

Л.А. Галстян¹, Е.С. Жолобова¹, А.В. Старикова², Е.В. Денисова²¹ Университетская детская клиническая больница Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация² Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Российская Федерация

Эффективность терапии абатацептом у пациентки с ювенильным идиопатическим артритом и двухсторонним увеитом

Контактная информация:

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

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8/2, e-mail: zholobova@mma.ru

Статья поступила: 22.06.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Представлено клиническое наблюдение пациентки в возрасте 7 лет, страдающей тяжелым ювенильным идиопатическим артритом с увеитом, рефрактерным к стандартной противоревматической терапии. Сложность случая определяли множественный характер поражения суставов, наличие двухстороннего увеита и гипериммуноглобулинемии в дебюте заболевания. Описано успешное применение абатацепта: достигнута ремиссия как со стороны суставного синдрома, так и увеита, 100% улучшение по критериям АCR_{педи}. Выбор биологического препарата был определен полиартикулярным характером поражения суставов, наличием активного рецидивирующего увеита, а также скомпрометированностью иммунного статуса по туберкулезной инфекции. Продемонстрировано постепенное нарастание эффективности абатацепта и поддержание ремиссии в течение длительного временного отрезка.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, увеит, абатацепт.

(Для цитирования: Галстян Л. А., Жолобова Е. С., Старикова А. В., Денисова Е. В. Эффективность терапии абатацептом у пациентки с ювенильным идиопатическим артритом и двухсторонним увеитом. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 307–310. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1569)

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — хроническое заболевание детей и подростков с преимущественным поражением суставов неизвестной этиологии [1–3]. Заболевание имеет сложный патогенез: характеризуется прогрессирующим течением, часто сопровождается деструктивными изменениями в суставах, нарушениями физического развития ребенка, существенным снижением качества жизни, инвалидизацией [4–6]. Одним из экстраартикулярных проявлений ЮИА является увеит — воспаление сосудистой оболочки

глаза, развитие которого можно объяснить эмбриональным родством тканей суставов и сосудистого тракта глаз, имеющих общее мезенхимальное происхождение [7, 8]. Поражение глаз у больных ЮИА, в т. ч. осложнения увеита в виде потери остроты зрения вплоть до слепоты, приводит к резкому снижению качества жизни, а также существенно увеличивает риск инвалидизации.

Метотрексат — «золотой стандарт» в лечении ЮИА — в зависимости от варианта заболевания обеспечивает ремиссию артрита и увеита не более чем у 40–70% пациентов [7–9]. В настоящее время в лечении ревматических

Lelia A. Galstian¹, Elena S. Zholobova¹, Alexandra V. Starikova², Ekaterina V. Denisova²¹ Children's Clinical University Hospital of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation² Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Efficacy of Abatacept Therapy in a Patient with Juvenile Idiopathic Arthritis and Bilateral Uveitis

The article presents clinical observation of the patient at the age of 7 years suffering from severe juvenile idiopathic arthritis with uveitis refractory to standard antirheumatic therapy. The case complexity was determined by multiple joint damages, presence of bilateral uveitis, and hyperimmunoglobulinemia at the disease onset. The successful use of abatacept is described: remission from both the articular syndrome and uveitis, a 100% improvement by ACR_{pedi} criteria are reached. The selection of a biological preparation was determined by a polyarticular joint disease, by the presence of active recurrent uveitis, as well as by immune status compromise for TB infection. A gradual increase in abatacept efficacy and remission maintenance for a long time period are demonstrated.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, uveitis, abatacept.

(For citation: Galstian Lelia A., Zholobova Elena S., Starikova Alexandra V., Denisova Ekaterina V. Efficacy of Abatacept Therapy in a Patient with Juvenile Idiopathic Arthritis and Bilateral Uveitis. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (3): 307–310. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1569)

патологий используются генно-инженерные биологические препараты, которые представляют собой моноклональные антитела или рецепторы к провоспалительным цитокинам, костимулирующим и CD-молекулам [10, 11].

В лечении больных ЮИА с увеитом преимущественно применяют инфликсимаб и адалимумаб. Опубликованы также данные об эффективности абатацепта — растворимого белка, состоящего из внеклеточного домена антигена четырех цитотоксических Т лимфоцитов (CTLA-4), связанного с модифицированным Fc-фрагментом иммуноглобулина G1 человека. Абатацепт селективно блокирует костимулирующий сигнал, который передается с антигенпрезентирующей клетки на Т лимфоцит, обеспечивая его активацию. Для подобной активации необходимы два сигнала: один — для определения рецепторами Т клеток специфического антигена, другой — для связывания молекул CD80 и CD86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток с рецептором молекулы CD28 на поверхности Т лимфоцитов. Абатацепт блокирует второй сигнал, предотвращая активацию Т лимфоцитов, то есть прерывает активацию иммунного ответа в самом начале каскада иммунологических реакций [12, 13].

В педиатрической практике абатацепт разрешен к применению с 6 лет. Детям в возрасте от 6 до 17 лет с массой тела < 75 кг доза препарата составляет 10 мг/кг массы тела, при массе ребенка ≥ 75 кг назначается взрослая дозировка. Расчет дозы необходимо проводить индивидуально перед использованием препарата. Вводят абатацепт внутривенно, капельно в течение 30 мин через инфузионную систему со стерильным апиrogenным фильтром. Схема введения после инициации препарата — через 2 и 4 нед, далее каждые 4 нед [14].

Ниже представлено описание собственного опыта применения абатацепта у пациентки с ЮИА и двухсторонним увеитом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка Л., возраст 7 лет, поступила в детское ревматологическое отделение УДКБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с жалобами на артралгии, снижение остроты зрения.

Из **анамнеза жизни** известно, что девочка родилась от второй беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре, с эпизодом острой респираторной инфекции (ОРИ) на 3-м мес беременности, анемией. Роды срочные, самопроизвольные. Масса тела при рождении — 3400 г, рост — 53 см, оценка по шкале APGAR — 7–8 баллов.

Грудное вскармливание — с рождения до 1 мес, далее — искусственное. Прикорм введен с 3 мес. Раннее психомоторное и физическое развитие соответствовало возрасту. В период новорожденности отмечалась физиологическая желтуха, с 2 мес — реактивный лимфаденит подмышечного лимфатического узла (осложнение БЦЖ). Ребенок наблюдался у фтизиатра. В противотуберкулезном диспансере была проведена резекция лимфатического узла. При морфологическом исследовании выявлены очаги казеозного некроза. Ребенку было назначено лечение изониазидом.

С возраста 6 мес девочка часто стала болеть ОРИ, а со второго года жизни — каждые 2 мес. В возрасте 6 лет перенесла ветряную оспу.

Родители прививали ребенка по календарю до 2-летнего возраста. Нежелательных реакций на вакцинацию не было.

Наследственный анамнез: у матери и отца — миопия слабой степени. У бабушки по материнской линии — гастродуоденит (язвенная болезнь — под вопросом).

Аллергологический анамнез: у ребенка отмечалась аллергическая реакция (в виде сыпи, себорейного дерматита) на ибупрофен. Травм и оперативных вмешательств не было.

Анамнез болезни. Девочка больна с возраста 3 лет (май, 2010 г.), когда после эпизода ОРИ внезапно возникли боль и отек с гиперемией, ограничение подвижности в левом коленном суставе. В дальнейшем присоединилась утренняя скованность.

При лабораторном обследовании в клиническом анализе крови выявлено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 40 мм/ч (норма до 12). Девочка была госпитализирована в стационар по месту жительства, где ей установили диагноз ювенильного артрита. Ребенку проводили пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 150 мг трижды в течение 3 последовательных дней. Были назначены преднизолон в дозе 10 мг/сут и метотрексат по 6,25 мг/нед. На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось, снизилась активность заболевания. В течение 3 мес девочке полностью отменили преднизолон, что привело к обострению болезни, нарастанию длительности утренней скованности (до 4 ч), вовлечению в процесс второго коленного сустава. Заболевание приняло непрерывный рецидивирующий характер.

В связи с ухудшением состояния в августе 2010 г. ребенок был вновь госпитализирован в стационар по месту жительства: проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 150 мг в течение 3 последовательных дней, доза метотрексата увеличена до 7,5 мг/нед, назначен циклоспорин в дозе 50 мг/сут.

На фоне лечения состояние ребенка несколько улучшилось, однако на протяжении последующих полутора лет заболевание носило непрерывный рецидивирующий характер, в процесс вовлекались новые суставы, ребенок неоднократно госпитализировался в стационар по месту жительства. Девочке проводились регулярные внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов, повторно был назначен преднизолон *per os* с отменой в течение 1 мес.

В августе 2011 г. пациентке отменен циклоспорин, доза метотрексата увеличена до 8,25 мг, назначен сульфасалазин. Состояние ребенка ухудшилось, развился генерализованный суставной синдром с поражением шейного отдела позвоночника, височно-нижнечелюстных, локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставов и мелких суставов кистей. По месту жительства девочке вновь был назначен преднизолон перорально (отменен через 2 нед), затем был отменен сульфасалазин и повторно назначен циклоспорин (по 75 мг/сут) в комбинации с метотрексатом (по 8,25 мг).

В марте 2012 г. ребенок впервые был госпитализирован в Университетскую детскую клиническую больницу (УДКБ) Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

При поступлении у ребенка отмечался генерализованный суставной синдром с поражением практически всех групп суставов, выраженной функциональной недостаточностью (табл.). При обследовании обнаружено значительное повышение показателей СОЭ и сывороточной концентрации С-реактивного белка (см. табл.).

Девочка была консультирована в НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, где впервые ей установили диагноз двухстороннего увеита в стадии обострения.

Ребенку проведены пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 375 мг и инфузии внутривенного иммуноглобулина человека нормального. На фоне терапии состояние ребенка несколько улучшилось, однако целый ряд причин, таких как непрерывно рециди-

Таблица. Динамика показателей активности болезни у пациентки Л. на фоне терапии абатацептом

Показатель	До терапии	Через 12 мес	Через 3 года
	2012 г.	2013 г.	2015 г.
Число активных суставов, абс.	21	9	0
Число суставов с ограничением функции, абс.	21	7	0
СОЭ, мм/ч	62	12	10
С-реактивный белок, мг/дл	12,3	0	0
Активность заболевания по ВАШ, баллы:			
• оценка врачом	97	50	10
• оценка пациентом	90	40	0
Индекс качества жизни CHAQ, баллы	3	1,756	0,5
Улучшение по критериям АКР _{педи} , %	-	50	100
Увеит	Обострение	Вялотекущий процесс	Ремиссия

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, CHAQ — педиатрический вопросник оценки здоровья, АКР_{педи} — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов.

вирующее течение заболевания с генерализованным поражением суставов и выраженной функциональной недостаточностью, развитие двухстороннего увеита, неэффективность лечения иммунодепрессантами и глюкокортикостероидными гормонами, стал основанием для решения вопроса об инициации терапии генно-инженерными биологическими препаратами.

В соответствии с клиническими рекомендациями препаратом выбора при полиартрите с увеитом является адалимумаб — моноклональные антитела к фактору некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor, TNF) α . Однако в связи с наличием данных о туберкулезной инфекции у ребенка в анамнезе и повышенным риском ее развития при применении ингибиторов TNF α от назначения адалимумаба решено было воздержаться. Учитывая сложность клинического случая, выбор был сделан в пользу абатацепта, который продемонстрировал свою эффективность в лечении полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита, осложненного увеитом [14, 15]. В апреле 2012 г. ребенку был назначен абатацепт внутривенно в дозе 10 мг/кг массы тела в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю и преднизолоном в дозе 4 мг/сут. Эффективность терапии абатацептом оценивали с помощью критериев улучшения 30/50/70/100 Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}): под 50% улучшением понимается улучшение по сравнению с исходным состоянием минимум на 50% не менее чем 3 из 6 показателей с ухудшением более 30% не более 1 из 6 показателей; под 70% и 100% улучшением — соответствующее улучшение не менее чем 3 из 6 показателей с ухудшением более 30% не более чем 1 показателя.

Эффект терапии абатацептом в комбинации с иммунодепрессантами нарастал медленно. В течение первых 5 мес состояние несколько улучшилось: уменьшились воспалительные изменения, вырос объем движений в пораженных суставах, купировалась утренняя скованность. Показатель СОЭ снизился до 19 мм/ч. Однако в связи с сохраняющейся припухлостью коленных суставов девочке периодически проводили внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов. При контрольном обследовании офтальмологом было установлено, что увеит перешел в субактивную стадию.

В течение следующего года состояние ребенка оставалось относительно стабильным. Девочка продолжала

получать комбинацию абатацепта с метотрексатом. В апреле 2013 г. в связи с сохраняющимися воспалительными изменениями в коленных суставах вновь были проведены внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов. Через 1 год от начала терапии абатацептом у ребенка было зарегистрировано 50% улучшение по АКР_{педи}. Число суставов с активным артритом и ограничением функции уменьшилось более чем в 2 раза, нормализовались показатели СОЭ и сывороточного уровня С-реактивного белка, улучшилась функциональная активность по индексу качества жизни (Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ; см. табл.). В октябре 2013 г. была зарегистрирована ремиссия увеита, которая сохранялась в течение 6 мес.

В апреле 2014 г. в связи с обострением увеита ребенок снова был консультирован в НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, на фоне местной терапии обострение купировалось.

Суставной синдром с апреля 2013 г. не обострялся, внутрисуставные инъекции не проводились. Преднизолон для перорального приема был отменен.

В апреле 2015 г. с целью проведения контрольного обследования ребенок был госпитализирован в УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Состояние пациентки при поступлении расценено как удовлетворительное. Артралгии и утренняя скованность девочку не беспокоили. Походка не нарушена. Островоспалительные изменения в суставах не выявлялись. Сохранялись пролиферативные изменения в коленных, лучезапястных, голеностопных суставах. Активных артритов, ограничения движений в суставах и скованности не отмечено (см. табл.). Значительно снизилась активность заболевания по Визуальной аналоговой шкале как по мнению пациентки, так и врача, повысился индекс CHAQ, нормализовались лабораторные показатели (СОЭ и сывороточный уровень С-реактивного белка). Зарегистрированы 100% улучшение по критериям АКР_{педи} и ремиссия увеита по данным офтальмологического обследования.

Нежелательных явлений на введение абатацепта во время всего периода наблюдения не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует положительный эффект терапии блокатором костимуляции Т лимфоцитов абатацептом пациентки с рефрак-

терным течением ЮИА и увеитом. Абатацепт показан для снижения степени выраженности симптомов заболевания у детей в возрасте от 6 лет и старше с умеренно выраженным или тяжелым течением активного ЮИА с множественным поражением суставов. Препарат может применяться в виде монотерапии или в сочетании с базисными противоревматическими средствами (например, с метотрексатом). Эффективность абатацепта при лечении ЮИА с увеитом, в т.ч. при неэффективности моноклональных антител, показана в ряде исследований [14, 15].

Особенность представленного случая заключалась во множественном характере поражения суставов, наличии двухстороннего увеита, неэффективности длительного лечения глюкокортикостероидами для внутрисуставного введения и моно- и комбинированной терапии иммунодепрессантами. У ребенка наблюдалось достаточно постепенное улучшение состояния на фоне применения абатацепта, 50% улучшение по критериям АКР_{педи} было достигнуто лишь через 12 мес от начала терапии, а 100% — через 2 года.

Высокая эффективность терапии абатацептом обеспечила ремиссию не только суставного синдрома, но и двухстороннего увеита, что позволило отменить пред-

низолон для перорального приема, внутривенного и внутрисуставного введения. Лечение абатацептом характеризовалось также безопасностью: за весь период наблюдения ребенок хорошо переносил препарат, нежелательные явления не отмечались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует не только долгосрочную ремиссию заболевания при использовании абатацепта без риска активации туберкулезной инфекции, но и эффективность препарата в лечении тяжелого полиартрита, осложненного увеитом, рефрактерного к стандартной противоревматической терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы читают лекции для компаний «Бристол-Майерс Сквибб», «Эббви».

ORCID

Л.А. Галстян <http://orcid.org/0000-0002-5616-3998>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Ювенильный ревматоидный артрит. В кн.: Кардиология и ревматология детского возраста / Под ред. Г.А. Самсыгиной, М.Ю. Щербаковой. — М.: Мед. практика; 2004. — С. 499–601. [Alexeeva EI, Shakhbazyan IE. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit*. In: G.A. Samsygina, M.Yu. Shcherbakova, editors. *Kardiologiya revmatologiya detskogo vozrasta*. Moscow: Med. praktika; 2004. p. 499–601. (In Russ).]
- Детская ревматология. Руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. — М.: Медицина; 2002. — С. 271–310. [Detskaya revmatologiya. *Rukovodstvo dlya vrachei*. Ed by Baranov A.A., Bazhenova L.K. Moscow: Meditsina; 2002. p. 271–310. (In Russ).]
- Ювенильный ревматоидный артрит. Руководство по детской ревматологии / Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. — С. 162–245. [Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit. *Rukovodstvo po detskoj revmatologii*. Ed by Geppe N.A., Podchernyaeva N.S., Lyskina G.A. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. p. 162–245. (In Russ).]
- Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под общей ред. А.А. Баранова. — М.: ВЕДИ; 2007. — 368 с. [Alexeeva EI, Litvitskii PF. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya*. *Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov*. Ed by Baranov A.A. Moscow: VEDI; 2007. 368 p. (In Russ).]
- Ревматология. Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонов, В.А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — 720 с. [Revmatologiya. *Natsional'noe rukovodstvo*. Ed by Nasonov E.L., Nasonova V.A. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 720 p. (In Russ).]
- Алексеева Е.И., Баранов А.А., Шувалова М.П. и др. Ревматические заболевания у детей в Российской Федерации: масштаб проблемы / Актуальные вопросы детской кардиоревматологии на VIII Конгрессе педиатров России. — Сб. науч. тр. — М.: 2003. — С. 2–10. [Alexeeva EI, Baranov AA, Shuvalova MP, et al. *Revmaticheskie zabolevaniya u detei v Rossiiskoi Federatsii: masshtab problemy*. Proceedings of the 8th Congress of the Paediatricians of Russia. Aktual'nye voprosy detskoj kardio-

- revmatologii na VIII Kongresse pediatrov Rossii. Moscow; 2003. p. 2–10. (In Russ).]
- Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. — Тверь; 2004. — 99 с. [Katargina LA, Arkhipova LT. *Uveity: patogeneticheskaya immunosuppressivnaya terapiya*. Tver; 2004. 99 p. (In Russ).]
- Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. — М.: Медицина; 2000. — 320 с. [Katargina LA, Khvatova AV. *Endogennye uveity u detei i podrostkov*. Moscow: Meditsina; 2000. 320 p. (In Russ).]
- Breda L, Del Torto M, De Sanctis S, Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *Eur J Pediatr*. 2011;170(2):157–167. doi: 10.1007/s00431-010-1238-z.
- Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. *J Rheumatol*. 2013;40(1):74–79. doi: 10.3899/jrheum.120583.
- Жолобова Е.С., Конопелько О.Ю., Дагбаева Д.В. Инфликсимаб в практике лечения больных с активным ювенильным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11. — № 3. — С. 120–125. [Zholobova ES, Konopel'ko OY, Dagbaeva DV, et al. Infliximab in treatment of active juvenile arthritis. *Current pediatrics*. 2012;11(3):120–125. (In Russ).] doi:10.15690/vsp.v11i3.311.
- Marrani E, Paganelli V, de Libero C, et al. Long-term efficacy of abatacept in pediatric patients with idiopathic uveitis: a case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(10):1813–1816. doi: 10.1007/s00417-015-3140-x.
- Kenawy N, Cleary G, Mewar D, et al. Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(2):297–300. doi: 10.1007/s00417-010-1523-6.
- Zulian F, Balzarini M, Falcini F, et al. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):821–825. doi: 10.1002/acr.20115
- Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2759–2770. doi: 10.1002/art.39234.