

Т.В. Слепцова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова¹, А.О. Лисицин¹, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

Опыт применения инфликсимаба у больной с ранним полиартикулярным ювенильным ревматоидным артритом

Контактная информация:

Слепцова Татьяна Владимировна, аспирант ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94, e-mail: tatyana.sl08@mail.ru

Статья поступила: 21.09.2010 г., принята к печати: 11.10.2010 г.

В статье представлено наблюдение тяжелого течения полиартикулярного варианта ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), резистентного к терапии глюкокортикоидами и классическими иммунодепрессантами. Описано успешное применение генно-инженерного биологического агента — инфликсимаба у пациентки с ранним артритом (длительностью болезни менее двух лет): уже через неделю терапии полностью купировался болевой синдром и утренняя скованность, значительно уменьшились экссудативные явления в суставах. Через 6 нед лечения достигнута неактивная фаза болезни, у ребенка полностью восстановились движения в 8 из 9 пораженных суставов. Пациентке был отменен преднизолон для перорального приема. Приведенный клинический пример демонстрирует высокую эффективность инфликсимаба у больной ранним ЮРА и свидетельствует о перспективности терапевтического применения блокатора фактора некроза опухоли α у больных на ранних стадиях заболевания, до развития необратимой костно-хрящевой деструкции.

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

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — одно из наиболее частых и инвалидизирующих ревматических заболеваний у детей. Нередко с начала болезни формируется полиартикулярный или генерализованный суставной синдром с поражением шейного отдела позвоночника, преобладанием пролиферативно-экссудативных изменений в суставах, быстрым развитием стойких деформаций и контрактур, амиотрофии, гипотрофии. ЮРА, как правило, имеет прогрессирующее течение и приводит

к ранней инвалидизации и снижению качества жизни пациентов.

Тяжелое течение ЮРА является основанием для длительной иммуносупрессивной терапии у детей. Вместе с тем традиционно используемые в ревматологии иммунодепрессанты (метотрексат, циклоспорин, сульфасалазин, лефлуномид) и их комбинации у больных ЮРА очень часто бывают неэффективными. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки

T.V. Sleptsova¹, Ye.I. Alekseyeva^{1, 2}, S.I. Valiyeva¹, T.M. Bzarova¹, A.O. Lisitsyn¹, K.B. Isayeva¹, R.V. Denisova¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² I.M. Sechenov 1st Moscow State Medical University

Treatment with infliximab in patient with early polyarticular juvenile rheumatoid arthritis

The article presents a case report of severe polyarticular juvenile rheumatoid arthritis (JRA) resistant to treatment with corticosteroids and classic immunosuppressive agents. Authors describe successful treatment with genetically engineered biological agent — infliximab in patient with early arthritis (duration of disease in less than two years): at 1st week of treatment pain and morning stiffness were stopped, and exudative lesions of joint significantly decreased. Inactive phase of disease was reached in 6 weeks, and movements in 8 of 9 joints were restored. Oral prednisolone was stopped. This case report shows high effectiveness of infliximab in patient with early JRA. Therapeutic treatment of early stages of disease before development of irreversible osteocartilaginous destruction with blocker of tumor necrotizing factor α is very perspective.

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

и внедрения новых подходов к патогенетической терапии, основанных на современных медицинских технологиях и расшифровке фундаментальных механизмов развития болезни.

Изучение новых лабораторных маркеров иммуновоспалительного процесса, таких как цитокины и их растворимые рецепторы, позволило разработать новые подходы к лечению ревматических заболеваний. Особое значение в иммунопатогенезе хронических заболеваний человека принадлежит фактору некроза опухоли (ФНО) α [1, 2]. ФНО α обладает цитотоксическими, иммуномодулирующими и провоспалительными свойствами, подавляющее большинство из которых могут иметь принципиальное значение в развитии клинических проявлений и патогенезе поражений суставов при ЮРА [1, 2]. Этот цитокин способствует развитию хронического воспаления, деструкции хрящевой и костной ткани, потере костной массы [1, 2]. Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО α свидетельствуют о том, что он является центральным звеном иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите взрослых и детей, следовательно, важнейшей мишенью для биологической терапии [2, 3].

Одним из первых специфических ингибиторов ФНО α , разрешенных к применению в клинической практике, является инфликсимаб [4–6]. Препарат представляет собой химерные антитела, состоящие из варибельной области мышиных высокоаффинных нейтрализующих моноклональных антител к ФНО α (A2), соединенных с фрагментом IgG человека [7, 8]. Внутривенно введенный инфликсимаб связывает находящийся в циркуляции и мембран-связанный ФНО α и тем самым блокирует его эффекты. Моноклональные антитела также вызывают лизис клеток, продуцирующих ФНО α , за счет клеточной цитотоксичности.

По данным клинических испытаний у взрослых больных ревматоидным артритом и немногочисленных исследований у детей с ювенильным артритом, инфликсимаб оказывал быстрый и выраженный терапевтический эффект, а также тормозил прогрессирование анатомической деструкции суставов [4, 8]. У больных тяжелым, торпидным к классическим иммунодепрессантам, поли- и олигоартикулярным ЮРА инфликсимаб обеспечивал быстрый противовоспалительный эффект [6–8], проявлявшийся снижением активности суставного синдрома [9, 10], лабораторных показателей активности, уменьшением степени инвалидизации, повышением функциональной активности и качества жизни пациентов [11, 12].

Высокая эффективность инфликсимаба у больных с поздним артритом явилась основанием для проведения исследования влияния препарата на клиническую активность, функциональную способность, а также на скорость прогрессирования костно-хрящевой деструкции у пациентов с ранним артритом.

Результаты клинических испытаний свидетельствуют о высокой эффективности инфликсимаба у взрослых пациентов с ранним (длительность заболевания до двух лет) ревматоидным артритом [13–15]. В многоцентровом исследовании BeSt (Behandel-Strategieën — лечебные

стратегии) было показано, что терапия инфликсимабом в сочетании с метотрексатом улучшала функциональную способность, снижала скорость костно-хрящевой деструкции и повышала качество жизни взрослых больных ранним артритом [13]. Было установлено, что начало лечения раннего активного ревматоидного артрита инфликсимабом в комбинации с метотрексатом было более эффективным, чем монотерапия метотрексатом с последующим назначением инфликсимаба [15], а эрозирование эпифизов и сужение суставных щелей — менее выраженным, по сравнению с пациентами, получавшими только метотрексат [15–17].

Наиболее крупным испытанием инфликсимаба при раннем ревматоидном артрите стало двойное слепое плацебоконтролируемое исследование ASPIRE, в которое было включено более 1000 больных. Это исследование подтвердило не только высокий терапевтический эффект препарата, но и контролирующее влияние инфликсимаба на течение раннего ревматоидного артрита, что проявилось достоверным торможением прогрессирования костно-хрящевой деструкции суставов по результатам рентгенологических исследований [16, 18]. Лечение инфликсимабом и метотрексатом раннего ревматоидного артрита в течение 12 мес уменьшало проявления активного синовита, а также число эрозий костной ткани, по данным магнитно-резонансной томографии [16].

Эти данные позволяют обосновать раннее назначение ингибитора ФНО α у больных ревматоидным артритом, позволяющее предотвратить деструкцию суставов и тем самым надолго сохранить их функцию. Исследования эффективности инфликсимаба у пациентов с ранним ЮРА впервые в детской ревматологической практике проведены в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН [8].

В приведенном ниже клиническом наблюдении представлен опыт применения инфликсимаба.

Больная О., 7 лет, ранний, длительностью заболевания до 2-х лет, агрессивный по течению полиартикулярный ЮРА.

Из анамнеза известно, что девочка родилась от первой беременности, протекавшей на фоне гестоза второй половины (отеки на нижних конечностях), первых самостоятельных родов на 44-й неделе гестации в головном предлежании. Роды — со стимуляцией окситоцином. Родилась с массой тела 3500 г, длиной тела — 51 см, оценкой по шкале Апгар — 8/9 баллов. Находилась на грудном вскармливании до 2-месячного возраста. Раннее физическое и психомоторное развитие протекало без особенностей. До 5-летнего возраста вакцинация проводилась согласно календарю профилактических прививок. Реакция Манту от 12.2007 г. — отрицательная. Из перенесенных заболеваний — редкие острые респираторные инфекции, ветряная оспа в возрасте 5 лет. Аллергоанамнез неотягощен. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

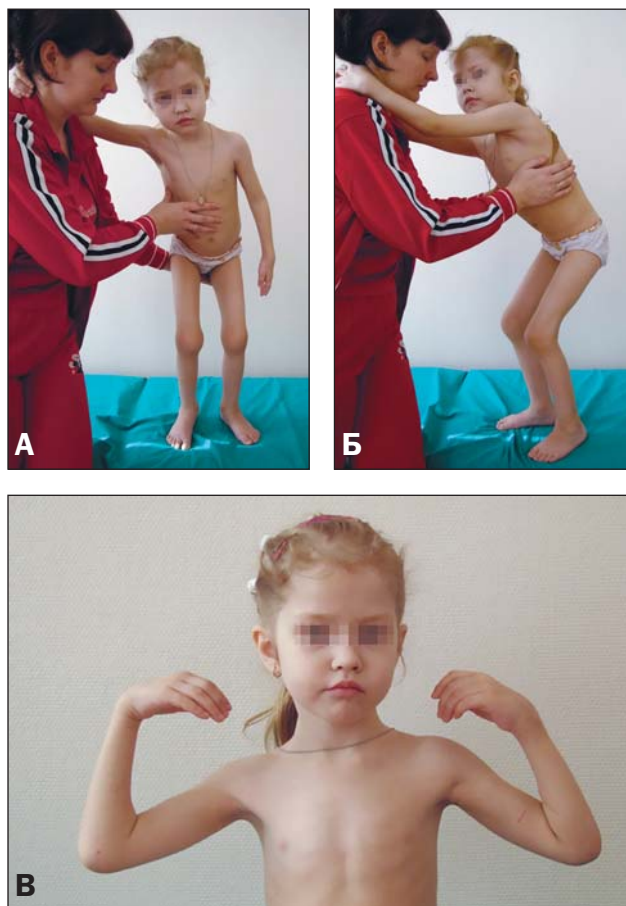
Девочка больна с августа 2007 г. (в течение полутора лет), когда после перенесенной ангины впервые появились хромота, отек левого голеностопного сустава,

утренняя скованность. Лечилась по месту жительства, в крови был выявлен высокий титр антител к хламидиям (1:320). На рентгенограммах определялось снижение высоты суставной щели левого голеностопного сустава, периартикулярный отек мягких тканей. Получала эритромицин, нимесулид, кетотифен, курс электрофореза. На фоне проводимой терапии положительной динамики не отмечалось. При контрольном обследовании через 2 мес антигены хламидий в средах не выявлялись. В течение последующего года девочка получала нестероидные противовоспалительные препараты, физиотерапию. Суставной синдром прогрессировал; к марту 2008 г. воспалительный процесс распространился на лучезапястные, коленные суставы, межфаланговый сустав среднего пальца правой кисти, отмечалась припухлость пораженных суставов, ограничение их разгибания, болевые контрактуры, утренняя скованность сохранялась на протяжении 3 часов. В стационаре по месту жительства поставлен диагноз: «Юношеский полиартрит, активность III степени, функциональный класс 2». Учитывая прогрессирующий характер заболевания, девочке был назначен метотрексат в дозировке 5 мг/м² поверхности тела в неделю; в правый коленный и левый голеностопный суставы неоднократно вводился триамцинолон. На фоне терапии стойкой положительной динамики не отмечалось, сохранялся активный суставной синдром. Учитывая неэффективность проводимой терапии, с мая 2008 г. доза метотрексата повышена до 10 мг/м² поверхности тела в неделю, назначен преднизолон для перорального приема в дозе 15 мг/сут (1 мг/кг массы тела) с постепенным снижением дозы до 2,5 мг/сут. На фоне проводимого лечения сохранялась активность воспалительного процесса, выраженный полиартикулярный суставной синдром.

В ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН девочка наблюдается с декабря 2008 г. При первом поступлении состояние ребенка расценено как тяжелое. Суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей и стоп; движения в указанных суставах были ограничены и болезненны. Девочка неплотно собирала пальцы в кулак; на корточки не садилась, руками до плеч не доставала (рис. 1). Отмечались сгибательные контрактуры обоих коленных и локтевых суставов, удлинение левой ноги на 1,5 см, резкое нарушение походки. Ребенка беспокоила утренняя скованность продолжительностью до 120 мин. В течение первой половины дня девочка не ходила, себя не обслуживала и нуждалась в постоянной помощи матери. При поступлении в отделение также обращали на себя внимание бледность кожных покровов, «тени» под глазами.

При обследовании в клиническом анализе крови отмечались: гипохромная анемия, лейкоцитоз, высокая СОЭ, в иммунологическом анализе — увеличение сывороточных уровней IgG, IgM и С-реактивного белка (см. табл.). По данным рентгенографии выявлено уплотнение мягких тканей пораженных суставов; в коленных, голеностопных, локтевых суставах эпифизарный остеопороз, сужение суставных щелей, кистовидные просветления

Рис. 1. Состояние больной О. (возраст 7 лет, длительность болезни 1 год 7 мес) до начала терапии инфликсимабом



Примечание. А — общий вид больной; Б — функциональная способность коленных суставов; В — функциональная способность локтевых суставов.

костной ткани в голеностопных суставах, единичные эрозии плечевых костей. Диагноз: «Юношеский полиартрит, серонегативный» (согласно МКБ-10 — М 08.3) не вызывал сомнений.

С целью снижения активности основного заболевания, предотвращения дальнейших деструктивных изменений в суставах, повышения качества жизни ребенка доза метотрексата была увеличена до 25 мг/м² поверхности тела в неделю. В связи с выраженным болевым синдромом девочка постоянно получала нимесулид в дозе 50 мг/сут. Несмотря на проводимую терапию в течение последующих 3 мес состояние ребенка ухудшалось: длительность утренней скованности увеличилось до 180 мин, прогрессировал суставной синдром. У пациентки наразли экссудативные изменения в лучезапястных, коленных и голеностопных суставах, мелких суставах кистей и стоп. Наряду с этим появилось ограничение движения в шейном отделе позвоночника.

Учитывая наличие у девочки тяжелого аутоиммунного заболевания, имеющего признаки агрессивного течения (ранний возраст дебюта, значительные экссудативные изменения, быстрое развитие пролифера-

Таблица. Динамика показателей активности ЮРА у больной на фоне терапии инфликсимабом

Показатель	Длительность лечения инфликсимабом						
	исходно	1 нед	6 нед	14 нед	30 нед	54 нед	78 нед
Число опухших суставов	9	7	0	0	0	0	0
Число болезненных суставов	9	7	0	0	0	0	0
Число суставов с активным артритом	9	7	0	0	0	0	0
Число суставов с ограничением функции	9	9	2	1	1	0	0
Самочувствие (оценка пациентом или его родителем по ВАШ), баллы	74	64	44	23	12	3	3
Активность болезни (оценка врачом по ВАШ), баллы	67	56	12	0	0	0	0
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	2,1	1,8	1,2	0,5	0,2	0,13	0
СОЭ, мм/ч	65	3	4	–	3	14	8
Гемоглобин, г/л	95	108	128	121	131	127	127
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	3,98	4,42	4,51	4,01	4,23	4,27	4,21
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	14,4	10,0	7,5	6,6	6,7	7,3	7,2
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	1025	581	298	307	334	320	320
С-реактивный белок, мг% (норма < 0,8)	32,1	12,2	0,14	0,13	0,1	0,1	0,1
IgG, мг%	1200	1100	900	887	834	989	987
IgM, мг%	120	98,9	62,6	74	67	68	67
Доза инфликсимаба, мг/кг	–	6,0	5,7	5,3	5,0	4,6	7,1
Доза метотрексата мг/м ² в нед	25	24,5	25	25	25	25	25
Доза преднизолона, мг/сут	2,5	2	–	–	–	–	–
% улучшения по критериям АКР	–	–	90	90	90	90	90

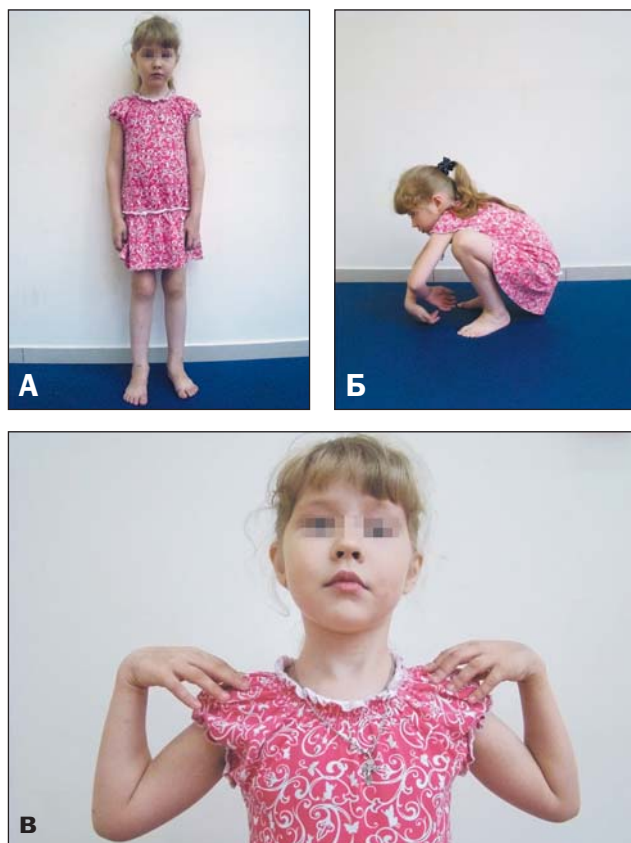
Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала; CHAQ — Childhood Health Assessment Questionnaire; АКР — критерии, разработанные Американским колледжем ревматологов.

тивных изменений в суставах, выраженный болевой синдром, непрерывное рецидивирование суставного синдрома, высокие лабораторные показатели активности заболевания, неэффективность стандартной иммуносупрессивной терапии), девочке была начата антицитокиновая терапия химерными моноклональными антителами к ФНО α — препаратом инфликсимаб (Ремикейд, MSD, США) в дозе 5,6 мг/кг массы тела (100 мг) на введение. Препарат вводился по схеме 0–2–6 нед и далее каждые 8 нед. Проведено 11 инфузий препарата. Реакции на введение препарата не наблюдались.

На фоне лечения инфликсимабом отмечена значительная положительная динамика со стороны суставного синдрома: после 1-го введения уменьшились островоспалительные изменения в суставах 3-го пальца правой кисти, коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных суставах, купировались болевой синдром и утренняя скованность (см. табл.). Значительно увеличился объем движений в коленных и лучезапястных суставах.

Снизилась лабораторные показатели активности болезни. Уже после 1-го введения препарата девочке был отменен нимесулид; после 2-го — купирован экссудативный компонент в 8 из 9 пораженных суставов, практически восстановилась походка, нивелировалась сгибательная контрактура в коленных суставах, девочка пытается садиться на корточки. К 6 нед терапии у ребенка сохранялось лишь незначительное ограничение движений в правом локтевом и лучезапястном суставах, полностью нормализовались лабораторные показатели активности болезни. Ребенку полностью отменен преднизолон для перорального приема. Через 3 мес лечения достигнута неактивная фаза болезни, через 6 мес — клинико-лабораторная ремиссия. Сохранялась тугоподвижность в правом локтевом суставе, в остальных суставах движения не нарушены. Походка не изменена, девочка полностью садится на корточки, собирает кисти в кулак, достает руками до плеч. Через 12 и 18 мес лечения у ребенка сохранялась ремиссия заболевания (рис. 2).

Рис. 2. Состояние больной О. (возраст 7 лет) через 30 недель терапии инфликсимабом



Примечание. А — общий вид больной; Б — функциональная способность коленных суставов; В — функциональная способность локтевых суставов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease // *J. Pathol.* — 2008; 214: 149–160.
- Ackermann C., Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease // *Expert Opin. Ther. Targets.* — 2007; 11: 1369–1384.
- Smolen J.S., Han C., van der Heijde D.M. et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68 (6): 823–827.
- Takeuchi T., Yamanaka H., Inoue E. et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J) // *Mod. Rheumatol.* — 2008; 18 (5): 447–454.
- Pavelka K., Gatterova J., Tegzova D. et al. Radiographic progression of rheumatoid arthritis in patients from the Czech National Registry receiving infliximab treatment // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2007; 25 (4): 540–555.
- Corona F., Scarazatti M., Dell'erra L. et al. Active refractory juvenile idiopathic arthritis: treatment with infliximab. Efficacy and safety // *Ital. J. Pediatr.* — 2004; 30: 165–168.
- Masatlioglu S., Gogus F., Cevirgen D. et al. Infliximab in the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2002; 46: 481.
- Алексеева А.М. Эффективность и безопасность блокатора ФНО α — инфликсимаба у больных ювенильным ревматоидным артритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 24 с.
- Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и др. Эффективность лечения инфликсимабом суставных вариантов ювенильного ревматоидного артрита / Тезисы докладов XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2006. — С. 351–352.
- Chaturvedi V.P. Pilot study of chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha anti-body (infliximab) with methotrexate in polyarticular juvenile idiopathic arthritis [abstract]. American College

Рентгенологическое обследование через 6, 12 и 18 мес не выявило прогрессирования деструкции хрящевой и костной ткани суставов.

Всего проведено 11 инфузий (1,5 года терапии) инфликсимаба. Инфузии препарата девочка переносила хорошо, без нежелательных явлений. На фоне проводимой терапии полностью купирована активность заболевания. Девочка ходит в школу, играет со сверстниками, полностью себя обслуживает, болевой синдром ее не беспокоит. С июня 2010 г. в связи с изменением весо-ростовых показателей доза инфликсимаба повышена до 7,4 мг/кг массы тела на введение. Девочка продолжает лечение метотрексатом для внутримышечного введения в дозе 25 мг/м² поверхности тела в неделю.

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение позволило нам продемонстрировать высокую эффективность инфликсимаба у ребенка с ранним агрессивным по течению полиартикулярным вариантом ЮРА. Лечение блокатором ФНО α индуцировало развитие клинико-лабораторной ремиссии заболевания, обеспечило полное восстановление функций в суставах и повышение качества жизни уже в первые 6 недель от начала лечения. При рентгенологическом обследовании уменьшилась степень выраженности остеопороза через 6 мес, прогрессирования рентгенологической стадии не обнаружено. Это свидетельствует о том, что инфликсимаб может применяться у больных ранним ЮРА при неэффективности стандартной иммуносупрессивной терапии и перспективности терапевтического применения блокатора ФНО α у больных на ранних стадиях заболевания, до развития необратимой костно-хрящевой деструкции.

of Rheumatology 66th Annual Scientific Meeting, October 24–25, 2002. — New Orleans, LA. Abstract LB12.

- Lovell D.J., Ruperto N., Cuttica R. et al. Randomized trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis [poster]. American College of Rheumatology 68th Annual Scientific Meeting, October 16–21, 2004. — San Antonio — TX. Poster 523.
- Mangge H., Heinzl B., Grubbauer H-M. et al. Therapeutic experience with infliximab in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis and uveitis // *Rheumatol. Int.* — 2003; 23: 258–261.
- Allaart C.F., Breedveld F.C., Dijkmans B.A. et al. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study // *J. Rheumatol. Suppl.* — 2007; 80 (10): 25–33.
- Van der Kooij S.M., le Cessie S., Goekoop-Ruiterman Y.P. et al. Clinical and radiological efficacy of initial delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68 (7): 1153–1158.
- Durez P., Malghem J., Nzeusseu Toukap A. et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone // *Arthritis Rheum.* — 2007; 56 (12): 3919–3927.
- Quinn M.A., Conaghan P.G., O'Connor P.J. et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2005; 52 (1): 27–35.
- Takeuchi T. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis // *Nippon Rinsho.* — 2009; 67 (5): 33–36.
- Takeuchi T. Indications for and use of biologics in early rheumatoid arthritis based on the evidence // *Nippon Rinsho.* — 2009; 67 (5): 1043–1049.