

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Дворяковская^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, О.Л. Ломакина¹, А.В. Карасёва¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Опыт переключения на второй ингибитор TNF α пациентки с тяжелым течением юношеского полиартрита и резистентностью к первому TNF-блокатору¹

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая ревматологическим отделением НМИЦ здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 01.08.2017 г., принята к печати: 28.08.2017 г.

Представлен случай тяжелого прогрессирующего течения полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита, дебютировавшего в раннем возрасте, рефрактерного к терапии метотрексатом, циклоспорином и глюкокортикостероидами. Клинический пример демонстрирует, что переключение на второй ингибитор фактора некроза опухоли альфа в случае развития вторичной резистентности к первому препарату из этой группы обеспечивает восстановление терапевтического эффекта и не сопровождается серьезными нежелательными явлениями. Через 6 мес после переключения на адалимумаб вследствие «ускользания» эффекта этанерцепта у пациентки купировались воспалительные изменения и значительно увеличился объем движений в суставах, нормализовались лабораторные показатели активности болезни. Через 1 год была констатирована ремиссия заболевания. Ребенку удалось полностью отменить глюкокортикостероиды для перорального приема. Длительность ремиссии суставного синдрома составила 3 года. Нежелательные явления были несерьезными и не стали основанием для отмены препарата.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, адалимумаб, этанерцепт.

(Для цитирования): Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Денисова Р.В., Ломакина О.Л., Карасёва А.В. Опыт переключения на второй ингибитор TNF α пациентки с тяжелым течением юношеского полиартрита и резистентностью к первому TNF-блокатору. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (4): 314–320. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1778

Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Tatiana M. Dvoryakovskaya^{1, 2}, Rina V. Denisova¹, Olga L. Lomakina¹, Anna V. Karaseva¹¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

The Experience of Switching to the Second TNF- α Inhibitor in a Patient With Severe Juvenile Polyarthritis and Resistance to the First TNF-Blocker

The article presents a case of a severe progressive course of polyarticular juvenile idiopathic arthritis, debuting at an early age, refractory to the therapy with methotrexate, cyclosporine, and glucocorticosteroids. A clinical example demonstrates that switching to the second TNF- α inhibitor in the case of developing secondary resistance to the first drug from this group provides restoration of the therapeutic effect and is not accompanied by serious adverse events. Six months after switching to adalimumab, due to the «escape» of the effect of etanercept, the inflammatory changes in the patient were reversed; the volume of movements in the joints increased, and the laboratory parameters of the disease activity were normalized. After 1 year, there was a remission of the disease. The child managed to completely eliminate glucocorticosteroids for oral ingestion. The duration of the joint syndrome remission was 3 years. Adverse events were not serious and did not become a basis for drug withdrawal.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, genetically engineered biological preparations, adalimumab, etanercept.

(For citation): Alexeeva Ekaterina I., Dvoryakovskaya Tatiana M., Denisova Rina V., Lomakina Olga L., Karaseva Anna V. The Experience of Switching to the Second TNF- α Inhibitor in a Patient With Severe Juvenile Polyarthritis and Resistance to the First TNF-Blocker. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (4): 314–320. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1778

¹ Раздел «Обсуждение» содержит фрагменты диссертационного исследования Т.М. Дворяковской (Бзарова Т.М. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в лечении ювенильного идиопатического артрита: Дис. ... док. мед. наук. — Москва; 2015. [Bzarova TM. Inhibitory faktora nekroza opukholi al'fa v lechenii yuvenil'nogo idiopaticheskogo artrita. [dissertation] Moscow; 2015. (In Russ.)] Доступно по: http://www.nczd.ru/sites/default/files/pdfs/diss_bzarova.pdf. Ссылка активна на 25.08.2017).

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — полигенное, мультифакториальное, иммуоагрессивное заболевание [1]. Одним из наиболее тяжелых вариантов ЮИА является юношеский полиартрит (серонегативная форма).

Многие годы основными препаратами для лечения ЮИА были нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды (ГКС) и иммунодепрессанты [2]. Внедрение в детскую ревматологическую практику таргетных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно повысило эффективность лечения, увеличило вероятность достижения ремиссии заболевания и обеспечило повышение качества жизни детей, страдающих ЮИА [3].

В связи с тем, что в патогенезе ЮИА задействовано большое число провоспалительных цитокинов, ГИБП не всегда одинаково эффективны даже у пациентов с одним и тем же вариантом заболевания. У ряда больных развивается «ускользание» эффекта, что часто связывают с образованием нейтрализующих антител. В таких ситуациях возникает вопрос о необходимости переключения на второй ГИБП со схожим или другим механизмом действия [4].

Представленный клинический случай демонстрирует сложность лечения агрессивного полиартрита: резистентность к стандартной противоревматической терапии нестероидными противовоспалительными средствами, метотрексатом и внутрисуставными ГКС, хороший первичный эффект ингибитора фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) α этанерцепта, а в дальнейшем — его «ускользание», а также высокую эффективность переключения на второй TNF-блокатор — адалимумаб.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка В., возраст 10 лет 11 мес, наблюдается в ревматологическом отделении Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (НМИЦ здоровья детей, ранее — Научный центр здоровья детей, Москва) с августа 2013 г. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, первых срочных родов. Масса при рождении составила 3210 г, длина тела — 50 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Из родильного дома девочка была выписана на 4-е сут жизни. До 1,5 мес находилась на грудном, далее на смешанном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по национальному календарю до возраста 2 лет. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции, ветряная оспа, очаговая пневмония. Наследственный анамнез по ревматическим заболеваниям не отягощен.

Девочка заболела в июле 2008 г., в возрасте 2 лет, когда после перенесенной острой респираторной инфекции появились боль и припухлость в области коленных, голеностопных и лучезапястных суставов; ребенок отказывался ходить. По месту жительства пациентка была проконсультирована ревматологом и госпитализирована в стационар с диагнозом «Реактивный артрит». В клиническом анализе крови: повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 55 мм/ч (норма до 20), гипохромная анемия (Hb 90 г/л, норма 110–140), лейкоцитоз (число лейкоцитов $13,5 \times 10^9$ /л, норма $5,2 - 10,8 \times 10^9$ /л). В стационаре девочка получала нестероидный противовоспалительный препарат диклофенак натрия и антибиотик цефотаксим, компрессы с диметилсульфоксидом. Эффекта от терапии не было. Ребенку установлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит», назначена терапия преднизолоном в дозе 5 мг/сут (0,4 мг/кг массы тела) и метотрексатом в дозе 2,5 мг/нед (7,5 мг/м² поверх-

ности тела) внутримышечно. На фоне лечения купировались воспалительные изменения, восстановился объем движений в суставах, нормализовались лабораторные показатели активности. В связи с ремиссией болезни в течение 6 мес преднизолон был отменен. После 1,5 лет ремиссии (до 2011 г.) мама пациентки самостоятельно отменила метотрексат. Безлекарственная ремиссия болезни продолжалась в течение 13 мес.

В марте 2012 г. у девочки вновь появились островоспалительные изменения в коленных, голеностопных, лучезапястных и в мелких суставах кистей и стоп, а также утренняя скованность длительностью 3 ч. Девочка была повторно госпитализирована в специализированный стационар. В клиническом анализе крови было зарегистрировано повышение СОЭ до 48 мм/ч, в иммунологическом анализе — повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 45 мг/л (норма до 5), ревматоидный фактор отрицательный. По данным ультразвукового исследования выявлены признаки синовита коленных суставов, теносиновита латеральной группы мышц голеностопных суставов. Ребенку подтвержден диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант, серонегативный по ревматоидному фактору». Возобновлена терапия метотрексатом в дозе 10 мг/м² в неделю (7,5 мг/нед), нестероидными противовоспалительными средствами, назначены циклоsporин в дозе 50 мг/сут (3,8 мг/кг), а также метилпреднизолон в дозе 8 мг (0,8 мг/кг по преднизолону). В связи с отсутствием эффекта от терапии девочка была направлена в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей.

Впервые в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей ребенок поступил в августе 2013 г., через 5 лет от начала заболевания. Состояние при поступлении расценено как тяжелое за счет генерализованного суставного синдрома. При физикальном обследовании выявлены экссудативные изменения, боль и ограничение движений в коленных, голеностопных, лучезапястных, межфаланговых суставах кистей и стоп; болезненность и нарушение функции в локтевых, плечевых и тазобедренных суставах. Девочка практически не ходила, не могла сесть на корточки, собрать пальцы в кулак; в коленных и локтевых суставах сформировались сгибательные контрактуры. Ребенок самостоятельно себя не обслуживал, длительность утренней скованности составляла более 3 ч.

В клиническом анализе крови: гипохромная анемия (Hb 105 г/л), умеренный лейкоцитоз (число лейкоцитов $15,4 \times 10^9$ /л) и тромбоцитоз (число тромбоцитов 489×10^9 /л, норма $170 - 380 \times 10^9$ /л), повышение СОЭ до 32 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: повышение сывороточной концентрации СРБ до 35 мг/л. Ревматоидный и антинуклеарный фактор отрицательные (табл.). Девочка была в срочном порядке проконсультирована офтальмологом. По результатам осмотра щелевой лампой признаков увеита не обнаружено. По данным рентгенологического обследования: сужение суставных щелей в лучезапястных, межзапястных, запястно-пястных, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов обеих кистей, эрозии суставных поверхностей и околосуставной остеопороз. На основании данных анамнеза, клинического осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования девочке подтвержден диагноз: «Юношеский полиартрит, серонегативный по ревматоидному фактору (МКБ-10: M08.3)», по классификации ILAR: «Ювенильный идиопатический артрит, полиартрит серонегативный».

Учитывая начало заболевания в раннем возрасте, агрессивное течение ЮИА, быстро прогрессирующий генерализованный суставной синдром, наличие костно-хря-

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни пациентки В., 10 лет 11 мес, на фоне терапии адалимумабом

Table. Dynamics of clinical and laboratory parameters of the disease activity in a patient during adalimumab therapy

Показатель	До введения этанерцепта	До введения адалимумаба	На фоне терапии адалимумабом, нед						
			2	26	52	78	104	130	156
Длительность утренней скованности, мин	180	120	20	10	10	0	0	0	0
Число суставов с нарушением функции, абс.	50	40	34	14	6	6	2	0	0
Число суставов с активным артритом, абс.	50	40	28	0	0	0	0	0	0
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	32	12	8	14	6	2	2	2	2
С-реактивный белок, мг/л	35	7,5	4,8	1,08	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,11	3,99	4,2	4,53	4,5	4,4	4,59	4,2	4,4
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	489	354	340	333	340	290	308	292	305
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	15,4	12,2	10,8	11,3	10,2	8,8	11,0	10,4	9,8
Гемоглобин, г/л	105	123	128	128	125	128	130	132	130
Рост, см	101	103	103	110	117	120	123	127	133
Масса тела, кг	12,9	14,5	15,0	17,0	19,5	21,5	22,4	23,0	25,5

щевой деструкции и выраженной функциональной недостаточности, резистентность к повторно назначенным ГКС и метотрексату в комбинации с циклоспорином, у пациентки имелись показания для назначения ГИБП. Необходимо отметить, что девочка получала ГКС, что увеличивало риск развития низкорослости, гормонозависимости и гормонорезистентности и являлось основанием для срочной коррекции терапии. В этот период в Российской Федерации было зарегистрировано два ингибитора TNF по показаниям «Ювенильный идиопатический артрит» — адалимумаб с возраста 4 лет и этанерцепт с возраста 2 лет. Выбор был сделан в пользу этанерцепта, эффективность и безопасность которого показаны в международных исследованиях [5]. Перед назначением блокатора TNF ребенку были выполнены компьютерная томография грудной полости, реакция Манту и Диаскинтест. По результатам обследования туберкулезный процесс исключен. Этанерцепт вводили подкожно, в дозе 0,8 мг/кг 1 раз/нед. Аллергической реакции на препарат не зарегистрировано. Девочка продолжала получать метотрексат в дозе 15 мг/м² в неделю, метилпреднизолон в дозе 0,8 мг/кг. Уже через 1 нед от начала терапии отмечена положительная динамика: длительность утренней скованности уменьшилась до 30 мин. Спустя 2 нед значительно уменьшилась выраженность воспалительных изменений, увеличился объем движений в коленных и голеностопных суставах, однако сохранялись экссудативные изменения в межфаланговых суставах пальцев кистей и стоп. По данным лабораторных исследований показатель СОЭ снизился до 22 мм/ч, сывороточная концентрация СРБ — до 15,8 мг/л. Девочка вновь начала ходить. После второй инъекции этанерцепта ребенок был выписан домой с рекомендациями продолжить терапию по месту жительства под контролем педиатра, ревматолога и офтальмолога и постепенному снижению дозы метилпреднизолона — по 0,5 мг каждые 2 нед. По данным медицинской документации, через 4 мес от начала лечения этанерцептом на фоне снижения дозы метилпреднизолона до 2 мг/сут у пациентки вновь появились воспалительные изменения и ограничение движений в суставах, длительность утренней скованности увеличилась до 4 ч.

В июле 2014 г. девочка была в срочном порядке повторно госпитализирована в ревматологическое отделение

НМИЦ здоровья детей для обследования и решения вопроса о коррекции терапии. При поступлении отмечался генерализованный суставной синдром. Воспалительные изменения, боль и ограничение функции были выявлены в коленных, голеностопных, пястно-фаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых суставах обеих кистей; боль и ограничение движений — в локтевых, лучезапястных и тазобедренных суставах (рис. 1 А–В). Ребенок не мог самостоятельно себя обслуживать — требовался уход матери; длительность утренней скованности составляла более 2 ч. В связи с длительным приемом ГКС пациентка отставала от своих сверстников в росте (рост ниже 10-го перцентиля).

В клиническом анализе крови при поступлении патологических отклонений не выявлено: Hb 123 г/л, число лейкоцитов $12,2 \times 10^9/л$, число тромбоцитов $354 \times 10^9/л$, СОЭ 12 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: незначительное повышение сывороточной концентрации СРБ — до 7,5 мг/л, тесты на ревматоидный и антинуклеарный фактор отрицательные (см. табл.). В связи с прогрессированием суставного синдрома, развитием вторичной резистентности к терапии этанерцептом и метотрексатом для предотвращения прогрессирования костно-хрящевой деструкции суставов, уменьшения степени инвалидизации и улучшения качества жизни пациентки было принято решение об отмене этанерцепта и переключении на второй ингибитор TNF α — человеческие моноклональные антитела к TNF α адалимумаб. Адалимумаб вводили в дозе 24 мг/м² 1 раз/нед подкожно. После первой инъекции препарата значительно уменьшились болевой синдром и воспалительные изменения в суставах. Побочные эффекты после введения адалимумаба не зарегистрированы. После второй инъекции препарата пациентка была выписана с рекомендациями продолжить терапию адалимумабом и метотрексатом по месту жительства под контролем ревматолога, педиатра и офтальмолога. К очередной госпитализации в клинику в ноябре 2014 г. (через 6 мес лечения) удалось полностью отменить метилпреднизолон. При осмотре у пациентки не выявлено воспалительных изменений в суставах; болевой синдром купировался; движения в коленных, голеностопных и локтевых суставах полностью восстановились; сохранялось ограничение движений в тазобедренных, лучезапястных и проксимальных межфаланговых суставах кистей рук.

Рис. 1. Состояние пациентки В. при повторной госпитализации в НМИЦ здоровья детей (2014 г.)
Fig. 1. The state of patient V. on rehospitalization to the NSPCCH in 2014



Примечание. А — функциональная способность тазобедренных суставов; Б — функциональная способность коленных суставов; В — воспалительные изменения в мелких суставах кистей.

Note. A — Functional capacity of hip joints; Б — Functional capacity of knee joints; В — Inflammatory changes in small hand joints.

Рис. 2. Состояние пациентки В. на фоне лечения адалимумабом (2017 г.)
Fig. 2. The state of patient V. during adalimumab therapy (2017)



Примечание. А — функциональная способность тазобедренных суставов; Б — функциональная способность коленных суставов; В — функциональная способность мелких суставов кистей.

Note. A — Functional capacity of hip joints; Б — Functional capacity of knee joints; В — Inflammatory changes in small hand joints

Таким образом, спустя 6 мес терапии адалимумабом у пациентки была зарегистрирована стадия неактивной болезни [6], удалось преодолеть гормонозависимость и гормонорезистентность, девочка вновь начала расти (за 6 мес выросла на 7 см). Пациентка регулярно (каждые 6 мес) госпитализировалась в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей, обострения заболевания не зарегистрированы. Во время пребывания в стационаре девочке проводились курсы реабилитации, что позволило восстановить функции пораженных суставов. В течение 3 лет пациентка продолжала получать адалимумаб в комбинации с метотрексатом. Последняя госпитализация состоялась в июле 2017 г. Лекарственная ремиссия болезни сохраняется уже на протяжении 3 лет, о чем свидетельствуют отсутствие увеита, утренней скованности, суставов с активным артритом (рис. 2 А–В), а также нормальные лабораторные показатели активности болезни (см. табл.) [6]. С момента первой госпитализации девочка выросла на 30 см, что соответствует 50-му перцентилю. С момента назначения адалимумаба у пациентки были зарегистрированы такие нежелательные явления, как острые респираторные инфекции (не чаще 4 раз в год) и острый гастроэнтерит (2 раза). Местных аллергических реакций на введение адалимумаба родители ребенка не отмечали, однако девочка жаловалась на боль в месте инъекции при введении препарата в живот. Инъекции в плечо ребенком переносились лучше.

ОБСУЖДЕНИЕ

Адалимумаб — полностью гуманизованное рекомбинантное IgG-моноклональное антитело, связывающееся с трансмембранной и растворимой формами TNF α

без присоединения к TNF β [7, 8]. В мире имеется положительный опыт применения адалимумаба в лечении ревматических заболеваний [9–11], в т.ч. юношеского полиартрита, включая результаты рандомизированных клинических исследований [12–14].

Первые результаты применения адалимумаба в детской ревматологической практике были представлены D. Lovell и соавт. [15]. Было проведено многоцентровое открытое исследование в которое включены 177 пациентов с ЮИА в возрасте от 4 до 17 лет. Все дети были с полиартрикулярным суставным синдромом. Результаты исследования показали высокую эффективность и хорошую переносимость адалимумаба [15]. Позже теми же авторами были представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого 48-недельного исследования, в котором оценивали эффективность и безопасность лечения адалимумабом и адалимумабом в сочетании с метотрексатом у пациентов с ЮИА [15, 16]. Уже через 2 нед лечения 30% улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) было зарегистрировано у 67%, через 4 нед — у 77% больных. Через 16 нед от начала терапии 30% улучшение по критериям АКР_{педи} было достигнуто у 88% детей, получавших адалимумаб, и у 95% пациентов, лечившихся адалимумабом в сочетании с метотрексатом [15]. Высокую эффективность адалимумаба подтверждают и результаты более поздних исследований [17–19].

В НМИЦ здоровья детей также было проведено многоцентровое наблюдательное сравнительное исследование, целью которого была оценка эффективности и безопасности длительной терапии адалимумабом в сочетании

с иммунодепрессантами у пациентов с ЮИА без системных проявлений [18]. Пациенты получали метотрексат ($n = 200$) и адалимумаб в сочетании с иммунодепрессантами ($n = 215$). Оценку эффективности терапии проводили с использованием педиатрических критериев АКР_{педи} и критериев ремиссии С. Wallace на протяжении 5 лет. Было показано, что комбинированная терапия адалимумабом в сочетании с иммунодепрессантами обладает более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом, чем лечение классическим иммунодепрессантом метотрексатом. Через 1 мес улучшение по критериям АКР_{педи} 30/50/70 было зарегистрировано соответственно у 87/54/25% наблюдаемых, получавших адалимумаб. Спустя 6 мес показатель АКР_{педи} 30/50/70 составил уже 93/89/76 и 63/57/47% в условиях терапии адалимумабом с иммунодепрессантами и метотрексатом соответственно. Адалимумаб в сочетании с иммунодепрессантами в более короткие сроки, чем метотрексат, индуцировал стадию неактивной болезни/ремиссию: через 5 (3; 8) и 12 (6; 18) мес соответственно. Через 6 и 12 мес наблюдения стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 43 и 47% больных, лечившихся адалимумабом в сочетании с иммунодепрессантами, и у 9 и 38% пациентов, получавших терапию метотрексатом [18].

В представленном нами клиническом примере показано, что, несмотря на длительно текущее заболевание, генерализованный суставной синдром, выраженную инвалидизацию, неэффективность метотрексата, его комбинации с циклоспорином А и ГКС, вторичную резистентность к этанерцепту, пациентка хорошо отвечает на терапию адалимумабом. Уже после первой инъекции препарата значительно уменьшились выраженность болевого синдрома и воспалительные изменения в суставах. Через 6 мес лечения была зарегистрирована стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace [6].

Одним из самых актуальных в настоящее время остается вопрос переключения на второй ГИБП при первичной или вторичной неэффективности, непереносимости ГИБП или ускользании эффекта после его отмены. У нашей пациентки при первичном хорошем ответе на этанерцепт через 1 год от начала лечения развилась вторичная неэффективность. Перед нами стоял вопрос о переключении на второй ингибитор TNF α или препарат с другим механизмом действия.

Данных литературы об эффективности и безопасности переключения с одного биологического препарата на другие недостаточно. В настоящее время большинство авторов признает, что основным методом преодоления неэффективности первого ингибитора TNF α является переключение на второй антагонист TNF α [19, 20]. В имеющихся публикациях показано, что пациенты с неэффективностью или непереносимостью одного биологического препарата могут отвечать на другой, особенно при наличии хорошего ответа на первый препарат [21–23]. Во многих исследованиях различий в эффективности первого и второго препаратов не обнаружено [24–26]. Также опубликованы результаты исследования, доказывающие преимущества перехода на препарат с другим механизмом действия [19].

Для ревматологов Западной Европы переключение пациентов на другой ингибитор TNF α — обычная практика. Так, у 42–67% больных ревматоидным артритом, вошедших в регистр DREAM², первый ингибитор TNF α был заменен на второй препарат этой же группы [27]. В испанском регистре BIOBADASER³ переключение на второй ингибитор TNF α выполнено у 385 взрослых пациентов с ревматоидным артритом. Большинство больных успешно переводили с инфликсимаба на другой препарат, хотя ответ на лечение вторым ингибитором TNF α зачастую был неполным [28].

Исследование S. Bombardieri и соавт. по оценке эффективности и безопасности адалимумаба среди 899 пациентов с ревматоидным артритом, ранее получавших инфликсимаб или этанерцепт, продемонстрировало 20% улучшение по критериям АКР у 57%, 50% улучшение — у 32%, 70% улучшение — у 13% больных [23].

По данным британского регистра BSRBR⁴, из 6739 взрослых с ревматоидным артритом 856 (13%) были переключены на второй TNF-блокатор в среднем через 15 мес терапии первым препаратом: 59% — в связи с неэффективностью, 41% — с связи с непереносимостью первого ингибитора TNF α . Было показано, что у 73% больных лечение вторым TNF α -блокатором было успешно продолжено на протяжении всего периода наблюдения [21].

В педиатрической ревматологии имеются лишь единичные исследования, в которых оценивали эффективность и безопасность переключения на второй и третий ГИБП [18, 20, 29]. Так, в исследовании P. Tujjala и соавт. большинство больных были переключены с этанерцепта на инфликсимаб и наоборот (77%), еще 15 (21%) детей — на адалимумаб. Выживаемость терапии этанерцептом, инфликсимабом и адалимумабом в качестве второго ГИБП составила 84, 58 и 73% через 6 мес и 60, 58 и 66% — через 12 мес лечения. Из всех пациентов с ЮИА, которым первый препарат был отменен по причине побочных эффектов или неэффективности, около половины детей смогли продолжить лечение вторым ингибитором TNF до конца наблюдения (12 мес) [29].

В 2013 г. по данным Нидерландского национального регистра ABC был опубликован отчет об эффективности и безопасности второго и третьего биологического агента после неэффективности терапии этанерцептом у 307 пациентов с ЮИА [20]. Только у 17% детей была зарегистрирована стадия неактивной болезни в течение 15 мес. При применении первого препарата уровень ответа составил 32%. Через 12 мес после переключения на второй препарат 47% пациентов продолжали лечиться, а 51% были переключены на третий ГИБП [20, 30, 31].

В НМИЦ здоровья детей также было проведено исследование по оценке эффективности и безопасности переключения на второй ингибитор TNF α [32]. Результаты показали, что такое изменение терапии обеспечило преодоление первичной, вторичной и парциальной неэффективности первого препарата, а также восстановление эффекта в случае его ускользания после прекращения лечения первым ГИБП в связи с длительной стойкой ремиссией почти у 70% больных. Переключение на второй ингибитор TNF α не сопровождалось повышением частоты развития нежелательных явлений. Лечение вторым TNF-блокатором

² Голландский регистр DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry) ориентирован на повседневную клиническую практику и оценку частоты назначения и эффективности ингибиторов TNF адалимумаба, этанерцепта и инфликсимаба при ревматоидном артрите.

³ Испанский реестр нежелательных событий биологической терапии при ревматических заболеваниях BIOBADASER (Spanish Registry for Adverse Events of Biological Therapy in Rheumatic Diseases).

⁴ Целью Британского регистра BSRBR (British Society for Rheumatology Biologics Register) является мониторинг пациентов с ревматоидным артритом, принимающих генно-инженерные биологические препараты.

хорошо переносили 58% пациентов, нежелательные явления были зарегистрированы в 42% случаев. В этом исследовании также был проведен подробный анализ эффективности терапии в зависимости от причины отмены первого препарата. Кумулятивный процент выживаемости терапии вторым ингибитором TNF α через 14 мес составил 73% у пациентов с первичной неэффективностью первого ГИБП, 82% — у больных с вторичной неэффективностью, 82% — у лиц с ремиссией болезни на фоне первого блока TNF α и обострением после его отмены [32].

На основании результатов представленных исследований нами и был сделан выбор в пользу адалимумаба у девочки с вторичной неэффективностью этанерцепта. Данные М. Trachana и соавт. и результаты исследования, проведенного в нашей клинике, помимо высокой эффективности адалимумаба показали его гормоносберегающий эффект. По данным М. Trachana и соавт., ГКС были отменены через полгода от начала исследования у 5 из 11 пациентов [17]. В исследовании, проведенном в НИИЦ здоровья детей, высокая терапевтическая эффективность адалимумаба позволила воздержаться от назначения преднизолона *de novo* и повышения его суточной дозы у больных, получавших этот препарат; снизить дозу пероральных ГКС у 20% и отменить их у 5% пациентов; прекратить внутрисуставные инъекции и внутривенные инфузии ГКС всем пациентам [18].

В нашем клиническом наблюдении высокоэффективная терапия адалимумабом дала возможность полностью отменить преднизолон для перорального приема, что позволило ребенку восстановить темпы роста, избежать развития тяжелых осложнений терапии ГКС (стероидного ожирения, катаракты, артериальной гипертензии, остеопороза и др.). Кроме того, переключение на второй ингибитор TNF α не привело к повышению частоты развития нежелательных явлений: все они были нетяжелыми и не требовали прекращения лечения.

В немногочисленных исследованиях безопасности адалимумаба с участием детей было показано, что адалимумаб хорошо переносился пациентами с ЮИА. Наиболее частым побочным эффектом лечения были инфекции (в основном острые респираторные) [16, 18, 33].

Необходимо обсудить вопрос эффективности и безопасности длительного применения адалимумаба. К настоящему моменту наша пациентка получает адалимумаб в течение 3 лет. За это время не отмечено ни обострений болезни, ни серьезных нежелательных явлений. Безопасность длительного применения адалимумаба подтверждается рядом других исследований [18, 34].

В крупнейшем многоцентровом (448 исследовательских центров в 12 странах) открытом исследовании адалимумаба ReAct продолжительное наблюдение за пациентами с ревматоидным артритом в открытой фазе исследования показало, что первоначально достигнутый клинический эффект сохранялся на фоне поддерживающей терапии адалимумабом на протяжении 7 лет [34].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Педиатрия. Клинические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — С. 387–420. [Baranov AA. *Pediatrics. Clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. p. 387–420. (In Russ).]
2. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011. 794 p.
3. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005;294(13):1671–1684. doi: 10.1001/jama.294.13.1671.

Исследование, проведенное в НИИЦ здоровья детей, показало, что длительное применение адалимумаба не приводит к снижению эффективности и увеличению частоты развития нежелательных явлений. Переключение на второй TNF-блокатор сопровождалось значимым снижением частоты развития нежелательных явлений (инфекционные реакции, инфекции дыхательных путей, герпетическая инфекция и нейтропения) [18]. Результаты шестилетнего исследования D. Lovell и соавт. также убедительно продемонстрировали высокую эффективность длительной терапии адалимумабом. С увеличением длительности применения препарата, особенно в комбинации с метотрексатом, эффект адалимумаба не снижался [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример демонстрирует эффективность и безопасность назначения второго ингибитора TNF α адалимумаба у пациентки с ранним дебютом юношеского полиартрита, неэффективностью терапии метотрексатом, циклоспорином, глюкокортикоидами и развитием вторичной резистентности к первому ингибитору — этанерцепту. Комбинированная терапия ингибитором TNF α и метотрексатом позволяет достичь ремиссии артрита, восстановления функции в суставах; предотвращает прогрессирование инвалидизации; позволяет преодолеть гормонозависимость и гормонорезистентность и не сопровождается серьезными нежелательными явлениями.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева, Р. В. Денисова — получение грантов на проведение исследований от компаний Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

Т. М. Дворяковская — получение грантов на проведение исследований от компаний Pfizer, Roche, Novartis.

О. Л. Ломакина и А. Н. Карасёва подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina I. Alexeeva, Rina V. Denisova — receiving grants for researches from Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

Tatiana M. Dvoryakovskaya — receiving grants for researches from Pfizer, Roche, Novartis.

Olga L. Lomakina and Anna V. Karaseva confirmed the absence of a reportable conflict of interests

ORCID

Е. И. Алексеева <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

4. Minden K, Niewerth M, Listing J, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2392–2401. doi: 10.1002/art.10444.
5. Dore RK. Clinical utility of etanercept in the treatment of arthritides in children and adolescents. *Adolesc Health Med Ther*. 2014;5:35–48. doi: 10.2147/AHMT.S38909.
6. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):929–936. doi: 10.1002/acr.20497.

7. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция) // *Научно-практическая ревматология*. — 2013. — Т. 51. — № 2 — С. 163–169. [Nasonov EL, Karateev DE. Use of genetically engineered biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis: general characteristics (a lecture). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):163–169. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2013-645.
8. Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л., Лучихина Е.Л., и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования // *Терапевтический архив*. — 2012. — Т. 84. — № 8 — С. 22–28. [Karateev DE, Nasonov EL, Luchikhina EL, et al. The efficiency and safety of adalimumab treatment in patients with active rheumatoid arthritis unresponsive to standard therapy: Russian national study results. *Ter Arkh*. 2012;84(8):22–28. (In Russ).]
9. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В., и др. Первое Российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (Ремарка) // *Научно-практическая ревматология*. — 2013. — Т. 51. — № 2 — С. 117–125. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–125. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2013-637.
10. Magli A, Forte R, Navarro P, et al. Adalimumab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(6):1601–1606. doi: 10.1007/s00417-013-2275-x.
11. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1 year follow up data from the Italian Registry. *J Rheumatol*. 2013;40(1):74–79. doi: 10.3899/jrheum.120583.
12. Михельс Х., Никишина И.П., Федоров Е.С., Салугина С.О. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита // *Научно-практическая ревматология*. — 2011. — № 1 — С. 78–93. [Michels H, Nikishina IP, Fedorov ES, Salugina SO. Gene engineering biological therapy for juvenile arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;(1):78–93. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2011-873.
13. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита — 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы // *Научно-практическая ревматология*. — 2013. — Т. 51. — № 6 — С. 609–622. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis — 2013: general characteristics and disputable problems. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609–622. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2015-18-31.
14. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–482. doi: 10.1002/acr.20460.
15. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Preliminary data from the study of adalimumab in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Arthritis Rheum*. 2004;50(9):S436–S437.
16. Ruperto N, Lovell DJ, Goodman S, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA): data over two years of treatment in a phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:185–185.
17. Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Pardalos G, et al. Safety and efficacy of adalimumab treatment in Greek children with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(2):101–107. doi: 10.3109/03009742.2010.517546.
18. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., и др. Эффективность и безопасность длительного применения адалимумаба с иммунодепрессантами при ювенильном идиопатическом артрите без системных проявлений // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 4 — С. 464–476. [Alexeeva EI, Bzarova TM, Valieva SI, et al. Efficacy and safety of adalimumab long-term administration with immunosuppressants at juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations. *Current Pediatrics*. 2015;14(4):464–476. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1385.
19. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1417–1423. doi: 10.1002/art.22520.
20. Otten MH, Prince FH, Anink J, et al. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):721–727. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201060.
21. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, et al. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):13–20. doi: 10.1002/art.22331.
22. Bennett AN, Peterson P, Zain A, et al. Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(8):1026–1031. doi: 10.1093/rheumatology/keh673.
23. Bombardieri S, Ruiz AA, Fardellone P, et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1191–1199. doi: 10.1093/rheumatology/kem091.
24. 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(6):601–603. doi: 10.1016/j.jbspin.2004.07.009.
25. Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, et al. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):257–260. doi: 10.1136/ard.2005.039099.
26. Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, 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(5):353–358. doi: 10.1080/03009740510026887.
27. Kievit W, Adang EM, Fransen J, et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1229–1234. doi: 10.1136/ard.2007.083675.
28. Gomez-Reino JJ, Carmona L; Group BIOBADASER. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R29. doi: 10.1186/ar1881.
29. Tynjala P, Vahasalo P, Honkanen V, Lahdenne P. Drug survival of the first and second course of anti-tumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):552–557. doi: 10.1136/ard.2007.087130.
30. Otten MH, Anink J, Prince FHM, et al. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1379–1386. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204641.
31. Otten MH, Anink J, Spronk S, van Suijlekom-Smit LW. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1806–1812. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201991.
32. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И., и др. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 1 — С. 33–50. [Baranov AA, Alexeeva EI, Valieva SI, et al. Treatment with genetically engineered biological agents: efficacy and safety of changeover. *Current Pediatrics*. 2014;13(1):33–50. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i1.910.
33. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008;359(8):810–820. doi: 10.1056/NEJMoa0706290.
34. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):517–524. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244.
35. Lovell DJ, Ruperto N, Reiff A, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab for up to 6 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):S99.