

Е.В. Митенко, Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова, Р.В. Денисова, Т.В. Слепцова, Т.Ю. Поляева, А.Н. Фетисова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения адалимумаба у больного ювенильным анкилозирующим спондилитом 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, стр. 1, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 16.12.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

В данной статье представлен случай раннего дебюта и тяжелого течения ювенильного спондилита с поражением глаз, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами. Описано успешное применение биологического агента — адалимумаба. Уже к 4-й нед терапии купировались островоспалительные изменения в пораженных суставах, полностью восстановился объем движений в них; к 8-й нед отмечена ремиссия увеита, нормализовались лабораторные показатели активности заболевания — СОЭ, сывороточная концентрация СРБ.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, ювенильный анкилозирующий спондилит, увеит, адалимумаб.

Ювенильный идиопатический артрит — артрит неустановленной причины, длительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов. По критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR), выделяют несколько вариантов ювенильного идиопатического артрита. Одним из них является энтезитный артрит, который по классификации Европейской лиги против ревматизма (EULAR) соответствует ювенильному анкилозирующему спондилиту. Ювенильный анкилозирующий спондилит (ЮАС) — хроническое воспалительное заболевание периферических суставов, сухожильно-связочного аппарата и позвоночника, начинающееся до 16-летнего возраста и харак-

теризующееся преимущественной заболеваемостью лиц мужского пола, тенденцией к семейной агрегации и ассоциацией с HLA-B27. Лечение ЮАС — сложная проблема детской ревматологии. Лекарственные препараты, традиционно используемые для лечения ювенильного артрита, неэффективны или малоэффективны при ЮАС [1]. Большинство иммунодепрессантов не оказывают селективного действия на иммунную систему и не устраняют звено в патогенетической цепи ювенильного спондилита. Следствием этого становится неуклонное прогрессирование заболевания, быстрое развитие деструкции суставов, инвалидизация пациентов и значительное снижение их качества жизни. В ряде случаев применение иммунодепрес-

E.V. Mitenko, E.I. Alekseeva, T.M. Bzarova, S.I. Valieva, A.M. Tchomachidze, K.B. Isaeva, E.G. Tchistyakova, R.V. Denisova, T.V. Sleptsova, T.J. Polyayeva, A.N. Fetisova

Scientific Centre of Children's Health RAMS, Moscow

Experience of adalimumab treatment in patient with juvenile ankylosing spondylitis and uveitis

A medical case of early onset and severe course of juvenile ankylosing spondylitis and eyes involvement resistant to routine immunosuppressive drugs is represented in this article. The successful treatment with biological agent adalimumab is described. By the 4th week of treatment the acute inflammatory changes in joints have been arrested, the motion capacity completely restored. By the 8th week of treatment the remission of uveitis has been confirmed, the laboratory indicators of active stage of disease (ESR, serum CRP) have been normalized.

Key words: children, ankylosing spondylitis, uveitis, adalimumab.

сантов сопровождается развитием тяжелых нежелательных явлений. Таким образом, внедрение в практику новых лекарственных препаратов для лечения ЮАС весьма актуально. Такими препаратами являются блокаторы фактора некроза опухоли (ФНО α), полученные генно-инженерным путем. При ЮАС 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, в ряде случаев панувеит. Развитие иридоциклита сопровождается выпадением белка в передней камере глаза, помутнением роговицы с отложением преципитатов. Чаще всего увеит при ювенильном спондилите носит подострый и острый характер. При прогрессировании увеита развивается дистрофия роговицы, помутнение хрусталика (катаракта), формируются спайки, что приводит к деформации зрачка и уменьшению его реакции на свет. Течение увеита, как правило, бывает билатеральным и приводит к значительному снижению остроты зрения, может развиться полная слепота. Наиболее сложными следует считать случаи увеита, предшествующие развитию суставного синдрома [3, 4].

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 других 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 спондилита с поражением глаз. Такими препаратами могут стать биологические агенты, полученные генно-инженерным путем, о чем свидетельствует представленное ниже клиническое наблюдение.

Больной У., возраст 17 лет (1995 года рождения), наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с марта 2005 г. Мальчик родился от второй беременности, протекавшей с токсикозом в первой половине. Роды срочные. Масса при рождении составила 3400 г, длина тела — 51 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Мальчик был приложен к груди на первые сутки. На грудном вскармливании находился до возраста 2 лет. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. До 2 лет вакцинация проводилась по календарю. Перенесенные заболевания: ОРИ — 1–2 раза в год. Родители мальчика практически здоровы. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Ребенок заболел в возрасте 2 лет, когда без видимых провоцирующих факторов у него появилась отечность и болезненность в левом коленном суставе.

Родители обратились к хирургу, мальчик был госпитализирован в стационар по месту жительства. После проведенного обследования был выставлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит». Мальчику была назначена антибактериальная терапия пенициллином, а также преднизолоном для перорального приема в дозе 0,5 мг/кг массы тела в сутки. На фоне терапии преднизолоном состояние ребенка быстро улучшилось, полностью купировались островоспалительные изменения в суставах, исчез болевой синдром. Через 6 мес от начала приема преднизолона был полностью отменен, что спровоцировало обострение суставного синдрома. В возрасте 3 лет мальчик перенес острую кишечную инфекцию, сопровождавшуюся конъюнктивитом и уретритом, с этого момента диагноз стал трактоваться как болезнь Рейтера. При обследовании у ребенка были выявлены антигены хламидий в эпителиальных клетках из конъюнктивы и уретры. Вновь был назначен преднизолон в дозе 0,5 мг/кг массы тела в сутки, а также проводилась антибактериальная терапия макролидами.

В течение четырех месяцев от начала лечения преднизолон был отменен. Назначена терапия гидроксихлорохином, эффекта не наблюдалось.

С пятилетнего возраста ребенок у ревматолога не наблюдался, так как его родители приняли решение лечиться нетрадиционными методами — гомеопатией, биорезонансной терапией, пользоваться услугами целителей. На фоне проводимой нетрадиционной терапии суставной синдром принял полиартикулярный, генерализованный характер, заболевание неуклонно прогрессировало, появилась фебрильная лихорадка.

В марте 2005 г. ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства, а затем, учитывая тяжесть состояния, переведен в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН.

При поступлении состояние мальчика было расценено как крайне тяжелое: не мог передвигаться самостоятельно, был истощен, обращал внимание резкий дефицит веса (более 20%). Лихорадил ежедневно до фебрильных цифр. Отмечалось выраженное слезотечение, светобоязнь, блефароспазм, склеры и конъюнктивы были инъецированы.

Суставной синдром носил полиартикулярный характер: отмечались выраженные экссудативно-пролиферативные изменения в коленных и голеностопных суставах с резким ограничением их функции. Также было затруднено разведение и ротация в тазобедренных суставах. Обращала внимание «сосискообразная» деформация пальцев стоп. Отмечались множественные энтезопатии.

При обследовании в клиническом анализе крови выявлено повышение числа тромбоцитов до $650 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ до 55 мм/ч. В иммунологическом анализе крови повышение сывороточной концентрации СРБ до 12,5 мг% (норма до 0,8 мг%). При иммуногенетическом исследовании обнаружен В27 антиген I класса главного комплекса гистосовместимости. При проведении компьютерной томографии илеосакральных сочленений выявлен двусторонний сакроилеит.

Мальчик был консультирован офтальмологом: диагностирован двусторонний увеит в стадии тяжелого обострения.

На основании данных анамнеза, клинического осмотра и результатов инструментально-лабораторных методов исследования мальчику был установлен диагноз: «Юношеский анкилозирующий спондилит, двусторонний иридоциклит» согласно МКБ-Х (M08.1).

Учитывая начало заболевания в раннем возрасте, неуклонно прогрессирующее течение заболевания с развитием инвалидности, с целью предотвращения дальнейших деструктивных изменений в суставах, купирования проявлений увеита, по жизненным показаниям мальчику было начато введение химерных моноклональных антител к ФНО α — инфликсимаба. До начала терапии инфликсимабом было получено согласие локального этического комитета, одобрение Ученого совета НЦЗД РАМН и информированное согласие родителей пациента.

В качестве фонового препарата был назначен метотрексат в дозе 15 мг/м² стандартной поверхности тела в неделю. Учитывая тяжесть течения увеита, угрозу потери зрения, после консультации офтальмолога был назначен циклоспорин в дозе 4,4 мг/кг массы тела в сутки.

На фоне проводимой терапии состояние мальчика быстро и значительно улучшилось: уже после первой инфузии инфликсимаба полностью купирован болевой синдром и скованность в суставах, ребенок перестал лихорадить. Также значительно уменьшилась припухлость пораженных суставов, вырос объем движений в них.

После третьего введения инфликсимаба полностью купированы воспалительные изменения в суставах, восстановился объем движений в них, мальчик стал самостоятельно передвигаться.

У ребенка также нормализовались лабораторные показатели активности — сывороточный уровень СРБ, СОЭ и число тромбоцитов. Мальчик был повторно консультирован офтальмологом — отмечено снижение воспалительной активности увеита.

В дальнейшем ребенок находился под постоянным наблюдением в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН и МНИИ офтальмологии им. Гельмгольца.

На фоне лечения инфликсимабом, метотрексатом и циклоспорином развилась клинко-лабораторная ремиссия анкилозирующего спондилита. Полностью исчезли воспалительные изменения в суставах, ребенок смог полностью себя обслуживать. Ремиссия суставного синдрома сохранялась в течение 2 лет.

Несмотря на ремиссию артрита, на протяжении всего периода наблюдения (с мая 2005 по 2007 г.) у мальчика с частотой 1 раз в 2–3 месяца рецидивировал увеит: отмечались инъекция склеры и конъюнктивы, выраженные светобоязнь, слезотечение, боли в глазных яблоках, снижалась острота зрения, а в дальнейшем развилась двусторонняя катаракта. Ребенку постоянно проводилась местная терапия увеита. В 2006 г. мальчик был оперирован в МНИИ им. Гельмгольца по поводу правосторонней катаракты, удален хрусталик. Для дальнейшего оперативного лечения было необходимо наличие ремиссии увеита, однако, в течение полутора лет длительной, стойкой ремиссии добиться не удавалось.

Анализ состояния ребенка свидетельствовал о необходимости коррекции проводимой терапии для индукции у него ремиссии увеита.

В данном случае были все показания для назначения глюкокортикоидов для перорального приема. Однако, ретробульбарное введение глюкокортикоидов не оказывало даже кратковременного положительного эффекта, в связи с чем был сделан вывод, что пероральный прием преднизолона, с одной стороны, скорее всего, будет недостаточно эффективен, а с другой — вызовет у подростка неконтролируемую гормонозависимость и развитие медикаментозного синдрома Кушинга.

Все вышеизложенное дало основание воздержаться от перорального назначения преднизолона и начать терапию другим блокатором ФНО α — адалимумабом (Хумира, Эбботт, Германия).

Адалимумаб отличается от инфликсимаба тем, что представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела, что обуславливает низкую иммуногенность и снижение частоты аллергических реакций.

Адалимумаб разрешен к применению в США (FDA; декабрь, 2002) и странах Западной Европы (EMA; сентябрь, 2003). В России препарат зарегистрирован в начале 2007 г., а по показанию «Ювенильный идиопатический артрит у детей и подростков с возраста 13 лет» — в июле 2010 г. В настоящее время адалимумаб разрешен к применению в 67 странах мира. Основное показание для назначения адалимумаба — тяжелый и умеренно тяжелый ревматоидный артрит. У взрослых препарат также применяется для лечения анкилозирующего спондилита, псориаза, псориатического артрита, болезни Крона.

Представляет интерес изучение эффективности и безопасности адалимумаба у пациентов с ревматоидным артритом, ранее получавших другие антиФНО препараты. Так, из 899 взрослых пациентов с ревматоидным артритом, лечившихся ранее инфликсимабом и/или этанерцептом, у 60% зарегистрировано 20% улучшение, у 33% больных — 50 и у 12% — ремиссия DAS28 < 2,6. По критериям Европейской лиги против ревматизма у 23% больных был зарегистрирован хороший, а у 76% — удовлетворительный ответ [5]. Результаты данных исследований свидетельствуют об отсутствии существенной разницы в эффективности и частоте возникновения побочных эффектов между пациентами, кто ранее не получал антиФНО препараты и теми, кто лечился инфликсимабом или этанерцептом [5–9].

Адалимумаб с успехом применяется для лечения анкилозирующего спондилита [10, 11]. В исследование было включено 315 пациентов. Во время первой фазы (двойное слепое рандомизированное исследование, 24 нед) проводилось сравнение эффективности адалимумаба с плацебо. Из 315 пациентов 107 получали адалимумаб, а 208 — плацебо. В результате 50% улучшение по критериям ASAS (ASessment in Ankylosing Spondylitis) было зарегистрировано у 35,1% пациентов, получавших адалимумаб, и у 11,2% — плацебо ($p = 0,001$); 50% улучшение по BASDAI — у 42,3% пациентов на адалимумабе и 15% — на плацебо ($p = 0,001$). Во время второй открытой 52-недельной фазы уже все пациенты получали адалимумаб, и хороший эффект терапии сохранялся на протяжении всего времени наблюдения. В настоящее время опубликованы данные 5-летнего периода наблюдения [12]. В частности, активность болезни

(BASDAI) снизилась в 3 раза (с 6 до 1,8), качество жизни по ASQoL улучшилось в 2 раза (10,4 vs 4,8).

Высокая эффективность адалимумаба подтверждена и в крупном открытом исследовании у 1250 пациентов с анкилозирующим спондилитом [13]. В этой же популяции у 686 пациентов отмечались периферические формы и наличие энтезитов, у них также подтверждена высокая эффективность адалимумаба [14].

При ювенильном идиопатическом артрите нередко развивается поражение глаз, проявляющееся увеитом. Необходимо отметить, что именно ревматоидный увеит составляет 15% всех случаев этой болезни в детском возрасте [15–18]. В биологических жидкостях пациентов с увеитом определяются повышенные уровни ФНО α . Полагают, что это ключевой медиатор воспаления при данной патологии. При экспериментальном аутоиммунном увеите ингибирование ФНО α блокаторм рецептора p55 ФНО α купировало воспаление. Однако, в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании эффективности этанерцепта для лечения ювенильного идиопатического артрита с увеитом не было отмечено достоверной разницы между эффектом блокатора ФНО α и плацебо.

В июне 2006 г. Р. Tynjala были представлены результаты пилотного исследования эффективности и переносимости адалимумаба у детей с ювенильным идиопатическим артритом, протекающего с увеитом [19]. В исследование был включен 21 ребенок с ювенильным идиопатическим артритом и передним увеитом в возрасте от 6 до 19 лет, средний возраст — 13,5 лет. Длительность заболевания варьировала от 2,5 до 14,6 лет, и составила в среднем 10,1 лет. На момент включения в исследование 1/3 пациентов имели только обострение увеита, 1/3 — только обострение артрита, 1/3 — обострение как увеита, так и артрита. У 18 детей из 21 (86%) был выявлен двусторонний увеит. До начала исследования 18 из 21 ребенка получали болезнь-модифицирующие препараты, 12 из них (57%) — метотрексат; 95% больных до начала лечения адалимумабом лечились антиФНО α препаратами: инфликсимабом — 8 детей, этанерцептом — 2, обоими препаратами — 10. Предшествующая антицитокиновая терапия проводилась в среднем за 38 мес до начала исследования (от 16 до 67 мес). Один пациент никогда не лечился биологическими агентами. Продолжительность терапии адалимумабом составила 17,5 мес (от 4,5 до 31,2 мес). Активность увеита оценивалась по числу клеток передней камеры глаза в поле зрения. Улучшение регистрировалось по редукции воспаления, по крайней мере, по одному градусу, ухудшение — по усилению воспаления, по крайней мере, на один градус, уменьшению остроты зрения, развитию осложнений.

Результаты исследования показали, что снижение активности увеита было отмечено у 11 (53%) пациентов, у 4 (19%) — не зарегистрировано никакой динамики, у 6 (28%) — активность увеита выросла. Среднее число обострений в год уменьшилось с 1,9 до 1,4 ($p = 0,093$), особенно у девочек ($p = 0,074$). Таким образом, положительная динамика в течении увеита наблюдалась у половины пациентов, лечившихся адалимумабом. Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано. У 5 (24%) больных отмечалась локальная

кожная реакция. Терапия адалимумабом была прекращена у 7 пациентов: у 6 — в связи с недостаточной эффективностью проводимого лечения, у 1 — в связи с развитием ремиссии увеита. Полученные результаты являются обнадеживающими и позволяют полагать, что адалимумаб может быть перспективным препаратом для лечения рефрактерных увеитов.

L. B. Vazquez-Cobian с соавт. применяли адалимумаб при увеитах различной этиологии [20]. В исследование вошло 14 детей, из них 11 девочек, средний возраст — 11,5 лет (от 4 до 9 лет). У 5 пациентов был диагностирован идиопатический увеит, у 9 — ревматоидный. У 5 детей суставной синдром протекал по типу олигоартрита, у 4 — полиартрита. У 51% больных определялись повышенные сывороточные уровни антинуклеарного фактора. Все дети плохо отвечали на стандартную терапию или имели проявления активного артрита. Во всех случаях идиопатического увеита были исключены другие причины заболевания. Адалимумаб вводился подкожно в дозе 40 мг/м² поверхности тела в нед, максимальная доза составила 40 мг в нед. Детям с поверхностью тела меньше 0,5 м² адалимумаб вводился в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед. Длительность лечения адалимумабом составила 18,1 $\pm$ 2,3 мес. Эффективность терапии оценивалась ежемесячно по динамике воспаления сосудистой оболочки глаза, внутриглазного давления, зрительной активности. Также контролировались побочные действия и токсичность препарата.

Результаты исследования показали, что у 80,8% больных клеточное воспаление в передней камере глаза уменьшилось. В 17 из 26 пораженных глаз (65,3%) терапия адалимумабом привела к снижению воспалительной активности. У 4 пациентов (15,4%) не было отмечено никаких изменений. Лишь у 1 ребенка воспаление усилилось. У 8 больных адалимумаб индуцировал развитие полной ремиссии увеита.

Улучшение зрительной активности было отмечено в 10 из 26 глаз (7 пациентов), острота зрения оставалась без изменений в 9 глазах. Лишь у 1 ребенка зрительная активность ухудшилась во время терапии ($p < 0,0025$).

У 11 из 14 детей (78,5%) удалось уменьшить дозу топических стероидов (капли). Полностью отказались от капель 4 из 14 больных (28,5%). Кортикостероиды для перорального приема были отменены 2 из 3 детей, у одного ребенка доза глюкокортикоидов была снижена. Серьезных побочных эффектов и токсических реакций зарегистрировано не было. Единственной жалобой пациентов была боль в местах инъекций.

Проведено исследование, целью которого была оценка эффективности адалимумаба у детей с ревматоидным увеитом, ранее лечившихся блокаторами ФНО α [21]. В исследование было включено 20 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, ассоциированным с увеитом, из них 17 (85%) с полиартикулярным вариантом ЮИА, 19 (95%) ранее получали антиФНО препараты; средний возраст детей составил 13,4 лет, средняя длительность течения увеита 8,7 лет, средняя продолжительность лечения адалимумабом 18,7 мес. Как показали результаты исследования, у 7 (35%) было зарегистрировано уменьшение активности увеита, у 12 (60%) — состояние не изменилось,

у 1 (5%) — обострение увеита. Стоит отметить, что пациенты с ремиссией увеита были моложе и имели меньшую длительность болезни. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что адалимумаб является потенциальным препаратом для лечения увеита у детей с ЮИА, кто ранее не ответил на терапию другими антиФНО препаратами.

Особое внимание заслуживают исследования сравнительной эффективности антиФНО препаратов для лечения увеитов у детей [22]. Анализ методом Сох-регрессии не выявил достоверной разницы во времени достижения ремиссии увеита и отмены глюкокортикоидов, однако вероятность достижения была больше на адалимумабе (Mantel-Cox χ^2 6.83, $p < 0,001$). Через 40 мес оставались в ремиссии 60% пациентов на адалимумабе и 18,8% пациентов на инфликсимабе ($p < 0,02$).

Все изложенное явилось основанием для назначения адалимумаба больному У. в дозе 40 мг на введение с 14 августа 2008 г. по схеме 1 раз в 2 нед. Назначение препарата было одобрено локальным Этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. Мальчику было проведено 5 подкожных введений адалимумаба в дозе 40 мг. Лечение препаратом индуцировало у ребенка ремиссию увеита. Комбинированная иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м² стандартной поверхности тела в неделю и циклоспорином в дозе 4,4 мг/кг массы тела в сутки была продолжена в прежних дозах. По месту жительства инъекции препаратом адалимумаб проводились регулярно.

До назначения препарата мальчик отмечал выраженную светобоязнь, слезотечение, боли в глазном яблоке. При офтальмологическом обследовании диагностирован двусторонний увеит, гипотония, OD — осложненная катаракта, OS — афакия. При осмотре острота зрения правого глаза: зрение отсутствует (осложненная катаракта), зрение левого глаза сниже-

но (0,02). Отмечались признаки воспалительных изменений переднего отдела глаз в виде конъюнктивальной инъектированности и смешенной инъекции. Справа: зрачок неправильной формы, множественные синехии, отечность радужки, хрусталик мутный, рефлекс с глазного дна нет. Слева: роговица мутная, опалесцирует; на эндотелии роговицы множественные преципитаты, в стекловидном теле плавающие помутнения (рис. 1 А, Б).

Анализ темпов развития эффекта адалимумаба показал, что после второго введения препарата у мальчика уменьшились конъюнктивальная инъектированность и светобоязнь. Через 8 нед от начала терапии (4 введения адалимумаба) исчезли отечность радужки, сократилось число преципитатов. После двух месяцев терапии у ребенка была отмечена медикаментозная ремиссия двустороннего увеита: полностью купировались признаки воспалительных изменений переднего отдела глаз, преципитаты не определялись (рис. 2 А, Б), острота зрения на левом глазу повысилась до 0,05.

Заключение

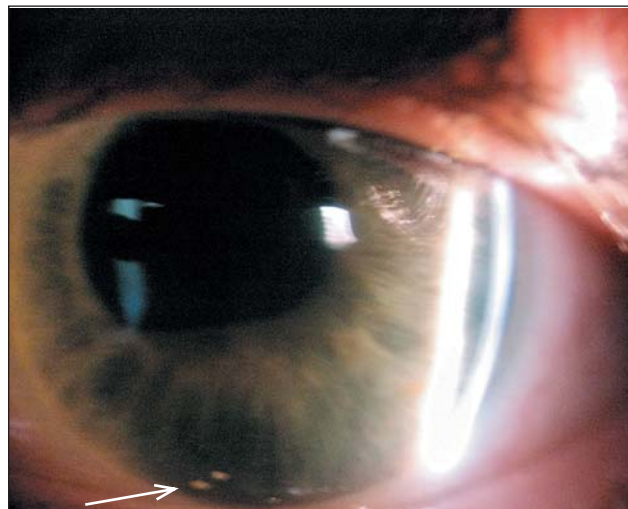
Анализ представленного наблюдения демонстрирует очень тяжелое течение непрерывно рецидивирующего увеита. Заболевание дебютировало с пауциартикулярного поражения суставов, терапия метотрексатом и циклоспорином была недостаточно эффективна. Лечение химерными моноклональными антителами к ФНО α — инфликсимабом индуцировало ремиссию суставного синдрома, обеспечило нормализацию лабораторных показателей. Однако, у ребенка сохранялась высокая активность увеита, который непрерывно рецидивировал, что привело к снижению остроты зрения. Это явилось основанием для отмены инфликсимаба и назначения второго ингибитора ФНО α — человеческих антител — адалимумаба. Лечение адалимумабом индуцировало у мальчика ремиссию увеита. Высокий терапевтический эффект

Рис. 1 А–Б. Больной У., 17 лет, длительность болезни 15 лет. До назначения терапии адалимумабом

А. Конъюнктивальная инъектированность правого глаза при увеите до назначения адалимумаба



Б. Преципитаты в передней камере правого глаза при увеите до назначения адалимумаба



ЧЕСКИМ
НОГО
ИЕМ

НИМИ
НА НЕ
НАМИ
НИНИ

ПОТОМ
ВЕНИИ
МИ (В
ОГНИИ
ОХ, НЕ
НОСТИ

ПРИ-
ВНО В
НАОСТ
ОЛТИИ
РИИ И
АЛЬНИ

НАКО
ОЛЬ
ТА ОТ

ОЛИИ
ОДА,
ТО
ВАСО-
АТЬ В

ВАСО-
НОСТИ,
НАЦИИ,
ОЛЬ И
ПОЛО-
ОЖИИ,
А, РЕ-
ОСИИ,
ВЕНАИ
БОЛЬ,
НЕ-
ВАЛО-
БОЛЬ
ОСТОИ
ОРИИ,
ВАЛЬ-
САТЬ
ОЧЕНАИ
ВНО,
ОДИИ,
ОЛОС-
ОУРИИ,
ОЧЕНАИ
ОДИИ.
ОПЕР-
ОПТИИ
ОНОГО
ОПТИИ,

ДОЗЫ
ОСТИИ
ОРИИ-
ОПТИИ

ОХ, НЕ-

ХУММРА
адалимумаб

PR-RU-ABB-HUM 11 (05/2011)

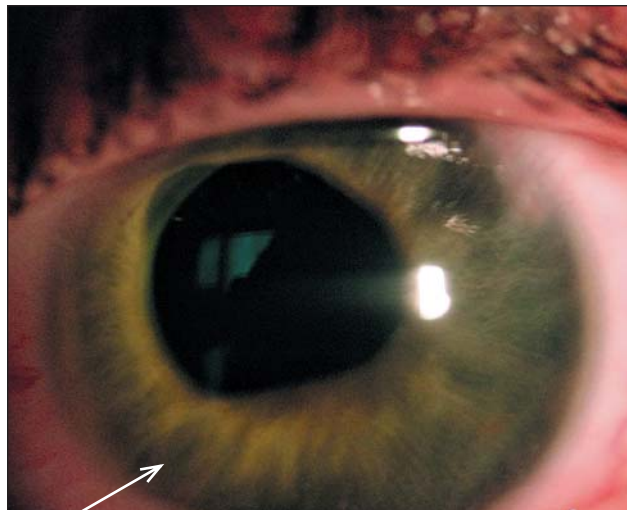
PR-RU-ABB-HUM 11 (05/2011)

Рис. 2 А–Б. Больной У, 17 лет. Через 8 нед терапии адалимумабом

А. Конъюнктивальная инъекцированность правого глаза при увеите на фоне терапии адалимумабом



Б. Преципитаты в передней камере правого глаза при увеите на фоне терапии адалимумабом



адалимумаба позволил воздержаться от назначения глюкокортикостероидов. Нежелательных явлений на введение препарата не было. Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что в случае непереносимости или развития вторичной

неэффективности инфликсимаба переключение на второй ингибитор — человеческие антитела к ФНО α — адалимумаб обеспечивает восстановление терапевтического эффекта, а также индуцирует развитие ремиссии при тяжелом течении увеита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R. eds. 6th ed. Textbook of paediatric rheumatology. Elsevier Saunders. 2010.
2. Benezra D., Cohen E., Maftzir G. Uveitis in children and adolescents. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 89 (4): 444–48.
3. Foster C. Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Current. Opin. Ophthalmol.* 2003; 14 (6): 395–98.
4. Dana M., Merayo Lloves J., Schaumberg D., Foster C.S. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis associated uveitis. *Ophthalmology.* 1997; 104 (2): 236–44.
5. Bombardieri S., Ruiz A., Fardellone P. et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology.* 2007. doi:10.1093/rheumatology/kem091.
6. Burmester G. et al., Three-Year Effectiveness of Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis with and without History of Other Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapies. *ACR.* 2009, abstract 1681.
7. Wick M.C. et al. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol.* 2005; 34: 353–8.
8. Rudwaleit M., Van den Bosch F., Kron M. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12 (3): R117.
9. Brocq O., Albert C., Roux C. et al. Adalimumab in rheumatoid arthritis after failed infliximab and/or etanercept therapy experience with 18 patients. *Joint Bone Spine.* 2004; 71: 601–3.
10. Van der Heijde D., Salonen D., Weissman B. N., Landewe R. et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11 (4): 127.
11. Van der Heijde D. et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients With Ankylosing Spondylitis Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul; 54(7): 2136–46.
12. Van der Heijde et al. Sustained Improvement of Spinal Mobility, Physical Function, and Quality of Life in Patients with Ankylosing

- Spondylitis: 5-Year Results. *ACR11 — Arthritis & Rheumatism.* 2011; 63(10) abstract 535.
13. Rudwaleit M., Claudepierre P.J. et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *Rheumatol.* 2009; 36 (4): 801–808.
14. Rudwaleit M., Claudepierre P., Kron M. et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with ankylosing spondylitis associated with enthesitis and peripheral arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12 (2): 43.
15. 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.
16. 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.
17. Kalden J. Emerging role of antitumor necrosis factor therapy in rheumatic disease. *Arthritis Research.* 2002; 4 (Suppl. 2): 34–40.
18. 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): 245–47.
19. 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.
20. Vazquez Cobian L. B., Flynn T., Lehman T.J. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J. Pediatr.* 2006; 149 (4): 572–75.
21. Heiligenhaus A., Horneff G., Greiner K. et al. Inhibitors of tumour necrosis factor-alpha for the treatment of arthritis and uveitis in childhood. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2007; 224 (6): 526–31.
22. SIMONINI G., TADDIO A., CATTALINI M. et al. Prevention of Flare Recurrences in Childhood-Refractory Chronic Uveitis: An Open-Label Comparative Study of Adalimumab Versus Infliximab. *Arthritis Care & Research.* 2011; 63 (4): 612–618.