	0	0
Самочувствие (оценка пациентом или его родителем по ВАШ), баллы	80	40	10	0	0	0
Активность болезни (оценка врачом по ВАШ), баллы	93	50	20	0	0	0
Оценка активности увеита (обострение, подострое течение или ремиссия)	Обострение	Обострение	Подострое течение	Ремиссия	Ремиссия	Ремиссия
СОЭ, мм/ч	40	15	10	13	7	11
Гемоглобин, г/л	96	110	109	119	119	119
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,31	4,72	4,35	4,48	4,49	4,21
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	9,8	8,5	6,5	6,49	7,54	7,76
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	682	602	436	322	359	352
СРБ, мг% (норма до 0,8)	9,0	7,0	0,8	0,357	0,5	0,4
Доза адалимумаба, мг/кг	–	20	40	40	40	40
Доза метотрексата мг/м ² в нед	9	12	12	12	12	12
Доза циклоспорина, мг/кг	3,6	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
% улучшения по критериям АКР	–	50	70	100	100	100

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала; СРБ — С-реактивный белок; АКР — Американская коллегия ревматологов.

Я играю
Я буду
игра

Abbott
A Promise for Life

Анализ эффективности лечения адалимумабом в дозе 20 мг на введение через 8 недель показал, что состояние ребенка улучшилось: было зафиксировано 50% улучшение по критериям Американского колледжа ревматологов (АКР). Увеит сохранялся в стадии подострого течения. С целью индукции ремиссии артрита и увеита доза адалимумаба была повышена до 40 мг на введение.

Через 8 нед лечения адалимумабом в дозе 40 мг у ребенка купировался суставной синдром, была зарегистрирована ремиссия увеита: купировались признаки воспалительных изменений (исчезли конъюнктивальная инъектированность и светобоязнь, уменьшились объем и плотность дистрофических изменений на роговице левого глаза). Полностью восстановилась острота зрения. Местная терапия топическими стероидами и нестероидными противовоспалительными препаратами отменена. Нормализовались лабораторные показатели активности болезни (см. табл.). Через 6 мес лечения зафиксирована фаза неактивной болезни (100% улучшение по критериям АКР). Движения в пораженных суставах полностью восстановились.

Анализ представленного наблюдения демонстрирует очень тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение юношеского пауциартикулярного артрита. Заболевание дебютировало с пауциартикулярного поражения суставов;

терапия метотрексатом и циклоспорином была недостаточно эффективна. Лечение химерными моноклональными антителами к ФНО α — инфликсимабом — индуцировало ремиссию болезни, однако, у ребенка во время инфузий отмечались аллергические реакции, а в дальнейшем отмечена вторичная неэффективность препарата, развился увеит. У пациентки нарастала инвалидизация, снизилась острота зрения, что явилось основанием для назначения второго ингибитора ФНО α — человеческих антител — адалимумаба. Лечение адалимумабом индуцировало у девочки ремиссию суставного синдрома и увеита, обеспечило полное восстановление функции во всех группах суставов и остроты зрения, а также снижение лабораторных показателей активности (СОЭ, сывороточной концентрации С-реактивного белка), повышение качества жизни (см. табл.). Высокий терапевтический эффект адалимумаба позволил воздержаться от назначения глюкокортикостероидов. Нежелательных явлений на введение препарата не было. Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод, что в случае непереносимости или развития вторичной неэффективности инфликсимаба, переключение на второй ингибитор (адалимумаб) обеспечивает восстановление терапевтического эффекта, а также индуцирует развитие ремиссии ревматоидного увеита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R. *Textbook of paediatric rheumatology*, 2nd. ed. — New York: Churchill Livigstone, 2002.
2. Benezra D., Cohen E., Maftzir G. Uveitis in children and adolescents // *Br. J. Ophthalmol.* — 2006; 89 (4): 444–448.
3. Foster C. Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis // *Current. Opin. Ophthalmol.* — 2003; 14 (6): 395–398.
4. Arend W., Dayer J. Inhibition of the production and effects of interleukin 1 and tumor necrosis factor in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1995; 38 (2): 151–160.
5. Beutler B. The role of tumor necrosis factor in health and disease // *J. Rheumatol.* — 1999; 26 (57): 16–21.
6. Хайтов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. — М.: Медицина, 2000. — С. 430.
7. Danks L., Sabokbar A., Gundle R. et al. Synovial macrophageosteoclast differentiation in inflammatory arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002; 61 (10): 916–921.
8. Barrera P., Boerbooms A.M., Janssen E.M. et al. Circulating soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin 2 receptors, tumor necrosis factor alpha, and interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis. Longitudinal evaluation during methotrexate and azathioprine therapy // *Arthritis Rheum.* — 1993; 36 (8): 1070–1079.
9. Kalden J. Emerging role of antitumor necrosis factor therapy in rheumatic disease // *Arthritis. Research.* — 2002; 4 (Suppl. 2): 34–40.
10. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // *Клин. фарм. терапия.* — 2001; 1: 64–70.
11. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study // *Annals of Rheumatic Disease.* — 2003; 62 (3): 245–247.
12. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Бзарова Т.М. и др. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006; 5 (2): 20.
13. Насонов Е.Л. Перспективы фармакотерапии воспалительных ревматических заболеваний: моноклональные антитела к фактору некроза опухоли // *РМЖ.* — 2001; 9: 7.
14. Furst D., Schiff M., Fleischmann R. et al. Adahmumab, a fully human anti tumor necrosis factor a monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis results of STAR (Safety Trial of Adahmumab in Rheumatoid Arthritis) // *J. Rheumatol.* — 2003; 30 (12): 2563–2571.
15. Keystone E., Kavanaugh A., Sharp J. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy a randomized, placebo-controlled, 52-week trial // *Arthritis. Rheum.* — 2004; 50 (5): 1400–1411.
16. Mease P., Gladman D., Ritchhn C. et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis results of a double blind, randomized, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2005; 52 (10): 3279–3289.
17. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis — a pilot study. 8th Annual European League Against Rheumatism. — Barcelona, 2007. Abstract THU0483.
18. Vazquez Cobian L. B., Flynn T., Lehman T.J. Adalimumab therapy for childhood uveitis // *J. Pediatr.* — 2006; 149 (4): 572–575.
19. Dana M., Merayo Lloves J., Schaumberg D., Foster C.S. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis associated uveitis // *Ophthalmology.* — 1997; 104 (2): 236–244.