

Л.А. Галстян¹, Е.С. Жолобова¹, О.С. Розвадовская¹, А.В. Бунин¹, А.В. Старикова²¹ Университетская детская клиническая больница Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Российская Федерация² Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Российская Федерация

Эффективность адалимумаба у пациентки с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом

Contacts:

Zholobova Elena Spartakovna, PhD, professor of the Department of Child Diseases of I.M. Sechenov First MSU

Address: 8, Trubetskaya Street, Moscow, RF, 119992, Tel.: (499)-248-40-41, e-mail: zholobova@mma.ru

Article received: 29.11.2012, Accepted for publication: 06.12.2012

В статье приведено клиническое наблюдение пациентки с ювенильным идиопатическим артритом, резистентным к терапии метотрексатом, глюкокортикоидными гормонами и вторичной неэффективностью инфликсимаба. Переключение на второй ингибитор фактора некроза опухолей α — адалимумаб — индуцировало стойкую ремиссию суставного синдрома и увеита, позволило отменить глюкокортикоидные гормоны, метотрексат, нестероидные противовоспалительные средства.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, увеит, инфликсимаб, адалимумаб, ФНО α , вторичная резистентность, переключение.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (6): 142–146)

ВВЕДЕНИЕ

Увеит (*uveitis*) — воспаление сосудистого тракта глаза, его средней оболочки. Заболевание одного отдела сосудистого тракта, например, радужной оболочки (*iritis*), может распространиться на ресничное тело и сосудистую оболочку, в результате чего возникает *irido-cyclo-chorioiditis*. Реже воспаление начинается в сосудистой оболочке и переходит на ресничное тело и радужную оболочку. Распространенность увеитов составляет 15–38 человек на 100 тыс. населения [1, 2].

Увеит, ассоциированный с ювенильным артритом, — это воспаление глаз, развитие которого можно объяснить эмбриональным родством тканей суставов и сосудистого тракта глаз, имеющих общее мезенхимальное происхождение. Наследственная предрасположенность к заболеванию определяется наличием тех или иных антигенов гистосовместимости (*HLA*). Спектр ревма-

тических болезней, протекающих с поражением увеальной оболочки глаза, достаточно широк. Основную группу составляют различные виды спондилоартритов, ассоциированных с *HLA B27*, — анкилозирующий спондилоартрит, реактивные артриты, псориазический и энтеропатический артриты. В детском возрасте самым частым заболеванием, протекающим с увеитом, является ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). Этот вариант ЮИА развивается чаще у девочек дошкольного возраста с олигоартикулярным суставным синдромом. Его иммунологическая особенность — наличие антинуклеарного фактора, а иммуногенетические маркеры — *HLA-A2* и *DR-5* [3, 4]. Частота увеитов при ЮИА составляет 6–18%, а по некоторым данным — до 78% [2, 3].

Увеит при ЮИА проявляется иридоциклитом в 53%, панувеитом — в 43% и периферическим увеитом — в 4% случаев [1, 2]. Особенности развития и течения

L.A. Galstyan¹, E.S. Zholobova¹, O.S. Rozvadovskaya¹, A.V. Bunin¹, A.V. Starikova²¹ The Pediatric Clinic of the I.M. Sechenov First Moscow State University, Russian Federation² The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Russian Federation

Efficacy of adalimumab in a patient with juvenile idiopathic arthritis and uveitis

A history case of a female patient with juvenile idiopathic arthritis, resistant to steroids and methotrexate and secondary resistance to infliximab, is represented in this article. Switching to another tumor necrosis factor-alpha inhibitor — adalimumab — led to induction of steady remission of joint syndrome and uveitis, steroids, methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs withdrawal.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, uveitis, infliximab, adalimumab, tumor necrosis factor-alpha, secondary resistance, switching.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (6): 142–146)

увеита при ЮИА включают отсроченность развития поражения глаз от суставного синдрома (до 86,6%), сроки манифестации которого колеблются от 5 до 10–28 лет после дебюта артрита; в некоторых случаях увеит предшествует развитию артрита на 2–12 лет. Увеит при ЮИА чаще бывает двусторонним, обострения носят преимущественно сезонный характер [1, 2].

Показатели инвалидизации при поражении глаз, ассоциированном с ЮИА, связаны с существенным снижением зрения у 55%, слабовидением — у 17,5%, развитием слепоты — у 10% больных [1, 2].

Общие принципы диагностики увеита включают в первую очередь жалобы на покраснение глаз, светобоязнь, слезотечение, боль в глазу, снижение или затуманивание зрения, изменение цвета глаза, изменение формы и величины зрачков. К способам диагностики увеитов относятся инструментальные методы, иммунодиагностика, иммуногенетическое исследование [5].

Симптоматическое лечение состоит из локальной нестероидной противовоспалительной терапии. Патогенетическая терапия включает назначение глюкокортикоидов: местная терапия проводится дексаметазоном, бетаметазоном, также назначают инстилляции глюкокортикоидов, мазевые формы для закладывания на ночь, инъекции глюкокортикоидов (субконъюнктивальные при передних и парабульбарные — при задних увеитах и пануевитах). Пероральный прием преднизолона, метилпреднизолона в настоящее время не рекомендуется. В иммуносупрессивной терапии предпочтительно использование таких препаратов, как метотрексат в дозе 10–15 мг на м² стандартной поверхности тела в нед, циклоспорин А в дозе 4–5 мг/кг массы тела в сут, сульфасалазин в дозе 30–40 мг/кг массы тела в сут [1, 3, 4].

С 1999 г. было начато применение генно-инженерной биологической терапии в лечении ЮИА, в т.ч. и ревматоидного увеита. При увеите, ассоциированном с ЮИА, используют инфликсимаб, адалимумаб, в последнее время — также абатацепт. Однако инфликсимаб не разрешен для использования в педиатрической практике для лечения ЮИА, а опыт использования абатацепта еще не достаточен. При использовании адалимумаба показана высокая эффективность, снижение клинико-лабораторной активности болезни и достижение стойкой ремиссии [6].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В данной работе мы приводим собственное клиническое наблюдение. Больная О. в возрасте 9 лет поступила в отделение с жалобами на повышенную утомляемость, снижение остроты зрения. Из анамнеза известно, что девочка родилась от 11-й беременности, 3-х срочных самопроизвольных стремительных родов с преждевременным излитием околоплодных вод. Вес при рождении 3220 г, рост 51 см, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. На 5-е сут ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных с острой двусторонней пневмонией, находилась на искусственной вентиляции легких, в это же время был диагностирован пиелонефрит. Девочка получала антибактериальные препараты. Находилась на искусственном вскармливании с 4 мес. Раннее физическое и психомоторное раз-

витие ребенка соответствовало возрасту. На первом году жизни перенесла редкие эпизоды острых респираторных инфекций, на втором — острые респираторные инфекции с частотой 5–6 раз в год. Детскими инфекциями не болела. Реакция Манту от июня 2008 г. отрицательная. Диаскинтест от ноября 2011 г. отрицательный. Наследственный анамнез не отягощен. Пищевой и лекарственной аллергии нет. Травм и оперативных вмешательств не было.

Анамнез заболевания. Девочка больна с возраста 9 мес: когда начинала учиться стоять — цадила левую ногу. В 11 мес появилась припухлость 2-го пальца левой кисти, к врачу не обращались, не лечилась. В возрасте 1 года присоединилось поражение левого коленного и правого лучезапястного суставов, появились неустойчивая походка, утренняя скованность, субфебрильная лихорадка. Ребенок был госпитализирован в стационар г. Твери с диагнозом «Ювенильный ревматоидный артрит». Состояние при поступлении было расценено как тяжелое за счет выраженных симптомов интоксикации, лихорадки до 38–39°C и других внесуставных проявлений. Суставной синдром проявлялся поражением левого коленного, правого лучезапястного суставов и межфалангового сустава 2-го пальца левой кисти. В клиническом анализе крови: гипохромная анемия (концентрация гемоглобина 98 г/л), лейкоцитоз (число лейкоцитов 18×10^9 /л), СОЭ 42 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка, ревматоидный фактор отрицательный. Получала нестероидные противовоспалительные и антибактериальные препараты. На фоне лечения состояние и самочувствие улучшились, отмечено снижение активности суставного синдрома. Девочка выписана домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями принимать метотрексат из расчета 5 мг/м² (2,5 мг в нед) и нестероидные противовоспалительные средства. Дома препараты не получала. Через 1 мес вновь появилась утренняя скованность, температура повысилась до 38,5°C, суставной синдром распространился. В процесс были вовлечены правый коленный, оба голеностопных и тазобедренных сустава, суставы шейного отдела позвоночника. Ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства. При обследовании выявлены высокие лабораторные показатели активности заболевания. Пациентка проконсультирована офтальмологом, впервые поставлен диагноз «Двусторонний ревматоидный увеит». Получала антибактериальные, нестероидные противовоспалительные препараты, метотрексат из расчета 5 мг/м² стандартной поверхности тела в нед, проводились внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов. В 2005 г. в связи с генерализацией суставного синдрома, подъемами температуры до 38°C вновь была госпитализирована по месту жительства с диагнозом «Ювенильный ревматоидный артрит, суставно-висцеральная форма (вариант Стилла), быстро прогрессирующее течение». Проводили пульс-терапию метилпреднизолоном, внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, доза метотрексата повышена до 10 мг/м² в нед. В 2006–2007 гг. повторно находилась в одной из московских больниц. Состояние

при поступлении расценивалось как тяжелое: у девочки была высокая лихорадка, выражены симптомы интоксикации, аппетит снижен, ребенок был вялый, самостоятельно не передвигался. Суставной синдром проявлялся поражением голеностопных, коленных, локтевых, лучезапястных суставов. В клиническом анализе крови — СОЭ 63 мм/ч. Ребенку проводились пульс-терапия метилпреднизолоном из расчета 15 мг/кг массы тела с постепенным снижением дозы до 5 мг/кг, введение свежезамороженной плазмы, иммуноглобулина человеческого нормального, внутрисуставные инъекции бетаметазона, антибактериальная и симптоматическая терапия, местное лечение увеита, а также продолжала получать метотрексат из расчета 10 мг/м² стандартной поверхности тела (5 мг). Состояние ребенка при выписке расценивалось как удовлетворительное, не лихорадила, самостоятельно ходила, уменьшилась активность суставного синдрома, снизились лабораторные показатели активности. В апреле–мае 2007 г. впервые госпитализирована в Клиническую детскую больницу ММА им. И. М. Сеченова. Поставлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, системный вариант, активность 3-й ст., недостаточность функции 2Б, рентгенологическая ст. 2. Хронический рецидивирующий передний экссудативно-пролиферативный ревматоидный увеит обоих глаз, осложненный ревматоидной катарактой». При обследовании: в клиническом анализе крови — СОЭ 54 мм/ч, тромбоцитоз (число тромбоцитов 1000×10^9 /л), лейкоцитоз (число лейкоцитов $24,5 \times 10^9$ /л), гипохромная анемия (концентрация гемоглобина 88 г/л). Иммунологическое исследование крови: IgG 1940 мг/дл (N до 1200), С-реактивный белок 5,5 мг/дл (N до 0,8), ревматоидный фактор отрицательный. Проводились курсы пульс-терапии метилпреднизолоном и внутривенного введения нормального человеческого иммуноглобулина. В связи с выраженной гуморальной и иммунологической активностью болезни была назначена комбинированная базисная терапия

циклоспорином из расчета 25 мг (3 мг/кг) и метотрексатом в дозе 10 мг/м² стандартной поверхности тела в нед.

Несмотря на активную комбинированную терапию, непрерывно рецидивировал артрит и ревматоидный увеит, в связи с чем было решено приступить к антицитокиновой терапии инфликсимабом с разрешения Этического комитета и согласия родителей. 16 июня 2008 г. была проведена первая инфузия инфликсимаба в дозе 100 мг (7 мг/кг). Циклоспорин был отменен. До мая 2009 г. девочка получала препарат с выраженной положительной динамикой (табл.). Ребенку также проводились внутривенные инфузии нормального человеческого иммуноглобулина, пульс-терапия метилпреднизолоном, внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, инфузии инфликсимаба. На фоне лечения состояние ребенка улучшилось, уменьшилась активность суставного синдрома, увеличился объем движений в суставах, достигнута ремиссия увеита. При обследовании: СОЭ 4–5 мм/ч, лейкоциты 9,9–10,7 тыс., сывороточная концентрация С-реактивного белка нормализовалась, ревматоидный фактор отрицательный. Продолжала получать метотрексат в дозе 10 мг/м² в нед. В июне 2009 г. пациентка должна была поступить в клинику для 8-го введения инфликсимаба, однако на госпитализацию не явилась. Прием метотрексата и диклофенака не прекращали. Учитывая длительный перерыв в лечении инфликсимабом (4 мес), сопровождавшийся значительным ухудшением общего состояния, нарастанием активности суставного синдрома, вновь был назначен циклоспорин в дозе 50 мг/сут. Однако заболевание приобрело непрерывно рецидивирующий характер, сохранялась высокая активность болезни: СОЭ 45 мм/ч, лейкоциты 25×10^9 /л, тромбоциты 900×10^9 /л, сывороточный уровень С-реактивного белка 10,7 мг/мл (N 0,8). Девочка постоянно нуждалась в проведении внутрисуставных введений глюкокортикоидов, повторных интенсивных курсах пульс-терапии метилпреднизолоном. Таким образом, проводимое традиционное противоревматическое лече-

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей больной О. на фоне проводимой терапии

| | 03.2004–10.2005 По месту жительства | 09.2006–02.2007 Стационар, г. Москва | 04.2007–11.2007 ММА им. И.М. Сеченова |
|------------------------------------|--|--|---|
| Суставной синдром | | | |
| Скованность | | | |
| Температура тела | 38–39 | 37,6 | |
| Лабораторные показатели активности | Гемоглобин 98 г/л Лейкоциты 18×10^9 /л СРБ 4+ РФ отр. СОЭ 42 мм/ч | Гемоглобин 92 г/л Лейкоциты $18,6 \times 10^9$ /л Тромбоциты 888×10^9 /л СОЭ 63 мм/ч | Гемоглобин 88 г/л Лейкоциты $24,5 \times 10^9$ /л Тромбоциты 1035×10^9 /л СРБ 5–10 мг/мл РФ отр. СОЭ 54–35 мм/ч |
| Лечение | НПВП МП внутривенно ГК внутривенно МТ 5–10 мг/м ² Антибиотики | НПВП МП 5–15 мг/кг внутривенно ГК в/с МТ 10 мг/м ² СЗП, ВВИГ | МП внутривенно МТ 5 мг/м ² ЦСА 3 мг/кг ВВИГ Антибиотики |

Таблица. Продолжение

| | 06.2008–11.2008 | 02.2009 | 04.2009 | 08-12.2009 |
|------------------------------------|--|---|--|--|
| Суставной синдром | | Герпетическая инфекция | ОРИ | |
| Скованность | | | | |
| Температура тела | 37,7–36,4 | 37,6–36,8 | 38,9–36,7 | 37,3–36,8 |
| Лабораторные показатели активности | Гемоглобин 92–113 г/л Лейкоциты $19-10 \times 10^9$ /л Тромбоциты $532-400 \times 10^9$ /л СРБ 4+ -отр. СОЭ 51–12-5 мм/ч | Гемоглобин 92 г/л Лейкоциты $18,6 \times 10^9$ /л Тромбоциты 888×10^9 /л СОЭ 92 г/л | Лейкоциты $11,2-17,3 \times 10^9$ /л СРБ 12,7 мг/мл РФ отр. СОЭ 25–37 мм/ч | Гемоглобин 96–111 г/л Лейкоциты $10,5-25 \times 10^9$ /л СРБ 15–10 мг/мл СОЭ 45–18 мм/ч |
| Лечение | НПВП МТ 10 мг/м ² ЦсА 3 мг/кг — отмена ГК в/с Инфликсимаб 7 мг/кг (1–5-я инфузии) | ВВИГ МП внутривенно МТ 10 мг/м ² Инфликсимаб 7 мг/кг (6-я инфузия) | МП внутривенно МТ 12 мг/м ² ГК в/с НПВП Инфликсимаб 7 мг/кг (7-я инфузия) | НПВП, МТ 12 мг/м ² ЦсА 3 мг/кг Инфликсимаб — отмена |

| | 05.2010 | 10.2010–05.2012 | 09.2011 | 05.2012 |
|------------------------------------|--|-----------------|---|---|
| Суставной синдром | | | Ограничение движений в тазобедренных суставах Остро-воспалительных изменений нет | Движения во всех суставах в полном объеме Остро-воспалительных изменений нет |
| Скованность | | Отсутствует | | |
| Температура тела | Не повышена | | | |
| Увеит | Обострение | Ремиссия | Ремиссия | Ремиссия |
| Лабораторные показатели активности | Гемоглобин 94 г/л Лейкоциты 25×10^9 /л Тромбоциты 900×10^9 /л СРБ 10,7 мг/мл СОЭ 45 мм/ч | Не повышены | Не повышены | Не повышены |
| Лечение | НПВП МТ 12–10 мг/м ² ЦсА 3 мг/кг, Адалимумаб 40 мг/2 нед | ЦсА отменен | МТ 10 мг/м ² — отмена Адалимумаб 40 мг/2 нед | Адалимумаб 40 мг/2 нед |

Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ГК — глюкокортикоиды; МП — метилпреднизолон; МТ — метотрексат; ЦсА — циклоспорин А; СЗП — свежзамороженная плазма; ВВИГ — нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения; СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; РФ — ревматоидный фактор; ОРИ — острая респираторная инфекция; в/с — внутрисуставно.

ние не давало выраженного терапевтического эффекта, достигнуть ремиссии не удавалось.

С мая 2010 г. начато лечение генно-инженерным биологическим препаратом адалимумабом (моноклональными антителами к ФНО α, полностью идентичными человеческим), на фоне которого снизилась активность суставного синдрома и увеита. В апреле 2011 г. в НИИ им. Гельмгольца была проведена факоаспирация осложненной катаракты, реконструкция передней камеры, имплантация интраокулярной линзы, на 4-е сут — бомбаж радужки, правосторонняя ИАГ-лазерная иридотомия. В мае 2011 г. была выполнена реконструкция передней камеры правого глаза, удаление зрачковой мембраны, аргон-ИАГ-лазерная иридокорреопластика. В этот период в голеностопных, колен-

ных, локтевых суставах преобладали пролиферативные изменения, отмечалось также ограничение разведения в тазобедренных суставах. Снизились лабораторные показатели активности болезни. Ревматоидный увеит находился в стадии стойкой ремиссии.

В мае 2012 г. девочка была госпитализирована в УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Состояние при поступлении расценивалось как удовлетворительное. Внесуставных проявлений болезни не отмечалось, походка не изменена, сохранялось неполное разведение в тазобедренных суставах, ограничение движений в лучезапястных суставах. При обследовании: в клиническом анализе крови СОЭ 13 мм/ч; биохимические показатели в пределах нормы; в иммунологическом анализе кро-

ви — антитела к нативной ДНК 19,65 МЕ/мл (N 0–20), IgA 35 мг/дл (N 50–300), IgM 155 мг/дл (N 40–200), IgG 1700 мг/дл (N 600–2000), комплемент 29,4 гем. ед. (N 20–40), антинуклеарные антитела отсутствуют.

По данным обследования у офтальмолога: OU — ревматоидный увеит в стадии ремиссии, OS — осложненная катаракта, OD — артификация.

В настоящее время продолжается терапия адалимумабом в дозе 40 мг, подкожно, 1 раз в 2 нед. Метотрексат и нестероидные противовоспалительные препараты отменены.

С момента назначения адалимумаба в течение 2 лет состояние девочки стабильно удовлетворительное.

Рецидивов суставного синдрома не зарегистрировано, отмечается стойкая ремиссия увеита, которая позволила выполнить ряд реконструктивных операций на глазах. Местную терапию, тем не менее, офтальмологи рекомендуют продолжать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует эффективность биологической терапии адалимумабом у девочки с рефрактерным течением ЮИА, увеита. Особенностью данного случая является наличие двустороннего увеита и генерализованный характер поражения суставов с высокой иммунологической активностью.

REFERENCES

1. Katargina L.A., Arkhipova L.T. *Uveity: patogeneticheskaya immunosuppressivnaya terapiya* [Uveitis: Pathogenetic Immunosuppressive Therapy]. Tver', 2004.
2. Katargina L.A., Khvatova A.V. *Endogennye uveity u detei i podrostkov* [Endogenous Uveitis in Children and Adolescent]. Moscow, Meditsina, 2000.
3. Alekseeva E. I., Litvitskii P.F. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit. Etiologiya. Patogenez. Klinika. Algoritmy diagnostiki i lecheniya. Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov. Pod obshchei red. akad. RAMN, prof. A.A. Baranova* [Juvenile Rheumatoid Arthritis. Etiology. Pathogenesis. Clinical Picture. Diagnostic Procedure and Treatment. Guide for doctors, teachers and research scientists. Edited by academician, member of RAMS, professor A.A. Baranov]. Moscow, VEDI, 2007. 368 p.
4. Zholobova E. S., Shakhbazyan I. E., Ulybina O.V. etc. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit. Rukovodstvo po detskoj revmatologii. Pod red. N.A. Geppe, N.S. Podchernyaevoi, G.A. Lyskinoi* [Juvenile Rheumatoid Arthritis. Guideline on Pediatric Rheumatology. Edited by N.A. Geppe, N.S. Podchernyaeva, G.A. Lyskina]. Moscow, GEOTAR-Media, 2011. pp. 162–245.
5. Ermakova N.A. *Klinicheskaya oftal'mologiya — Clinical ophthalmology*. 2003; 3 (4).
6. Alekseeva E. I., Mitenko E.V., Valieva S. I., Bzarova T.M., Denisova R.V., Isaeva K. B., Sleptsova T.V., Chomakhidze A. M. *Voprosi sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2012; 11 (1): 90.