

В.А. Кельцев, Л.И. Гребёнкина, Е.Д. Моисеева

Самарский государственный медицинский университет, Российская Федерация

Сравнительная оценка эффективности и безопасности лечения адалимумабом в комбинации с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у детей с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом в сочетании с увеитом

Контактная информация:

Кельцев Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры ИПО педиатрии СамГМУ

Адрес: 443001, Самара, ул. Садовая, д. 208, **тел.:** +7 (846) 373-70-95, **e-mail:** keltsev@mail.ru

Статья поступила: 07.11.2014 г., **принята к печати:** 26.12.2014 г.

60

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частое ревматическое заболевание у детей, характеризующееся поражением суставов, а также органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности. В статье представлены результаты оценки эффективности и безопасности адалимумаба в комбинации с метотрексатом ($n = 24$) и монотерапии метотрексатом ($n = 17$) у больных с полиартикулярным вариантом ЮИА с увеитом, рефрактерным к базисной иммуносупрессивной терапии. Показано, что комбинированная терапия в более короткие сроки индуцировала ремиссию артрита у детей с ЮИА. Через 1 год ремиссия артрита и нормализация лабораторных показателей зарегистрированы у 42% больных, получавших адалимумаб с метотрексатом и у 18% детей — метотрексат, ремиссия увеита — в 26/48 (54%) и в 2/28 (7%) глазах с признаками поражения, соответственно. Адалимумаб в комбинации с метотрексатом хорошо переносился больными, серьезные нежелательные явления не зарегистрированы. Таким образом, назначение адалимумаба в комбинации с метотрексатом у детей с ЮИА и увеитом, рефрактерным к базисной иммуносупрессивной терапии, позволяет добиться быстрой ремиссии болезни с сохранением эффекта у значительного числа больных в течение последующего наблюдения.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, увеит, лечение, адалимумаб, метотрексат.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (6): 60–66)

V.A. Kel'tsev, L.I. Grebyonkina, Ye.D. Moiseeva

Samara State Medical University, Russian Federation

Comparative Evaluation of the Efficacy and Safety of Treatment using Adalimumab in Combination with Methotrexate and Methotrexate Monotherapy in Children with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis in Combination with Uveitis

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common rheumatic disease in children and it is characterized by a primary lesion of the joints, organs and tissues with the formation of multiple organ failure of varying severity. The article describes the results of studying the efficacy and safety of adalimumab in combination with methotrexate ($n = 26$) and methotrexate monotherapy ($n = 17$) when treating the patients with polyarticular JIA and uveitis refractory to the basic immunosuppressive therapy. It was shown that the combination therapy induced the remission of arthritis in children with JIA in a shorter period of time. After 1 year, the disease remission was recorded in 42% of children in the treatment group and in 18% of children in the comparison group, the uveitis remission — in 26 (54%) of 48 eyes and 2 (7%) of 28 eyes with signs of lesions, respectively. It should be noted that adalimumab in combination with methotrexate was well tolerated and no serious adverse effects were recorded. Thus, the introduction of adalimumab in the treatment regimen of children with JIA and uveitis refractory to the basic immunosuppressive therapy allowed for the rapid disease remission while preserving the effect in a significant number of patients during the following year.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, uveitis, treatment, adalimumab, methotrexate.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (6): 60–66)

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частое ревматическое заболевание у детей, характеризующееся поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [1–3]. В основе возникновения и прогрессирующего течения ЮИА лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые проявляются определенной клинической картиной, приводят к снижению качества жизни и нередко — к тяжелой инвалидизации пациентов [2, 4].

Достижение контроля над заболеванием возможно только при проведении патогенетического лечения, направленного на различные механизмы его развития [5–7]. Патогенетическая иммуносупрессивная терапия существенно улучшила клиническое состояние и качество жизни многих больных ЮИА [8–10]. Однако у некоторых пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью базисных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной [11–13]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии, основанных на современных медицинских технологиях и расшифровке фундаментальных механизмов развития болезни.

Изучение лабораторных маркеров иммунновоспалительного процесса, таких как цитокины и их растворимые рецепторы, позволило определить ключевую роль в иммунопатогенезе хронических заболеваний человека фактора некроза опухоли (ФНО) α [14]. Хорошо известно, что цитокин способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной массы [6, 7]. Полагают, что это ключевой медиатор воспаления при увеитах [8]. Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО α указывают на то, что этот цитокин является важнейшей мишенью для биологической терапии [7, 15–17]. Были разработаны генно-инженерные лекарственные средства — антагонисты ФНО α , его растворимой формы (т.е. свободно циркулирующих в биологических жидкостях молекул), а также фиксированных на клеточных мембранах трансмембранных молекул цитокина. В настоящее время для пациентов доступны инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт; совсем недавно были зарегистрированы голимумаб и цертолизумаб пэгол. За исключением этанерцепта все эти препараты представляют собой моноклональные антитела к ФНО α . Адалимумаб занимает среди них особое положение [10].

Адалимумаб — это генно-инженерное моноклональное антитело к ФНО α , состоящее из человеческого белка. Препарат может применяться как в комбинации с метотрексатом, так и в качестве монотерапии. Для адалимумаба характерна стабильность эффекта при многолетнем применении [11]. Препарат зарегистрирован в США и странах Европы для лечения ревматоидного и псориатического артрита у взрослых, а также для лечения ювенильного идиопатического артрита. В мире накоплен существенный положительный опыт применения препарата при лечении воспалительных ревматических

заболеваний, включая результаты рандомизированных клинических исследований [12, 13]. Первый опыт применения адалимумаба при ювенильном артрите был представлен в 2004 г. J.L. Daniel и соавт. [14–16]. В дальнейшем были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого 48-недельного исследования, в котором оценивали эффективность и безопасность лечения адалимумабом. В ходе исследования отмечен положительный ответ на терапию согласно педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) [17–19]. В ряде исследований показана высокая эффективность адалимумаба у детей с ювенильным артритом и увеитом, рефрактерными к базисной противоревматической терапии [20–22].

Далее представлены результаты исследования, целью которого было изучение эффективности и безопасности адалимумаба в комбинации с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА, ассоциированным с увеитом [23, 24].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное открытое исследование включали детей с полиартикулярным серонегативным вариантом ЮИА и увеитом. Для постановки и верификации диагноза использовали классификационные критерии заболевания ILAR (Дурбан, 1997; Эдмонтон, 2001). Группы сравнения составили 30 условно здоровых детей, проживающих в данном регионе.

Показаниями для назначения адалимумаба являлись неэффективность лечения метотрексатом в дозе 15–25 мг/м² в нед внутримышечно в течение 3 мес и более, а также других иммунодепрессантов; прогрессирование суставного синдрома; высокие лабораторные показатели активности болезни; нарастание функциональной недостаточности суставов; необходимость эффективного терапевтического воздействия для предотвращения инвалидизации пациентов.

В исследование не включали пациентов, получавших глюкокортикоиды; детей с высоким сувороточным уровнем мочевины, креатинина, билирубина и повышенной активностью трансаминаз, а также при наличии клинически значимых очагов острой и хронической инфекции. При обнаружении инфекции предварительно проводили соответствующее антибактериальное лечение.

Всем больным перед назначением адалимумаба назначали обследование на наличие туберкулеза, включавшее туберкулиновый тест (реакция Манту) и рентгенологическое исследование органов грудной клетки. В случае исключения туберкулезной инфекции и разрешения фтизиатра больному начинали лечение адалимумабом.

Целевые точки исследования

Основным критерием эффективности лечения считали достижение как минимум 50% улучшения по АКР_{педи}. Под 50% улучшением понимали как минимум 50% улучшение по сравнению с исходным значением не менее 3 из 6 выше представленных показателей при возмож-

ном наличии ухудшения на 30% не более чем 1 из 6 показателей. Оценивали также 70% улучшение по указанным критериям. Эффект расценивали как отличный в случае достижения 70% улучшения, как хороший — 50% и как удовлетворительный — 30% улучшения.

Критериями ремиссии являлись отсутствие суставов с признаками активного воспаления, лихорадки, генерализованной лимфаденопатии, активного увеита, нормальные значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ), отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ). Отсутствие активности (неактивная фаза) болезни констатировали, если пациент удовлетворял всем перечисленным критериям. Клиническую ремиссию устанавливали в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 последовательных месяцев. Безопасность терапии адалимумабом оценивали путем учета нежелательных явлений, регулярного контроля гематологических и биохимических показателей. Отмена адалимумаба являлась критерием исключения из исследования.

Продолжительность исследования составила 12 мес. Контроль клинического и биохимического анализа крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые 2 нед, офтальмологическое обследование выполняли 1 раз в 3 мес, рентгенологическое исследование органов грудной клетки — 1 раз в 6 мес. Эффект терапии адалимумабом оценивали через 1, 6, 14, 30 и 46 нед лечения.

Оценка клинической эффективности лечения

Индивидуальную эффективность лечения оценивали по критериям АКР_{педи} (снижение на 30, 50 и 70% значений показателя состояния здоровья по оценке пациента и/или родителя по ВАШ, показателя активности болезни по оценке врача по ВАШ, индекса качества жизни по вопроснику SNAQ, числа суставов с активным артритом, числа суставов с нарушением функции и СОЭ).

Функциональную активность пациентов с ювенильным ревматоидным артритом оценивали по функциональному классу (ФК) в соответствии с критериями Штейнброккера.

Оценка состояния клеточного иммунитета

Идентификацию лимфоцитов и их субпопуляций проводили с помощью иммунофлуоресцентного анализа с использованием моноклональных антител к их поверхностным антигенам. Для выделения фенотипа использовали моноклональные антитела к CD-антигенам лимфоцитов человека и меченные FITC Fab-фрагменты антимышных иммуноглобулинов (НПФ «МедБиоСпектр», Россия). Определяли Т-хелперы/индукторы (CD4+), Т-цитотоксические/супрессорные клетки (CD8+), натуральные киллеры (CD16+), зрелые В лимфоциты (CD19+) и лимфоциты, экспрессирующие специализированный рецептор сигналов к индукции апоптоза — Fas-антиген (CD95+). Учет результатов проводили с помощью люминесцентного микроскопа, определяя процент светящихся клеток из 200 подсчитанных.

Оценка состояния гуморального иммунитета

Количественное определение основных классов иммуноглобулинов (А, G, М) в сыворотке крови выполнено методом простой радиальной иммунодиффузии в агаровом теле по Манчини в модификации Фехея с использованием моноспецифических антисывороток против иммуноглобулинов человека. Концентрацию цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 4, 6, 8, 10 и фактора некроза опухоли (ФНО) α в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-наборов для *in vitro* диагностики (ТОО «Протеиновый контур», Россия) по инструкции производителя; результаты выражали в пг/мл.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Значимость различий количественных показателей между двумя независимыми группами оценивали по критерию Манна–Уитни, между двумя зависимыми группами — по критерию Вилкоксона. Для определения зависимости между изучаемыми признаками использовали корреляционный анализ с применением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Протокол исследования утвержден на заседании Локального этического комитета Самарского областного клинического кардиологического диспансера. Перед проведением исследования было получено информированное согласие со стороны родителей или законного представителя ребенка

Характеристика участников исследования

В исследование включен 41 пациент с полиартикулярным вариантом ЮИА и увеитом в возрасте от 4 до 17 лет. Больные были разделены на 2 группы: основную ($n = 24$) и группу сравнения ($n = 17$). Пациенты основной группы лечились адалимумабом и метотрексатом, группы сравнения — метотрексатом. Общая характеристика детей, включенных в исследование, представлена в табл. 1. До назначения адалимумаба больные получали метотрексат в дозе 15–25 мг/м² в нед внутримышечно в течение 3 мес и более, без эффекта. Детям с площадью поверхности тела $> 0,5$ м² адалимумаб назначали в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед; пациентам с площадью поверхности тела $< 0,5$ м² — в дозе 20 мг 1 раз в 2 нед. Доза метотрексата оставалась стабильной по меньшей мере в течение 4 нед. Контрольную группу составили 30 здоровых детей.

Основные результаты исследования

Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о том, что адалимумаб оказывал быстрое положительное влияние на активность суставного синдрома, самочувствие и активность болезни (оценка по ВАШ), функциональную способность (оценка по вопроснику SNAQ). У всех больных ЮИА выраженный противовоспалительный эффект наблюдали уже после первой инъекции адалимумаба (табл. 2). В частно-

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Группа сравнения, МТ (n = 17)	Основная группа, МТ + адалимумаб (n = 24)
Возраст, годы	4–17	4–17
Мальчики/девочки	8/9	7/17
Длительность заболевания, годы	3,9 (3,7; 5,6)	4,8 (3,8; 5,6)
Число пораженных глаз	28	48

Примечание. Группа сравнения — монотерапия метотрексатом. Основная группа — адалимумаб с метотрексатом.

Таблица 2. Динамика показателей активности заболевания у больных ювенильным идиопатическим артритом на фоне терапии

Группы	Период исследования					
	До лечения	1 нед	6 нед	14 нед	30 нед	46 нед
Число суставов с активным артритом, абс.						
Группа сравнения	5 (4; 9)	4 (3; 8)	3 (3; 7)	3 (3; 7)	2 (2; 6)	2 (2; 6)
Основная группа	6 (5; 11)	1 (0; 2)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**
Число суставов с нарушением функции, абс.						
Группа сравнения	6 (5; 11)	6 (5; 11)	5 (5; 10)	4 (4; 9)	3 (3; 9)	3 (3; 8)
Основная группа	7 (6; 11)	1 (0; 4)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**
Самочувствие (оценка пациента или его родителя по ВАШ), мм						
Группа сравнения	70 (62; 90)	65 (54; 80) *	60 (50; 76) *	60 (51; 72) *	57 (54; 71)*	55 (52; 70)*
Основная группа	65 (54; 75)	43 (22; 68) **	24 (11; 49) **	15 (0; 34)**	0 (0; 23)**	0 (0; 22)**
Активность болезни (оценка врачом по ВАШ), мм						
Группа сравнения	76 (56; 68)	71 (54; 68)	68 (51; 60)	60 (47; 54) *	59 (46; 55) *	58 (44; 56)*
Основная группа	75 (60; 87)	37(22; 54) *	11 (1; 23) **	11 (0; 23) **	0 (0; 12) **	0 (0; 4) *

Примечание. Группа сравнения — монотерапия метотрексатом (n = 17). Основная группа — адалимумаб с метотрексатом (n = 24).

* — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ — по сравнению со значениями показателя до лечения.

сти, число суставов с активным артритом сократилось на 36%, после третьей инъекции препарата активный суставной синдром сохранялся у 32%, через 30 нед — у 11% детей с ЮИА.

До начала исследования функциональная недостаточность и число суставов с нарушением функции в сравниваемых группах пациентов не отличались. На фоне лечения улучшение функции суставов у больных, получавших комбинацию адалимумаба с метотрексатом, происходило значительно быстрее, чем у пациентов, лечившихся метотрексатом (см. табл. 2). Число суставов с нарушением функции в группе детей, получавших адалимумаб, уменьшилось уже через 6 нед лечения и стало значимо меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$; см. табл. 2). Через 46 нед ограничение движений в суставах определялось у 24% и у 50% больных обеих групп, соответственно.

Улучшение функциональной способности пораженных суставов положительно сказывалось на состоянии здоровья (оценка по вопроснику СНАQ). У пациентов, которым проводилась комбинированная терапия адалимумабом с метотрексатом, наблюдалась более быстрая положительная динамика значений показателей состояния здоровья по вопроснику СНАQ, чем у пациентов, получавших мето-

трексат (см. табл. 2). После шестого введения адалимумаба (3 мес наблюдения) медиана индекса СНАQ у всех детей, лечившихся адалимумабом с метотрексатом, снизилась до 0, у пациентов группы сравнения — до 0,6 баллов ($p < 0,05$).

В течение всего периода наблюдения активность болезни у пациентов, получавших адалимумаб с метотрексатом, была достоверно ниже, а оценка самочувствия — лучше, чем у больных, лечившихся метотрексатом. У пациентов, лечившихся метотрексатом, статистически значимой динамики показателей субъективной оценки самочувствия ребенком или его родителями и активности болезни врачом по ВАШ не зарегистрировано.

Динамика лабораторных показателей

Анализ иммунологических показателей у больных ЮИА до начала лечения показал увеличение числа Т лимфоцитов-хелперов CD4+, а также CD16+ и CD95+ клеток, концентрации IgG и IgM (табл. 3). Содержание ИЛ 1 β , 4, 6, 8 и 10, ФНО α также значительно превышало значения показателей у здоровых детей. Через 6 мес лечения у больных, лечившихся метотрексатом, иммунологические показатели, как клеточные, так и гуморальные, были

Таблица 3. Показатели иммунного и цитокинового статуса у здоровых детей и детей с ювенильным идиопатическим артритом через 6 и 12 мес терапии

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	До лечения (n = 41)	Группа сравнения (n = 17)		Основная группа (n = 24)	
			Через 6 мес	Через 12 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
CD4+, %	35,1 ± 1,1	49,4 ± 1,2*	40,4 ± 1,3**	39,6 ± 1,2**	36,1 ± 1,4***	35,6 ± 1,5***
CD8+, %	22,5 ± 0,5	23,6 ± 0,4	22,9 ± 2,1	23,4 ± 2,4	22,6 ± 0,4	22,7 ± 0,3
CD4+/CD8+	1,7 ± 0,5	2,3 ± 0,6	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,4	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,4
CD16+, %	14 ± 0,2	14,6 ± 1,1*	13,5 ± 0,5	13,9 ± 0,4	12,1 ± 0,3***	11,7 ± 0,4***
CD95+, %	27,5 ± 1,5	49,6 ± 1,6*	37,6 ± 1,5**	36,1 ± 1,6**	31,3 ± 1,9***	30,6 ± 2,1***
IgG, г/л	9,8 ± 1,2	13,5 ± 0,2*	12,5 ± 0,8	12,4 ± 0,9	10,1 ± 1,1***	10,0 ± 1,2**
IgM, г/л	0,94 ± 0,7	2,4 ± 0,5*	1,8 ± 0,7	1,4 ± 0,6	1,2 ± 1,2***	0,9 ± 0,7***
ИЛ 1β, пг/мл	46,8 ± 3,7	106,5 ± 3,6*	85,5 ± 2,3**	71,6 ± 2,6**	59,4 ± 3,1**	58,6 ± 5,2***
ИЛ 4, пг/мл	45,5 ± 3,1	52,3 ± 1,5*	47,8 ± 1,8**	48,9 ± 1,9**	45,3 ± 2,1***	44,4 ± 2,2***
ИЛ 6, пг/мл	7,5 ± 1,1	12,3 ± 1,3*	11,6 ± 1,2	11,3 ± 1,3	14,3 ± 1,4***	14,6 ± 1,6***
ИЛ 8, пг/мл	19,8 ± 1,2	42,1 ± 2,8*	35,4 ± 1,3**	27,6 ± 1,4**	19,9 ± 1,6***	19,7 ± 2,1***
ИЛ 10, пг/мл	9,8 ± 1,2	26,6 ± 2,8*	20,4 ± 1,5**	16,6 ± 1,6**	12,1 ± 1,5***	11,6 ± 2,2***
ФНО α, пг/мл	43,2 ± 1,1	99,6 ± 2,8*	78,4 ± 2,1**	73,1 ± 2,6**	27,1 ± 1,4***	26,9 ± 1,8***

Примечание. Группа сравнения — монотерапия метотрексатом. Основная группа — адалимумаб с метотрексатом.

* — $p < 0,05$ по сравнению с нормой; ** — $p < 0,05$ по сравнению со значением показателя до лечения;

*** — $p < 0,05$ по сравнению со значениями показателя у больных, получавших только метотрексат.

достоверно ниже, чем до начала лечения, но значительно выше, чем у здоровых детей. Через 1 год положительной динамики значений изученных иммунологических параметров не зафиксировано (см. табл. 3).

У больных, получавших комбинацию адалимумаба с метотрексатом, через 6 мес нормализовалась сывороточная концентрация СРБ. Уровни ФНО α, ИЛ 1β, 6 и 10 через 6 и 12 мес терапии были почти в 2 раза ниже, чем у детей, лечившихся метотрексатом. Несмотря на положительную динамику, уровень цитокинов в сыворотке крови пациентов, получавших адалимумаб с метотрексатом, был выше значений аналогичного показателя у здоровых детей (см. табл. 3).

Эффективность лечения по критериям АКР_{педи}

Оценка эффективности лечения адалимумабом в комбинации с метотрексатом по критериям АКР_{педи} у детей с полиартикулярным ЮИА представлена на рис. 1. Через 6 мес лечения удовлетворительный, хороший и отличный эффект был зарегистрирован у 91, 66 и 33% больных, соответственно; через 1 год — у 100, 75 и 42% пациентов, соответственно. У пациентов, получавших метотрексат, уровень ответа по критериям АКР_{педи} был значительно ниже: удовлетворительный, хороший и отличный эффект через 6 мес был достигнут у 72, 17 и 11% больных; через 1 год — у 58, 26 и 16% пациентов, соответственно (рис. 2).

Рис. 1. Эффективность адалимумаба в комбинации с метотрексатом у детей с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом по критериям улучшения Американского Колледжа ревматологов (АКР_{педи})

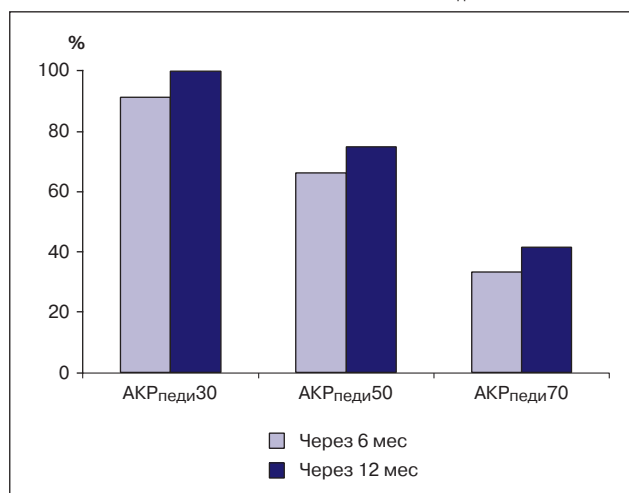
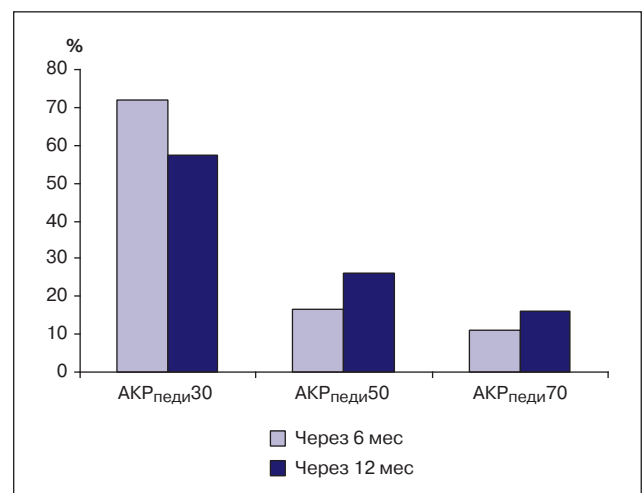


Рис. 2. Эффективность метотрексата у детей с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом по критериям улучшения Американского Колледжа ревматологов (АКР_{педи})



Эффективность лечения увеита

У всех детей, включенных в исследование, был диагностирован увеит, характеризовавшийся подострым течением. Число пораженных глаз составило 76 (41 и 22 в основной группе и группе сравнения). Через 6 нед терапии адалимумабом в комбинации с метотрексатом воспалительные изменения в переднем, среднем и заднем отделах глаза уменьшились (табл. 4). К 14-й нед наблюдения ремиссия увеита зарегистрирована в 4/41 гла-

зах, через 30 нед — в 16/41, через 46 нед — в 26/41. На фоне монотерапии метотрексатом ремиссия увеита была достигнута только в 2/22 глазах (см. табл. 4). Необходимо отметить, что в течение всего срока наблюдения за больными, получавшими адалимумаб, ни одному ребенку не осуществляли парабульбарные введения бетаметазона. Больным, лечившимся метотрексатом, систематически проводили парабульбарные инъекции глюкокортикоидов.

Таблица 4. Динамика показателей активности увеита на фоне лечения адалимумабом с метотрексатом и монотерапии метотрексатом (по критериям M.J. Hogan)

Группа	Число пораженных глаз				
	До лечения	6 нед	14 нед	30 нед	46 нед
Изменения на роговице					
Группа сравнения	22	22	22	21	21
Основная группа	41	40	37	35	34
Отечность радужной оболочки					
Группа сравнения	24	19	13	8	8
Основная группа	45	24	12	9	6
Иридохрусталиковые синехии					
Группа сравнения	18	17	16	16	15
Основная группа	32	29	24	18	12
Помутнения в стекловидном теле					
Группа сравнения	8	7	6	6	6
Основная группа	15	14	14	12	11
Изменения на глазном дне					
Группа сравнения	10	9	8	8	7
Основная группа	13	11	9	8	5
Ремиссия увеита					
Группа сравнения	-	-	-	2	2
Основная группа	-	-	4	16	26

Примечание. Группа сравнения — монотерапия метотрексатом ($n = 17$). Основная группа — адалимумаб с метотрексатом ($n = 24$).

Таблица 5. Нежелательные явления у пациентов с полиартикулярным ЮИА на фоне терапии адалимумабом с метотрексатом и монотерапии метотрексатом

Нежелательные явления	Группа сравнения ($n = 17$)	Основная группа ($n = 24$)
Гастралгии	11	-
Диспепсические расстройства	16	1
Эритематозные высыпания	3	-
Лейкопения, агранулоцитоз	2	-
Микрогематурия	1	-
Головная боль	3	-
Головокружения	4	-
Алопеция	6	-
Повышение активности трансаминаз	15	3
Всего	61	4

Примечание. Группа сравнения — монотерапия метотрексатом ($n = 17$). Основная группа — адалимумаб с метотрексатом ($n = 24$).

Безопасность лечения адалимумабом с метотрексатом и метотрексатом детей с ювенильным идиопатическим артритом

Все нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе наблюдения за больными, представлены в табл. 5. Анализ переносимости терапии показал, что число нежелательных явлений на фоне монотерапии метотрексатом было значительно больше (61 случай), чем при применении адалимумаба в комбинации с метотрексатом (3 случая).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что адалимумаб в сочетании с метотрексатом оказывает значимо более выраженный противовоспалительный эффект у детей с полиартикулярным вариантом ЮИА и увеитом. У большинства

пациентов, получавших комбинацию адалимумаба с метотрексатом, улучшение клинических, лабораторных и иммунологических показателей активности болезни отмечалось уже через 1 нед наблюдения. У детей, получавших метотрексат, положительная динамика была зарегистрирована только через 30 нед лечения. Через 1 год терапия адалимумабом с метотрексатом индуцировала развитие стойкой клинико-лабораторной ремиссии у 42% больных, лечение метотрексатом — у 16% пациентов. Комбинация адалимумаба и метотрексата также была высокоэффективной при увеите. Значимое снижение активности увеита наблюдали уже через 6 нед лечения. Наряду с высокой терапевтической эффективностью адалимумаб в комбинации с метотрексатом хорошо переносился больными с полиартикулярным ЮИА в сочетании с увеитом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Textbook of paediatric rheumatology. 2nd edn. J. Cassidy, R. Petty (eds.). New York: Churchill Livingstone. 2002. 518 с.
2. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. М.: Веди. 2007. 368 с.
3. Кельцев В. А. Ювенильный идиопатический артрит. Самара: Содружество. 2005. 214 с.
4. Кельцев В. А. Клиническая артрология (руководство для врачей). Самара: Содружество. 2008. 616 с.
5. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005; 294: 1671–1684.
6. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369: 767–778.
7. Schett G. Immune cells and mediators of inflammatory arthritis. *Review. Autoimmunity*. 2008; 41: 224–229.
8. Алексеева Е. И., Шахбазян И. Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Аутоиммунные заболевания. М. 2002. 127 с.
9. Gabalawy H.S., Lipsky R.E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? *Arthritis Res*. 2004; 4 (2): 297–301.
10. Foster H.E., Marshall N., Myers A., Ganser G. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 767–775.
11. Lomater C., Gerloni V., Gattinara M., Vaize D., Woo P. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J. Rheumatol*. 2000; 27: 491–496.
12. Minden K., Niewerth M., Listing J., Lesting G. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 2392–2401.
13. Woo R., Wilkinson N.R., Prieur A.M., Ganser G. Open label phase 2 trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res. Ther*. 2005; 7: 1281–1288.
14. Feldman M., Brennan R., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann. Rev. Immunol*. 1996; 14: 397–440.
15. Насонов Е. Л. Фактор некроза опухоли α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. *Российский медицинский журнал*. 2000; 8: 2–17.
16. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease. *J. Pathol*. 2008; 214: 149–160.
17. Ackermann C., Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease. *Exp. Opin. Ther. Targets*. 2007; 11: 1369–1384.
18. Ruperto N., Lovell D.J., Goodman S., Martini A. 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. 8th Annual European League Against Rheumatism (EULAR 2007). *Barcelona, Spain*. 2007. Abstract THU0195.
19. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P., Becker G.C., Biom M. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology*. 2008; 47 (3): 339–344.
20. Biester S., Deuter C., Michels H., Becker G.C. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Brit. J. Ophthalmol*. 2007; 91 (3): 319–324.
21. Алексеева Е. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М., Лисицин А. О., Карагулян Н. А. Опыт применения адалимумаба у больного юношеским анкилозирующим спондилитом с поражением глаз. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 8 (1): 135–141.
22. Лисицин А. О., Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Валиева С. И., Гомахадзе А. М., Исаева К. Б. Опыт применения адалимумаба у больной юношеским полиартритом с поражением глаз. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 7 (5): 115–120.
23. Wallace C.A., Ruperto N., Giannini E., Martini A. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol*. 2004; 31 (11): 2290–2294.
24. Hogan M.J., Kimura S.J., Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis. Anterior uveitis. *Am. J. Ophthalmol*. 1959; 47 (5): 155–170.