Е.И. Алексеева, Т.В. Слепцова, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Р.В. Денисова, А.О. Лисицин, К.Б. Исаева, Е.В. Митенко, А.М. Чомахидзе, А.А. Григорьева, О.Л. Ломакина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним и поздним ювенильным ревматоидным артритом

Контактная информация:
Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (499) 134-14-94
Статья поступила: 18.05.2010 г., **принята к печати:** 07.06.2010 г.

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности инфликсимаба — моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО) α в терапии 100 пациентов в возрасте от 11 мес до 17 лет с ранним и поздним суставными вариантами ювенильного ревматоидного артрита. Длительность наблюдения составила от 3 мес до 2 лет. Инфликсимаб вводился внутривенно по следующей схеме: инфузии на 0-й, 2-й, 6-й нед и далее — через каждые 8 нед. Доза инфликсимаба у больных ранним ювенильным ревматоидным артритом составила 6,7 (5,5; 9,0) мг/кг, поздним — 6,0 (5,0; 7,0) мг/кг массы тела на одно введение. Через 102 нед лечения анти-ФНО терапия обеспечила развитие клинической ремиссии, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности заболевания, полное восстановление функции в суставах, повышение качества жизни у 97% больных ранним и у 72% — поздним артритом. Препарат был отменен 39 (39%) пациентам, 23 (23%) — вследствие развития вторичной неэффективности, 11 (11%) больным вследствие развития нежелательных явлений.
Ключевые слова: *дети, ранний и поздний ювенильный ревматоидный артрит, лечение, инфликсимаб.*

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) является наиболее частым ревматическим заболеванием у детей и характеризуется преимущественным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [1]. В основе возникновения и, как правило, прогрессирующего течения ЮРА лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые проявляются определенной клинической картиной, снижением качества жизни и нередко тяжелой инвалидизацией пациента [2]. Фактически 50% больных, имеющих крите-

Ye.I. Alekseyeva, T.V. Sleptsova, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, R.V. Denisova, A.O. Lisitsyn, K.B. Isayeva, Ye.V. Mitenko, A.M. Chomakhidze, A.A. Grigor'yeva, O.L. Lomakina

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

Effectiveness and safety of infliximab in patients with early and late juvenile rheumatoid arthritis

The article presents results of a study of effectiveness and safety of infliximab — monoclonal antibodies to the tumor necrotizing factor (TNF) α in treatment of 100 patients11 months — 17 years old with early and late articular types of juvenile rheumatoid arthritis. The duration of treatment was 3 months — 2 years. Infliximap was delivered intravenously by scheme: infusion on 0, 2nd, 6th weeks and then every 8th week. The single dose of infliximab in patients with early rheumatoid arthritis was 6.7 (5.5; 9.0) mg/kg, with late type — 6.0 (5.0; 7.0) mg/kg of bogy weight. 102 weeks of treatment with anti-TNF-agent provided development of clinical remission, decrease and normalization of laboratory tests of disease's activity, total restoration of joint's function, increase of quality of life (on 97% in patients with early type, and 72% 0 in ones with late type). The drug was abolished in 39 (39%) of patients, 23% — due to the development of secondary inefficiency, and 11% — due to the development of unfavorable effects.
Key words: *children, early and late rheumatoid arthritis, treatment, infliximab.*

рии агрессивного течения ЮРА, становятся инвалидами к концу 1-го, а 95% — к концу 2 года болезни. Тяжелая инвалидизация приводит к резкому ограничению возможности передвижения и самообслуживания, физической, психической, социальной дезадаптации детей. Многие дети не посещают образовательные учреждения и вынуждены заниматься на дому, в связи с чем усложняется возможность получения знаний, снижается уровень образования детей, что в последующем затрудняет их социализацию и трудоустройство [3]. Таким образом, хроническое, неуклонно прогрессирующее течение ювенильного артрита приводит к быстрому развитию инвалидизации больных, снижению качества их жизни, существенным затратам на содержание ребенка-инвалида, низкой социальной активности родителей. В последние годы все большее внимание ревматологов уделяется прогнозированию исхода ювенильного артрита еще в дебюте заболевания. Это определяет раннее начало агрессивной иммуносупрессивной терапии [4, 5]. Достижение контроля над заболеванием возможно только благодаря патогенетическому лечению, направленному на различные механизмы его развития [6, 7].

Патогенетическая иммуносупрессивная терапия существенно улучшила клиническое состояние и качество жизни у многих больных ЮРА [8]. Однако у многих пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной [9–13]. 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 новых лабораторных маркеров иммуновоспалительного процесса, таких как цитокины и их растворимые рецепторы, позволило разработать новые подходы к лечению ревматических заболеваний. Особое значение в иммунопатогенезе хронических заболеваний человека принадлежит фактору некроза опухоли (ФНО) α [14]. ФНО α обладает цитотоксическими, иммуномодулирующими и провоспалительными свойствами, подавляющее большинство из которых могут иметь принципиальное значение в развитии клинических проявлений и патогенезе поражений суставов при ЮРА [15]. Этот цитокин способствует развитию хронического воспаления, деструкции хрящевой и костной ткани, потере костной массы [7, 14–15]. Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО α свидетельствуют о том, что он является центральным звеном иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите взрослых и детей, и следовательно, важнейшей мишенью для биологической терапии [16, 17].

Одним из первых специфических ингибиторов ФНО α, разрешенных к применению в клинической практике, является инфликсимаб. Препарат представляет собой химерные антитела, состоящие из вариабельной области мышиных высокоаффинных нейтрализующих моноклональных антител к ФНО α (A2), соединенных с фрагментом IgG человека [15]. Внутривенно введенный инфликсимаб связывает находящийся в циркуляции и мембран-связанный ФНО α и тем самым блокирует его эффекты. Моноклональные антитела также вызывают лизис клеток, продуцирующих ФНО α, за счет клеточной цитотоксичности. Высокая специфичность антител исключает возможность их неспецифических влияний на другие иммунологические механизмы и в минимальной степени затрагивает физиологические механизмы функционирования иммунной системы. Эти свойства позволяют существенно снизить риск «генерализованной иммуносупрессии», которая характерна для других противовоспалительных лекарственных средств, таких как глюкокортикоиды и цитотоксические препараты.

По данным клинических испытаний, у взрослых с ревматоидным артритом и немногочисленных исследований у детей с ювенильным идиопатическим артритом инфликсимаб оказывает быстрый и выраженный терапевтический эффект, а также тормозит прогрессирование анатомической деструкции суставов [18–22]. Терапевтическая эффективность ингибитора ФНО α проявляется уже через 2 нед после начала лечения, препарат быстро уменьшает выраженность симптомов заболевания, тормозит прогрессирование костно-хрящевой деструкции [18–22]. В настоящее время имеются отдельные исследования эффективности инфликсимаба при ЮРА в дозе от 3 до 20 мг/кг массы тела [23–28]. Результаты исследований эффективности инфликсимаба при ЮРА показали, что препарат наиболее эффективен у больных с поли- и пауциартикулярным вариантами болезни [29–31]. Препарат обеспечивает быстрый противовоспалительный эффект, проявляющийся статистически значимым снижением выраженности суставного синдрома, лабораторных показателей активности, уменьшением степени инвалидизации, повышением функциональной способности и качества жизни пациентов [30–32]. Необходимо отметить, что при длительном применении инфликсимаба у пациентов с ЮРА (n = 68) была доказана хорошая переносимость и небольшое число обратимых нежелательных реакций [33].

Представляют интерес результаты исследований эффективности и безопасности инфликсимаба при раннем ревматоидном артрите длительностью до 2-х лет. Так, в рамках многоцентрового исследования BeSt оценивалась эффективность инфликсимаба у взрослых пациентов с ранним ревматоидным артритом. Результаты исследования показали, что терапия инфликсимабом в сочетании с метотрексатом достоверно улучшает функциональную способность, снижает скорость костно-хрящевой деструкции и повышает качество жизни пациентов [34]. В исследовании BeSt сравнивались различные стратегии лечения раннего ревматоидного артрита. Было установлено, что начало лечения раннего активного ревматоидного артрита инфликсимабом в комбинации с метотрексатом является более эффективным, чем монотерапия метотрексатом с последующим назначением инфликсимаба [35].

Лечение инфликсимабом и метотрексатом раннего ревматоидного артрита в течение 12 мес достоверно уменьшало проявления активного синовита, а также число эрозий костной ткани, по данным магнитно-резонансной томографии [36].

Наиболее крупным испытанием инфликсимаба при раннем ревматоидном артрите является двойное слепое плацебоконтролируемое исследование ASPIRE, в которое было включено более 1000 больных. Это исследование подтвердило не только высокий терапевтический эффект препарата, но и контролирующее влияние инфликсимаба на течение раннего ревматоидного артрита, что проявилось достоверным торможением прогрессирования костно-хрящевой деструкции суставов по результатам рентгенологических исследований [37].

Исследования эффективности инфликсимаба у детей с ранним ювенильным ревматоидным артритом не проводились [21].

Учитывая неуклонно прогрессирующее агрессивное течение ювенильного ревматоидного артрита, быстрое

VSP_3_2010.indd 31 06.07.2010 9:46:10

развитие деструкции суставов, раннюю инвалидизацию и значительное снижение качества жизни пациентов, результаты испытаний инфликсимаба у взрослых пациентов с ранним ревматоидным артритом, было проведено настоящее исследование, целью которого явилась сравнительная оценка эффективности и безопасности инфликсимаба у пациентов с ранним и поздним ЮРА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время в исследование включено 100 пациентов с суставными вариантами ЮРА, из них 60 больных с ранним артритом (длительность болезни до 2 лет) и 40 — с поздним ЮРА (длительность болезни более 2 лет). Диагноз ЮРА устанавливался на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов [1].

В исследование включали детей (n = 81) с неэффективностью метотрексата в дозе 15–25 мг/м^2 в неделю внутримышечно в течение 3 мес и более, а также других иммунодепрессантов (лефлуномид, сульфасалазин, циклоспорин), прогрессированием суставного синдрома, высокими лабораторными показателями активности болезни, нарастанием функциональной недостаточности суставов, необходимостью эффективного терапевтического воздействия для предотвращения инвалидизации пациентов. Кроме того, в исследование было включено 19 пациентов (32% больных из всех детей с ранним артритом; возраст детей составлял от 1 года до 5 лет), которым блокатор ФНО α назначался при агрессивном течении заболевания, наличии угрозы быстрой инвалидизации, отсутствии положительной динамики со стороны клинических и лабораторных показателей активности болезни в среднем в течение 2 мес терапии метотрексатом в дозе 15–25 мг/м^2 в неделю внутримышечно. Дополнительными критериями включения в исследование были нормальный сывороточный уровень мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ; отсутствие значимых очагов острой и хронической инфекции. При наличии инфекции проводилось соответствующее лечение.

Всем больным перед назначением инфликсимаба проводилось тщательное обследование на наличие туберкулеза, включающее туберкулиновый тест (реакция Манту) и компьютерную томографию грудной клетки. При положительном и сомнительном результате туберкулинового теста (гиперемия, папула $\geqslant$ 5 мм) ребенок консультировался фтизиатром, проводилась проба с разведениями туберкулина (0,1, 0,01, 0,001 ТЕ). В случае исключения туберкулезной инфекции и разрешения фтизиатра больному начиналось лечение инфликсимабом.

Полное клинико-лабораторное обследование проводилось перед назначением препарата и далее — на 30, 54, 78 и 102 нед лечения. Контроль клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые 2 нед.

Для оценки результатов исследования использовались следующие показатели: число суставов с признаками активного воспаления (с болью и/или скованностью и/или экссудацией), число суставов с ограничением функции, СОЭ и сывороточная концентрация С-реактивного белка (СРБ); общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ), оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ); оценка состояния здоровья с помощью родительской версии специального опросника CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire). Минимальное значение индекса состояния здоровья — «0», максимальное — «3». Индекс CHAQ < 1,5 соответствовал минимальным и умеренным нарушениям, индекс CHAQ > 1,5 — выраженным. Функциональная активность пациентов ЮРА оценивалась по функциональному классу (ФК) в соответствии с критериями Штейнброккера [38]:

- I ФК — функция суставов не нарушена;
- II ФК — нарушение функции суставов без нарушения способности к самообслуживанию;
- III ФК — нарушение функции суставов с ограниченным нарушением способности к самообслуживанию;
- IV ФК — ребенок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи, костылях и других приспособлениях.

Инфликсимаб назначался с разрешения Этического и Формулярного комитетов, Ученого Совета Научного центра здоровья детей РАМН и при наличии информированного согласия родителей пациента и ребенка в возрасте старше 14 лет.

Эффект терапии инфликсимабом оценивался через 14, 30, 54, 78 и 102 нед лечения. Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50%-го улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR pedi). Под 50%-м улучшением понималось как минимум 50% улучшение, по сравнению с исходным значением, не менее 3 из 6 выше представленных показателей при возможном наличии ухудшения на 30% не более чем 1 из 6 показателей. Оценивалось также 70 и 90%-е улучшение по указанным критериям. Эффект оценивался как отличный в случае достижения 70 и 90%-го улучшения, как хороший — 50% и как удовлетворительный при достижении 30%-го улучшения.

Критериями ремиссии являлись отсутствие суставов с признаками активного воспаления, отсутствие лихорадки, генерализованной лимфаденопатии, активного увеита, нормальные значения СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни) констатировалась, если пациент удовлетворял всем перечисленным критериям. Клиническая ремиссия устанавливалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 последовательных месяцев [39].

Безопасность терапии инфликсимабом оценивалась путем учета нежелательных явлений, регулярного контроля гематологических и биохимических показателей. Отмена инфликсимаба являлась критерием исключения из исследования. Абсолютное число пациентов, получивших 1, 3, 4, 6, 9, 12 и 15 инфузий инфликсимаба составило 100, 99, 92, 81, 69, 50 и 47 детей, соответственно.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). Количественные показатели представлены в виде медианы (25; 75-й процентили). Достоверность различий количественных показателей между двумя независимыми группами оценивалась по критерию Манна–Уитни, между двумя зависимыми группами — по Уилкоксону. Для выявления зависимости между изучаемыми признаками применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика детей, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Возраст детей составил от 11 мес до 17 лет — медиана 5,6 (2,9; 10,0) лет. В исследование было включено 52 пациента с полиартикулярным и 48 — с олигоартикулярным вариантом болезни.

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Пациенты с ранним ЮРА (*n* = 60)	Пациенты с поздним ЮРА (*n* = 40)
Мальчики/девочки, абс.	13/47	10/30
Возраст, годы	3,8 (2,5; 5,6)	9,4 (6,4; 12)
Вариант ЮРА, абс.: пауциартрит полиартрит	 33 27	 15 25
Длительность болезни, годы	0,9 (0,5; 1,2)	4,0 (3,0; 6,2)

Предшествующая терапия

До назначения инфликсимаба иммуносупрессантами лечились 67 (67%) больных: 35 (88%) — с поздним артритом и 32 (53%) — с ранним. Из них моно- или комбинированную терапию метотрексатом получали 94 и 83% больных с ранним и поздним артритом, соответственно. Лефлуномидом в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами лечились 2 (5%) детей с поздним артритом. Монотерапию циклоспорином получал 1 ребенок с поздним ЮРА. Преднизолон для перорального приема принимали 6 (10%) детей с ранним артритом в дозе 4,4 (3,8; 7,5) мг/сут и 8 (20%) — с поздним артритом в дозе 5,0 (3,5; 10,0) мг/сут; 5 детей получали только глюкокортикоиды для перорального приема. Двум детям с ранним артритом и одному ребенку с поздним артритом проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, 1/3 всех больных проводились регулярные внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов до госпитализации в отделение.

Фоновая терапия

Инфликсимаб назначался на фоне лечения иммунодепрессантами, дозы которых оставались неизменными минимум в течение 4 нед. Один иммунодепрессант получали 82 пациента, два препарата — 18. Фоновая терапия и дозы иммунодепрессантов представлены в таблицах 2–3. Инфликсимаб вводился внутривенно через инфузомат в условиях ревматологического отделения по следующей схеме: инфузии на 0-й, 2-й, 6-й неделе и далее — через каждые 8 нед. Доза инфликсимаба у больных ранним ЮРА составила 6,7 (5,5; 9,0) мг/кг, поздним — 6,0 (5,0; 7,0) мг/кг массы тела на введение.

Результаты лечения

Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о том, что инфликсимаб оказывает быстрое положительное влияние на показатели активности суставного синдрома, субъективной оценки общего самочувствия и активности болезни по визуальной аналоговой шкале, функциональной способности по опроснику CHAQ.

Анализ динамики показателей активности суставного синдрома показал значительное уменьшение числа суставов с активным артритом у всех детей с ранним ЮРА уже после первой инфузии препарата (рис. 1, 2). Следует отметить, что до начала терапии число суставов с болью и/или экссудацией было больше у пациентов с ранним олигоартикулярным вариантом ЮРА, чем у больных с длительно текущим заболеванием (табл. 4). Однако статистически значимое уменьшение числа суставов с активным артритом у детей с длительностью болезни более 2-х лет

Таблица 2. Характеристика фоновой терапии больных, включенных в исследование

Препараты	Пациенты с ранним ЮРА (*n* = 60), абс. (%)	Пациенты с поздним ЮРА (*n* = 40), абс. (%)
Метотрексат	49 (82)	21 (53)
Метотрексат ГК для орального приема	4 (7)	4 (10)
Лефлуномид	2 (3)	2 (5)
Метотрексат Сульфасалазин	–	1 (3%)
Метотрексат Циклоспорин	2 (3)	5 (13%)
Метотрексат Циклоспорин ГК для орального приема	2 (3)	4 (10)
Метотрексат Лефлуномид	1 (2%)	1 (3)
Циклоспорин Лефлуномид	–	2 (5)

Примечание.
Здесь и в табл. 3: ГК — глюкокортикоиды.

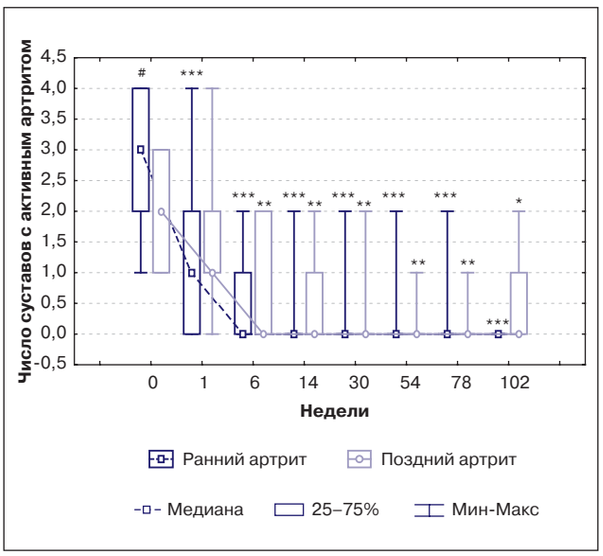
Таблица 3. Дозы препаратов, применяемых в качестве фоновой терапии у больных ЮРА, включенных в исследование

Препараты	Пациенты с ранним ЮРА	Пациенты с поздним ЮРА
Метотрексат, мг/м^2 в нед	12,0 (10,0; 15,0)	15,0 (11,2; 15,0)
Метотрексат, мг/м^2 в нед ГК для орального приема, мг/сут *	10,6 (10,0; 13,0) 4,4 (2,5; 6,3)	12,5 (9,3; 15,0) 14,3 (3,0; 27,5)
Лефлуномид, мг/сут	25 (20; 30)	20
Метотрексат, мг/м^2 в нед Сульфасалазин, мг/кг	–	10 40
Метотрексат, мг/м^2 в нед Циклоспорин, мг/кг	8,2 (6,7; 10,0) 3,9 (3,7; 4,0)	15 (10,0; 15,0) 4,4 (4,2; 4,5)
Метотрексат, мг/м^2 в нед Циклоспорин, мг/кг ГК для орального приема, мг/сут	9,1 (7,5; 10,0) 4,1 (3,9; 4,3) 6,9 (3,8; 10,0)	15 (9,5; 15,0) 4,1 (3,8; 4,4) 4,4 (1,9; 7,5)
Метотрексат, мг/м^2 в нед Лефлуномид, мг/сут	9,8 20	10 10
Циклоспорин, мг/кг Лефлуномид, мг/сут	–	4,0 (3,7; 4,3) 15 (10; 20)

Примечание.
* — доза глюкокортикоидов представлена в пересчете на преднизолон.

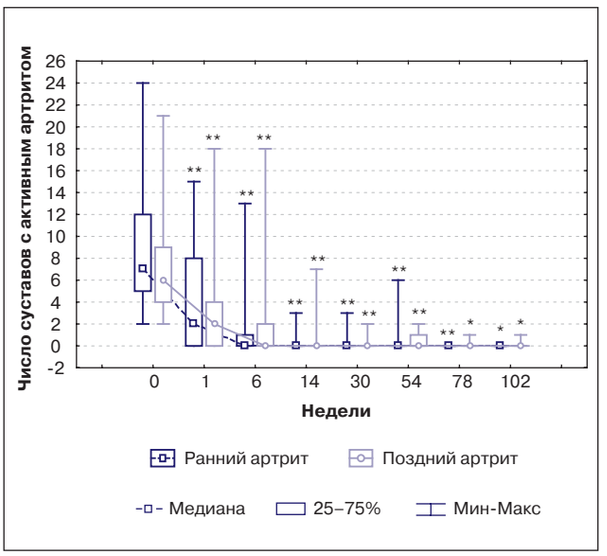
VSP_3_2010.indd 33 06.07.2010 9:46:10

Рис. 1. Динамика числа суставов с активным артритом у больных с ранним и поздним олигоартикулярным ЮРА на фоне лечения инфликсимабом



Примечание.
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением; # $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе пациентов с поздним артритом.

Рис. 2. Динамика числа суставов с активным артритом у больных с ранним и поздним полиартикулярным ЮРА на фоне лечения инфликсимабом



Примечание.
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — по сравнению с исходным значением.

отмечалось только через полтора месяца терапии. Таким образом, более быстрое купирование суставного синдрома у больных ранним олигоартритом привело к нивелированию различий между группами по числу суставов с болью и/или экссудацией через неделю терапии. После 6-го введения инфликсимаба суставы с признаками активного воспаления зафиксированы лишь у 2 детей с ранним и 1 — с поздним олигоартритом. Через 102 нед терапии у всех детей с ранним артритом сохранялась ремиссия суставного синдрома, у 1-го ребенка с поздним артритом возникло обострение заболевания по типу олигоартрита (см. рис. 1). Однако статистически значимого различия по числу суставов с активным артритом между группами пациентов с разной длительностью болезни в этот период не отмечалось.

У всех больных полиартикулярным вариантом ЮРА выраженный противовоспалительный эффект также наблюдался после 1-й инфузии инфликсимаба независимо от длительности болезни (табл. 5). Число суставов с активным артритом у пациентов с ранним и поздним полиартритом после 1 введения инфликсимаба сократилось на 36%, соответственно, после 3-й инфузии препарата (6 нед терапии) активный суставной синдром сохранялся лишь у 32% больных в обеих группах, соответственно. Через 30 нед от начала лечения блокатором ФНО α суставы с активным артритом выявлялись лишь у 14% детей с поздним и 11% — с ранним ЮРА. Через 102 нед терапии ремиссия суставного синдрома отмечена у всех больных с ранним артритом, медиана числа активных суставов составила 0 ($p < 0,001$). В группе с длительностью болезни более 2-х лет ремиссия суставного синдрома после 15 инфузий инфликсимаба сохранялась у 78% пациентов.

Динамика улучшения функциональной способности суставов у больных с ранним и поздним олигоартритом была различна (рис. 3, 4). У детей с поздним олигоартритом значительное уменьшение числа суставов с нарушением функции наблюдалось с 6 нед терапии ($p < 0,01$), тогда как у пациентов с длительностью болезни до 2-х лет восстановление функции в суставах зафиксировано уже после 1-го введения блокатора ФНО α ($p < 0,001$). Через 14 нед терапии у половины больных как с ранним, так и с поздним олигоартикулярным ЮРА суставов с ограничением функции не было.

После 9-й инфузии инфликсимаба функциональная способность суставов восстановилась у 80% детей с ранним олигоартритом и у 70% — с поздним. Через 102 нед наблюдения полная функциональная способность суставов наблюдалась у 93% пациентов с длительностью болезни до 2-х лет и только у 62% детей с поздним олигоартритом.

У больных с поздним полиартритом была выявлена прямая корреляция между длительностью заболевания и числом суставов с ограничением функции ($r = 0,6$; $p < 0,05$). У больных ранним артритом зависимости между длительностью заболевания и числом суставов с ограничением движений не наблюдалось ($p > 0,05$). До начала терапии статистически значимого различия между детьми с ранним и поздним полиартритом по числу суставов с нарушением функции не отмечалось. В обеих группах уже после 1-введения инфликсимаба уменьшилось число суставов с ограничением функции ($p < 0,01$). Однако у пациентов с длительностью болезни более 2-х лет восстановление движений в суставах происходило медленнее, чем у больных с ранним полиартритом. После 3-й инфузии препарата ограничение функции в суставах сохранялось у 55% больных ранним полиартритом и 68% детей — поздним. Различная скорость восстановления функциональной способности у пациентов с разной длительностью болезни привела к появлению через 6 нед терапии статистически значимого различия между группами по числу суставов с ограничением функции ($p < 0,05$). В группе с ранним полиартритом число суставов с ограничением функции через 14 нед наблюдения

VSP_3_2010.indd 35

Таблица 4. Динамика показателей активности заболевания у больных с ранним и поздним пауциартикулярным вариантом ЮРА на фоне лечения инфликсимабом

Показатель	Вариант ЮРА	Период наблюдения							
		исходно, (33/15)¶	1 нед (33/15)	6 нед (33/14)	14 нед (32/13)	30 нед (29/11)	54 нед (28/10)	78 нед (24/10)	102 нед (18/8)
Суставы с экссудацией, абс.	ранний	3 (2; 3)	1 (0; 1)***	0 (0; 1)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***
	поздний	2 (1; 2)#	1 (0; 2)	0 (0; 2)**	0 (0; 1)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 1)*
Болезненные суставы, абс.	ранний	3 (2; 4)	0 (0; 1)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***
	поздний	2 (1; 3)#	1 (0; 2)**	0 (0; 1)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0,5)*
Самочувствие (оценка пациентом или его родителем по ВАШ), баллы	ранний	75 (63; 82)	46 (21; 68)***	21 (0; 43)***	0 (0; 23)***	0 (0; 12)***	0 (0; 0)***	0 (0; 12)***	0 (0; 0)***
	поздний	67 (56; 78)	56 (34; 60)***	8,5 (0; 34)***	0 (0; 34)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 18)*
Активность болезни (оценка врачом по ВАШ), баллы	ранний	67 (56; 70)	32 (0; 65)***	0 (0; 21)***	0 (0; 13,5)***	0 (0; 5)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***
	поздний	56 (45; 67)#	45 (12; 53)*	1 (0; 23)***	0 (0; 23)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 13)*

Примечание.
¶ — в скобках указано число больных с ранним/поздним вариантом ЮРА; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением; # $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе пациентов с ранним артритом.

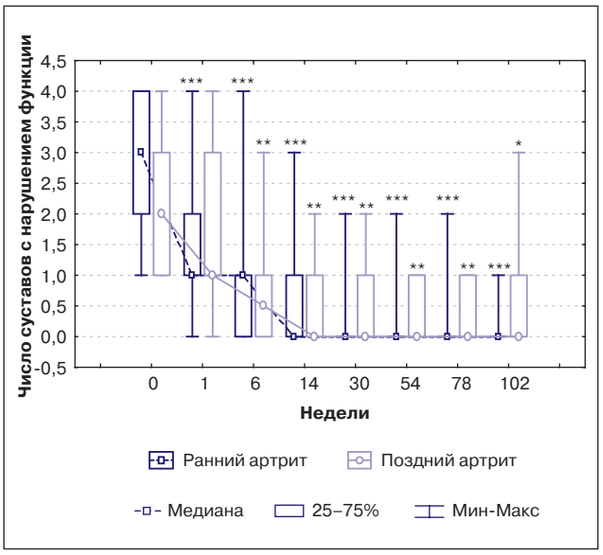
Таблица 5. Динамика показателей активности заболевания у больных с ранним и поздним полиартикулярным ЮРА на фоне лечения инфликсимабом

Показатель	Вариант ЮРА	Период наблюдения							
		исходно, (27/25)¶	1 нед (27/25)	6 нед (27/25)	14 нед (25/22)	30 нед (23/18)	54 нед (17/14)	78 нед (14/12)	102 нед (11/10)
Суставы с экссудацией, абс.	ранний	6 (4; 10)	1 (0; 3)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)*
	поздний	6 (4; 8)	1 (0; 3)**	0 (0; 1)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 1)**	0 (0; 0)*	0 (0; 0)*
Болезненные суставы, абс.	ранний	7 (5; 11)	2 (0; 4)**	0 (0; 1)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)*
	поздний	6 (3; 10)	1 (0; 4)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)*	0 (0; 0)*	0 (0; 0)*
Самочувствие (оценка пациентом или его родителем по ВАШ), баллы	ранний	80 (72; 90)	54 (34; 70)**	23 (12; 40)**	10 (0; 23)**	0 (0; 24)**	0 (0; 24)**	0 (0; 15)**	0 (0; 2)*
	поздний	65 (54; 76)#	45 (34; 55)**	24 (12; 50)**	16 (0; 34)**	7 (0; 23)**	0 (0; 23)**	0 (0; 12)*	0 (0; 12)*
Активность болезни (оценка врачом по ВАШ), баллы	ранний	75 (61; 86)	32 (20; 67)**	0 (0; 25)**	0 (0; 15)**	0 (0; 16)**	0 (0; 16)**	0 (0; 2)*	0 (0; 0)*
	поздний	54 (43; 65)##	37 (23; 55)*	10 (1; 23)**	11 (0; 24)**	0 (0; 12)**	0 (0; 4)*	0 (0; 0)*	0 (0; 0)*

Примечание.
¶ — в скобках указано число больных с ранним/поздним вариантом ЮРА; * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением; # $p < 0,01$; ## $p < 0,001$ — по сравнению с показателем в группе пациентов с ранним артритом.

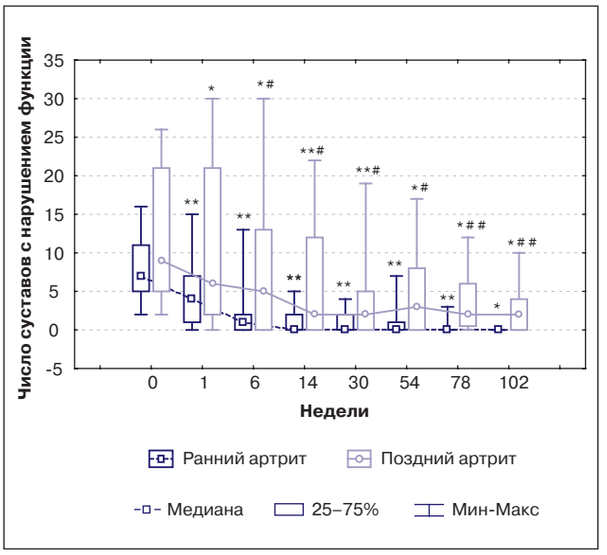
06.07.2010 9:46:10

Рис. 3. Динамика числа суставов с ограничением функции у больных с ранним и поздним пауциартикулярным ЮРА



Примечание.
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением.

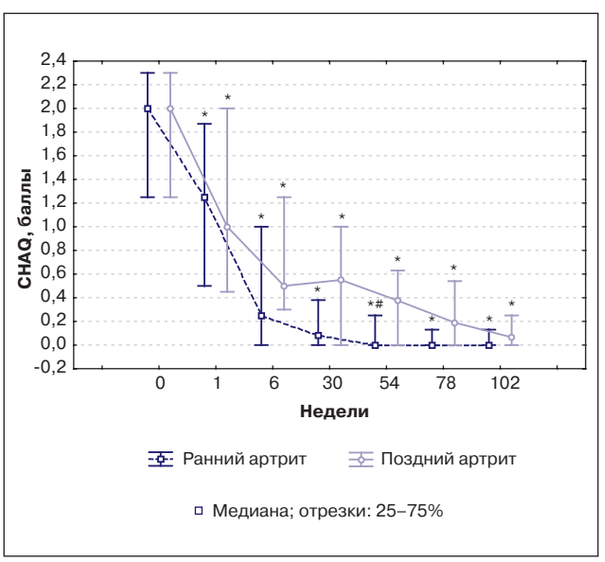
Рис. 4. Динамика числа суставов с ограничением функции у больных с ранним и поздним полиартикулярным ЮРА



Примечание.
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — по сравнению с исходным значением;
# $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ — по сравнению с показателем в группе пациентов с ранним артритом.

стало меньше, чем у больных с поздним артритом. В течение всего дальнейшего наблюдения у пациентов с поздним полиартритом число суставов с нарушением функции было больше по сравнению с аналогичным показателем у больных ранним ЮРА. Через 102 нед терапии ограничение движений в суставах определялось лишь у 7% пациентов с ранним и у половины (56%) детей — с поздним полиартикулярным ЮРА.

Рис. 5. Динамика индекса функциональной недостаточности по опроснику CHAQ у детей с ранним и поздним олиго- и полиартритом



Примечание.
* $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением;
# $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе пациентов с поздним артритом.

Улучшение функциональной способности пораженных суставов также положительно сказывалось на состоянии здоровья (оценка по опроснику CHAQ). Следует отметить, что в условиях терапии инфликсимабом у больных с ранним олиго- и полиартритом наблюдалась более быстрая положительная динамика показателя CHAQ, чем у пациентов с поздним артритом (рис. 5). После 6-го введения инфликсимаба медиана индекса CHAQ у всех детей с ранним артритом снизилась до 0, тогда как у пациентов с поздним ЮРА — составила 0,4 балла ($p < 0,05$). Через год лечения заниженный показатель состояния здоровья (отличный от 0) отмечался у 58% больных с поздним артритом и у 25% пациентов — с ранним артритом. На протяжении 2-го года терапии состояние здоровья нормализовалось у большинства детей (76%) с ранним и лишь у 40% больных с поздним олиго- и полиартритом.

До начала лечения инфликсимабом активность болезни, по субъективной оценке врача, была выше у всех детей с ранним артритом. У всех больных показатели субъективной оценки общего самочувствия по ВАШ были более 30 баллов, однако в большей степени страдало самочувствие у пациентов с поздним артритом (см. табл. 4, 5). Через 1 нед от начала лечения инфликсимабом у всех детей выявлена статистически значимая и клинически выраженная положительная динамика показателей субъективной оценки общего самочувствия пациентом или его родителем и активности болезни врачом по ВАШ ($p < 0,001$). Уже после 1-го введения блокатора ФНО α показатели активности болезни и общего самочувствия по ВАШ у пациентов с различной длительностью болезни не отличались ($p = 0,6$). За время последующего наблюдения различий между группами детей по субъективным оценкам активности болезни и общего самочувствия обнаружено не было. Однако необходимо отметить, что

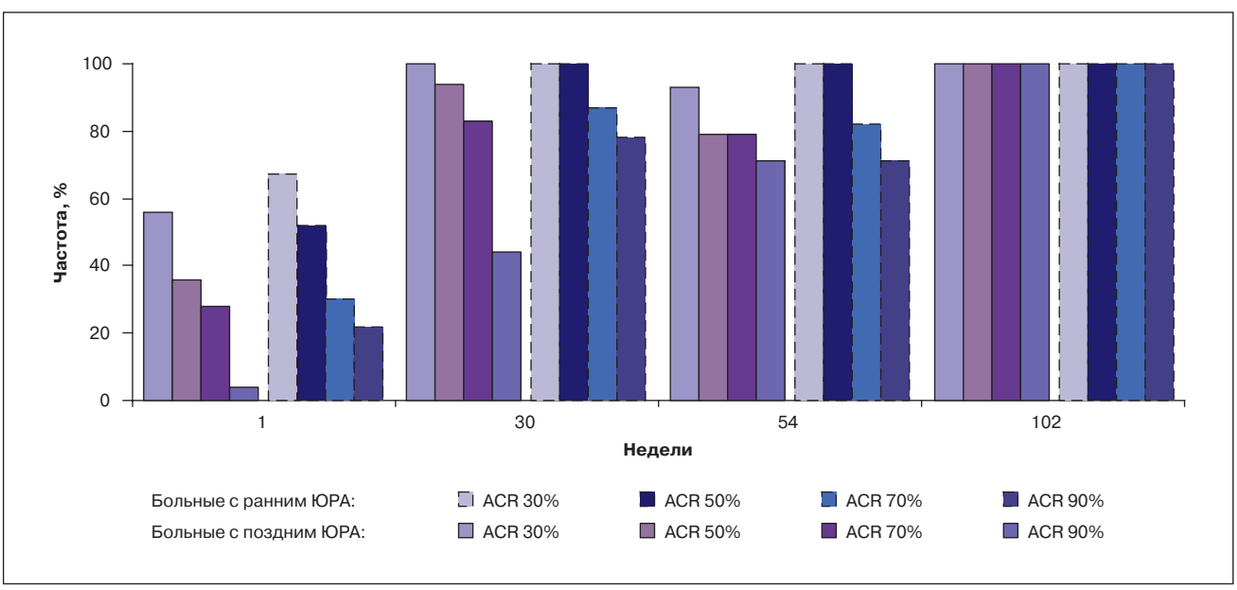
медиана общей оценки врачом активности болезни у детей с ранним ЮРА достигла 0 через 1,5 мес терапии, тогда как у больных с поздним артритом — только через полгода наблюдения. После 15-ти инфузий препарата у 80% больных ранним артритом и у 67% детей с поздним артритом субъективные показатели по ВАШ остались на прежнем уровне.

До назначения инфликсимаба у больных, включенных в исследование, отмечалось повышение лабораторных показателей активности болезни: СОЭ; сывороточной концентрации СРБ, IgG и IgM, у детей с поздним артритом в большей степени, чем у детей с ранним ЮРА (табл. 6). Статистически значимое снижение концентрации СРБ в сыворотке крови зафиксировано уже после 1-го введения препарата у всех больных, медиана значения сывороточного уровня СРБ в обеих группах снизилась до нормальных показателей (см. табл. 6). Быстрая нормализация этого показателя у всех детей привела к тому, что начиная со 2-й недели наблюдения различий по уровню СРБ в сыворотке крови у детей с ранним и поздним как олиго-, так и полиартритом обнаружено не было. Анализ динамики других лабораторных показателей выявил более быстрое снижение уровня IgG и IgM в сыворотке крови у больных с ранним ЮРА, чем у детей с поздним артритом. Необходимо отметить, что уровни IgG и IgM в сыворотке крови в течение всего 1-го года лечения (54 нед наблюдения) были статистически значимо выше у пациентов с поздним артритом (см. табл. 6). После 12 инфузий препарата эти показатели в двух группах достоверно не отличались ($p > 0,05$).

Оценка эффективности лечения инфликсимабом по критериям АКР педи показала, что у детей с ранним полиартикулярным ЮРА отмечалось более выраженное и быстрое снижение показателей СОЭ, числа суставов с активным артритом, числа суставов с ограничением функции, общей оценки врачом активности болезни, оценки пациентом или его родителем общего самочувствия; оценки функциональной способности с помощью опросника CHAQ (рис. 6). После 1-й инфузии инфликсимаба 50%-е улучшение наблюдалось у 50 и 36% детей с ранним и поздним полиартритом, 90%-е улучшение — у 22 и 4% больных, соответственно. Через 6 нед наблюдения у 85 и 65% пациентов с ранним и поздним полиартикулярным ЮРА, соответственно, зафиксирован отличный эффект. Через 14 нед терапии 90 и 70%-е улучшение было зарегистрировано у 68 и 84% больных с длительностью болезни до 2-х лет, соответственно, в сравнении с 45 и 59% детей с поздним артритом. После 4-й инфузии инфликсимаба хороший эффект зарегистрирован у всех пациентов с ранним и у 86% детей с поздним полиартикулярным ЮРА. После 6-го введения препарата у подавляющего большинства больных отмечался отличный эффект, вместе с тем, 90%-е улучшение было зарегистрировано у 78% пациентов с ранним и лишь у 44% — с поздним ЮРА. На 2 году наблюдения уровень ответа у больных ранним и поздним полиартритом достоверно не отличался.

У пациентов с ранним и поздним олигоартритом положительная динамика показателей клинической активности болезни была сходной, однако у детей с меньшей длительностью ЮРА эффективность терапии была выше, а ответ на лечение регистрировался раньше, чем у больных поздним артритом (рис. 7). Уже через неделю после 1-й инфузии блокатора ФНО α у 45% детей с ранним олигоартритом зарегистрирован отличный эффект, у 67% — хороший и у 79% — удовлетворительный, тогда как в группе больных с поздним олигоартикулярным ЮРА критериям 70, 50 и 30%-е улучшения соответствовали 20, 40 и 60% детей, соответственно. После 3-го введения инфликсимаба 50%-е улучшение зафиксировано у 94% пациентов с ранним и у 79% детей — с поздним олигоартритом. Через 14 нед наблюдения у 91% больных с ранним и у 69% детей с поздним олигоартритом зафиксирован отличный эффект, у 97 и 85% больных, соответственно — хороший. После 6 инфузии инфликсимаба все пациенты с длительностью болезни до 2-х лет достигли 50%-го улучшения; 100% детей с поздним ЮРА соответствовали критериям хорошего терапевтического эффекта только через 54 нед наблюдения. Необходимо отметить, что на протяжении всего периода лечения у детей с ранним олигоартритом эффективность терапии была

Рис. 6. Оценка эффективности лечения инфликсимабом по критериям АКР педи у больных с ранним и поздним полиартритом на фоне лечения инфликсимабом



VSP_3_2010.indd 37 06.07.2010 9:46:10

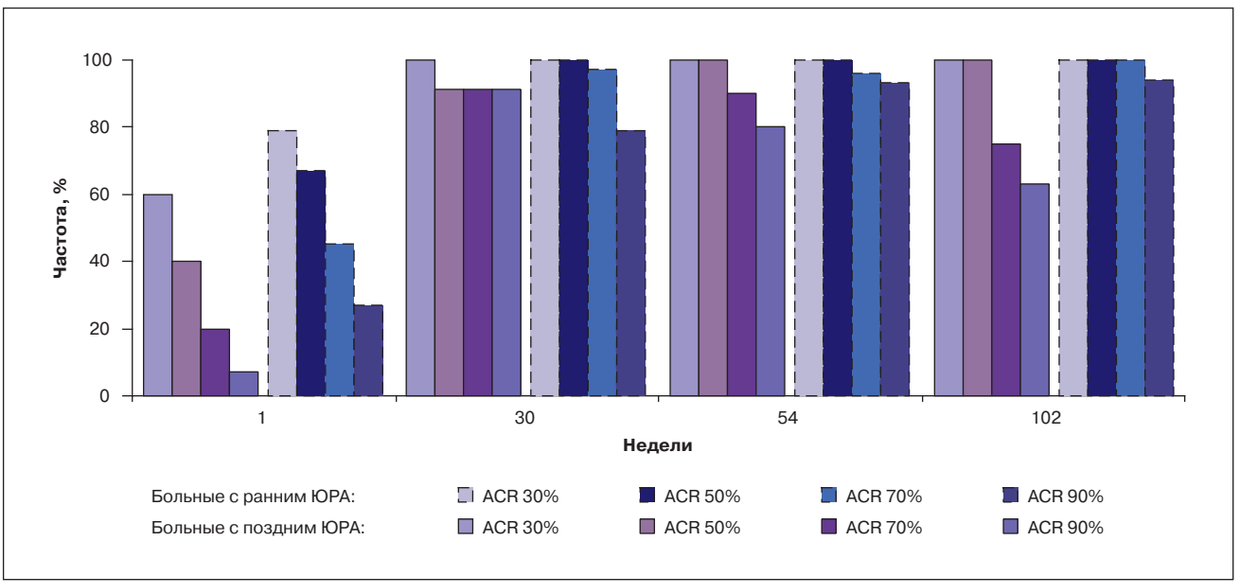
Таблица 6. Динамика лабораторных показателей активности у больных с ранним и поздним ЮРА на фоне лечения инфликсимабом

Показатель	Вариант ЮРА	Период наблюдения							
		исходно (*n* = 100)	1 нед (*n* = 100)	6 нед (*n* = 99)	14 нед (*n* = 92)	30 нед (*n* = 81)	54 нед (*n* = 69)	78 нед (*n* = 50)	102 нед (*n* = 47)
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	ранний	4,3 (4; 4,6)	4,3 (4; 4,7)	4,5 (4,2; 4,8)*	4,5 (4,2; 4,8)	4,4 (4,2; 4,7)	4,3 (4,2; 4,7)	4,3 (4,2; 4,7)	4,5 (4,2; 4,7)
	поздний	4,5 (4,2; 4,8)	4,6 (4,2; 4,9)	4,6 (4,3; 4,9)	4,5 (4,4; 4,9)	4,6 (4,3; 4,8)	4,5 (4,2; 4,8)	4,5 (4,2; 4,8)	4,5 (4,3; 4,9)
Гемоглобин, г/л	ранний	111 (104; 121)	112 (104; 120)	122 (114; 128)***	123 (116; 128)***	128 (122; 132)***	129 (123; 136)***	128 (123; 134)***	129 (124; 136)***
	поздний	117 (104; 125)	117 (109; 125)	120 (110; 126)	125 (114; 132)**	125 (118; 135)**	131 (118; 137)**	129 (121; 136)**	132 (127; 135)*
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	ранний	9,8 (8; 12,4)	9,2 (7,5; 12,2)##*	8,5 (7; 10,1)***	8,2 (6,9; 10)#**	8,0 (7,0; 10,2)***	7,6 (6,6; 8,4)***	7,8 (6,6; 9,7)**	7,8 (6,8; 8,9)**
	поздний	9,8 (7; 11,1)	8,1 (6,6; 9,9)**	7,9 (6,4; 9,4)**	7,5 (5,9; 8,6)**	7,6 (5,9; 8,8)**	7,1 (6,2; 8,6)*	7,1 (5,9; 7,9)***	7,1 (6; 7,5)*
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	ранний	454 (365; 526)	421 (340; 526)	371 (323; 430)***	360 (300; 421)***	330 (295; 377)***	324 (300; 362)***	324 (309; 362)***	329 (313; 355)***
	поздний	417 (376; 510)	402 (342; 506)	361 (313; 428)***	346 (321; 374)***	343 (313; 392)***	339 (257; 365)**	322 (245; 350)***	291 (253; 351)***
СОЭ, мм/ч	ранний	29 (20; 40,5)	10 (5; 23)***	5,5 (3; 10)***	6 (4; 9)***	5 (3; 8)***	6 (4; 8)***	5 (3; 6)***	5 (3; 7)***
	поздний	25 (13; 36)	10 (5; 24)***	8 (3; 20)***	6 (5; 13)***	6 (4; 13)***	6,5 (3; 11)**	5 (3; 7)***	6,5 (3; 12)***
IgG, мг%	ранний	1230 (1010; 1460)##	1100 (906; 1325)###***	1085 (881; 1245)###***	1010 (874; 1180)###***	995 (873; 1165)###***	1070 (870; 1170)#**	1075 (878; 1124)**	1090 (930; 1240)
	поздний	1385 (1210; 2000)	1340 (1115; 1651)***	1340 (1070; 1540)***	1340 (978; 1520)**	1210 (1100; 1540)**	1195 (1017; 1460)*	1170 (950; 1410)	1225 (944; 1390)*
IgM, мг%	ранний	148 (110; 192)##	160 (102; 210)	130 (102; 202)#	121 (96; 167)##*	122 (102; 156)##	129 (108; 163)##	122 (108; 158)	131 (108; 169)
	поздний	188 (145; 222)	178 (139; 231)	167 (132; 218)	160 (121; 244)	174 (137; 212)	190 (128; 256)	170 (121; 250)	133 (110; 173)
СРБ, мг%	ранний	0,9 (0,3; 4)#	0,2 (0,1; 1,1)***	0,1 (0,1; 0,3)***	0,1 (0,1; 0,2)***	0,1 (0,1; 0,2)***	0,1 (0,1; 0,15)***	0,1 (0,1; 0,1)***	0,1 (0,1; 0,1)***
	поздний	1,7 (0,8; 4,5)	0,3 (0,1; 1,2)***	0,1 (0,1; 0,8)***	0,1 (0,1; 0,2)***	0,1 (0,1; 0,2)***	0,1 (0,1; 0,2)***	0,1 (0,1; 0,1)***	0,1 (0,1; 0,1)**

Примечание.
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ — по сравнению с показателем в группе пациентов с поздним артритом.

VSP_3_2010.indd 38 06.07.2010 9:46:10

Рис. 7. Оценка эффективности лечения инфликсимабом по критериям АКР педи у больных с ранним и поздним олигоартритом на фоне лечения инфликсимабом

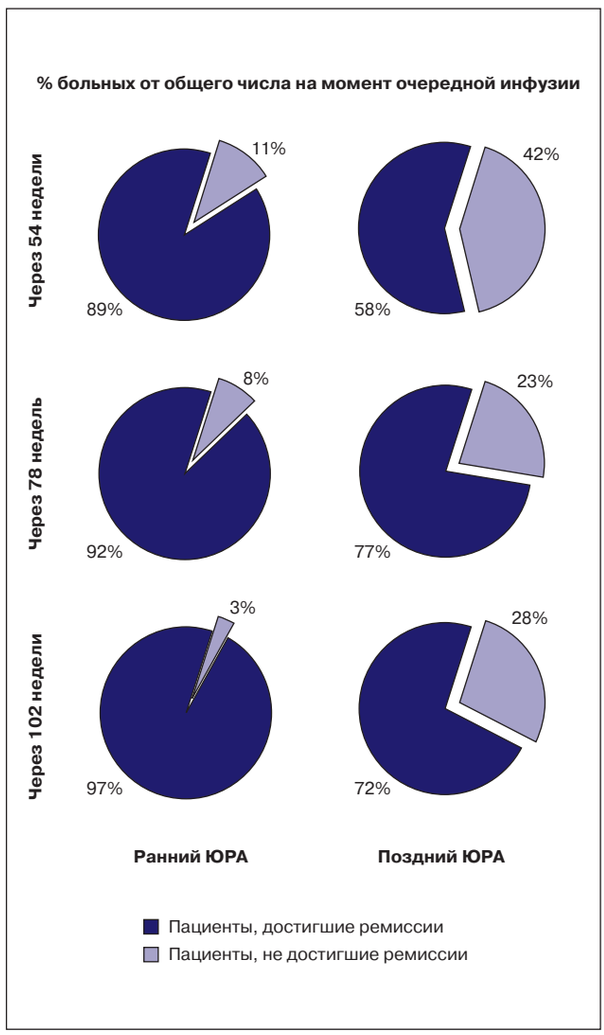


выше в сравнении с больными поздним ЮРА. На 2 году терапии у всех пациентов с ранним ЮРА отмечался отличный эффект на фоне лечения ингибитором ФНО α, большинство больных (94%) соответствовали критериям 90%-го улучшения. Среди всех детей с длительностью болезни более 2-х лет отличный эффект наблюдался лишь у 75% больных, а 90%-е улучшение зафиксировано у 63% пациентов.

Через 30 нед наблюдения стойкая клинико-лабораторная ремиссия зафиксирована у 50% больных в обеих группах; неактивная фаза болезни — у 37% с ранним олиго- и полиартритом и лишь у 7% детей с поздним артритом. Через 54 нед терапии ремиссия заболевания сохранялась у 89% детей с длительностью болезни до 2-х лет и только у 58% пациентов с поздним ЮРА (рис. 8). На протяжении второго года наблюдения у большинства больных ранним олиго- и полиартритом наблюдалась клинико-лабораторная ремиссия. У 25% детей с поздним ЮРА активность болезни так и не была купирована. После 15-й инфузии инфликсимаба стойкая клинико-лабораторная ремиссия сохранялась у 97% больных с ранним артритом и только у 72% детей — с длительностью ЮРА более 2-х лет.

Быстрое достижение лекарственной ремиссии на фоне терапии ингибитором ФНО α позволило большинству детей полностью отменить терапию глюкокортикоидами. Всем больным с ранним артритом, которым было проведено 9 инфузий препарата, преднизолон был полностью отменен, 2-м детям, у которых развилась вторичная резистентность к инфликсимабу, за время наблюдения доза глюкокортикостериодов для перорального приема была снижена в 2 и 4 раза, соответственно. В группе больных поздним ЮРА глюкокортикоиды для перорального приема были отменены 6 из 8, 2-м детям за 2 года терапии доза метилпреднизолона снижена до 1 и 4 мг, соответственно.

Рис. 8. Частота достижения клинической ремиссии у больных с ранним и поздним ЮРА на фоне лечения инфликсимабом



Побочные эффекты и отмена препарата

Результаты проведенного исследования показали, что большинство пациентов независимо от продолжительности болезни удовлетворительно переносили длитель-

Таблица 7. Причины отмены инфликсимаба на различных сроках лечения

Причины отмены	Вариант ЮРА	Введения инфликсимаба													Всего, абс. (%)
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Аллергическая реакция	ранний				1			1				2		1	5 (8)
	поздний	1	3				1					1			6 (15)
Вторичная неэффективность	ранний		1	2	2	1	1	3	1	2		1			14 (23)
	поздний		1		3		1	1	3						9 (23)
Первичная неэффективность	ранний														–
	поздний		1												1 (2,5)
Вираж туберкулиновых проб	ранний									1	1				2 (3)
	поздний														–
Отказ от лечения	ранний								1						1 (1,7)
	поздний					1									1 (2,5)

ное лечение инфликсимабом. Нежелательные эффекты на фоне терапии ингибитором ФНО α зафиксированы у 34 детей: у 14 (35%) — с поздним и у 20 (33%) — с ранним ЮРА. Инфекционные осложнения зарегистрированы у 18 (18%) пациентов. За время наблюдения у 23 (23%) больных отмечено развитие побочных эффектов на введение инфликсимаба. У 7 (33%) из них реакции купировались на фоне уменьшения скорости инфузии препарата или после внутримышечной инъекции антигистаминного препарата, у 16 (67%) — после внутривенного введения метилпреднизолона в дозе 125–250 мг. Серьезные побочные эффекты, потребовавшие отмены инфликсимаба, зафиксированы у 11 (11%) пациентов: у 5 — с ранним ЮРА и у 6 — с поздним. Из них 5 детям препарат был отменен из-за развития анафилактического шока во время очередного введения препарата, 1 ребенку — из-за гектической лихорадки, 1 — в связи с признаками удушья (обструктивными явлениями), 3 больным — в связи с неукротимой рвотой и острыми болями в животе и одному больному — по причине развития острого аллергического артрита.

За все время наблюдения инфликсимаб был отменен у 39 (39%) больных, включенных в исследование, из них у 23 (38%) — с ранним ЮРА и у 13 (33%) — с поздним артритом. Основными причинами отмены препарата явились тяжелые аллергические реакции и резистентность к терапии (табл. 7). В связи с развитием вторичной неэффективности инфликсимаб был отменен 23 пациентам: 14 — с ранним и 9 — с поздним артритом. Одному больному с поздним полиартритом терапия была прекращена после 3-го введения ингибитора ФНО α в связи с отсутствием эффекта от лечения. У 2 пациентов с ранним ЮРА лечение было прекращено в связи с выявлением виража туберкулиновых проб. В последующем этим детям была назначена специфическая терапия. Родители 2 детей отказались от дальнейших инфузий инфликсимаба через полгода и год наблюдения, соответственно, на момент последнего введения препарата у обоих больных регистрировалась клинико-лабораторная ремиссия.

Необходимо отметить, что статистически значимые различия между группами детей с различной длительностью болезни по числу нежелательных эффектов, инфекционных осложнений и трансфузионных реакций, а также побочных эффектов, повлекших за собой отмену препарата, на фоне терапии инфликсимабом не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сделать ряд заключений. Инфликсимаб обладает выраженным противовоспалительным эффектом как у детей, страдающих ранним, так и поздним ювенильным ревматоидным артритом. Вместе с тем, скорость нарастания эффекта и его выраженность достоверно различаются у детей с различной продолжительностью болезни. У подавляющего большинства пациентов с ранним олиго- и полиартритом достоверное снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни отмечалось уже через неделю терапии, тогда как у детей с поздним ЮРА — только через 14 нед лечения. При раннем артрите полное восстановление функции суставов происходило в более короткие сроки, чем при позднем артрите и практически у всех детей (у 97 и 67% с ранним и поздним артритом, соответственно). Из этого следует, что состояние здоровья этих детей позволило им вести такой же образ жизни, как и их здоровым сверстникам, о чем свидетельствует полное восстановление здоровья по индексу CHAQ. Оценка эффективности лечения инфликсимаба по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов показала, что независимо от варианта ЮРА у детей с ранним олиго- и полиартритом отмечался более быстрый и выраженный терапевтический эффект. Препарат индуцировал развитие стойкой клинико-лабораторной ремиссии (по критериям АКР) у 97% больных ранним артритом в среднем через 14 нед лечения и лишь у 72% детей с поздним ЮРА — только через 30 нед терапии. Наряду с высокой терапевтической эффективностью инфликсимаб обладал хорошей переносимостью. Таким образом, быстрое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, полное восстановление функции суставов практически у всех больных, стойкий эффект препарата у пациентов с олиго- и полиартритом длительностью до 2-х лет свидетельствует в пользу целесообразности его назначения у детей на ранних стадиях ювенильного ревматоидного артрита в случае неэффективности метотрексата в течение 1–3 месяцев лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R. eds. Textbook of paediatric rheumatology, 2nd end. — New York: Churchill Livigstone, 2002.
2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. — М.: Веди, 2007.
3. Алексеева Е.И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей // Качество жизни. Медицина. — 2008; 1: 14–17.
4. Horneff G., Augustin S. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // Med. Monatsschr. Pharm. — 2008; 31: 326–336.
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: 767–78.
7. Schett G. Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis // 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. El-Gabalawy H.S., Lipsky P.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. et al. 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. et al. 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. et al. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2002; 46: 2392–2401.
13. Woo P., Wilkinson N., Prieur A.M. et al. 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 blocade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement // Arthritis Res. Ther. — 2005; 7: 1281–1288.
14. Feldman M., Brennan F., 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 (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. // Expert Opin. Ther. Targets. — 2007; 11: 1369–1384.
18. Smolen J.S., Han C., van der Heijde D.M. et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (6): 823–827.
19. Takeuchi T., Yamanaka H., Inoue E. et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J) // Mod. Rheumatol. — 2008; 18 (5): 447–454.
20. Pavelka K., Gatterova J., Tegzova D. et al. Radiographic progression of rheumatoid arthritis in patients from the Czech National Registry receiving infliximab treatment // Clin. Exp. Rheumatol. — 2007; 25 (4): 540–555.
21. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и др. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008; 7 (2): 22–29.
22. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И. и др. Влияние инфликсимаба на динамику функционального класса и рентгенологические изменения хрящевой и костной ткани суставов у больных с различными вариантами ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008; 7 (4): 30–44.
23. Billiau A.D., Cornillie F., Wouters C. Infliximab for systemic onset juvenile idiopathic arthritis: experience in 3 children // J. Rheumatol. — 2002; 29: 1111–1114.
24. Honkanen V.E., Tynjala P., Vahasalo P. et al. Infliximab in juvenile arthritis: 1-year follow-up. American College of Rheumatology 66th, Annual Scientific Meeting. — New Orleans, 2002. — 1272 p.
25. Kimura Y., Imundo L.F., Li S.C. High dose infliximab in the treatment of resistant systemic juvenile rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology 65th, Annual Scientific Meeting. — San Francisco, 2001. — 1316 p.
26. Vougiouka O., Rizou S., Grafakou O. Infliximab and etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. The Athens experience // Ann. Rheum. Dis. — 2001; 60: 1117–1152 (Abstract P176).
27. Corona F., Scarazatti M., Dell'erra L. et al. Active refractory juvenile idiopathic arthritis: treatment with infliximab. Efficacy and safety // Ital. J. Pediatr. — 2004; 30: 165–168.
28. Mangge H., Heinzl B., Grubbauer H-M. et al. Therapeutic experience with infliximab in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis and uveitis // Rheumatol. Int. — 2003; 23: 258–261.
29. Olsen N.J., Stein C.M. New drugs for rheumatoid arthritis // New Engl. J. Med. — 2004; 350 (21): 2167–2179.
30. Alexeyeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M. et al. Effictivity and safety of anti-TNF therapy in the treatment of active refractory juvenile rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2006; 65: 173–191.
31. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и др. Эффективность лечения инфликсимабом суставных вариантов ювенильного ревматоидного артрита / Тезисы докладов XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2006: 351–352.
32. Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Альбицкий В.Ю. и др. Качество жизни больных ювенильным артритом в условиях лечения химерными моноклональными антителами к ФНО α // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (3): 18–26.
33. Lovell D.J., Ruperto N., Cuttica R. et al. Randomized trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis [poster]. American College of Rheumatology 68th, Annual Scientific Meeting. — San Antonio, 2004 (Poster 523).
34. Allaart C.F., Breedveld F.C., Dijkmans B.A. et al. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the Best study // J. Rheumatol. Suppl. — 2007; 80 (10): 25–33.
35. Van der Kooij S.M., le Cessie S., Goekoop-Ruiterman Y.P. et al. Clinical and radiological efficacy of initial delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (7): 1153–1158.
36. Quinn M.A., Conaghan P.G., O`Connor P.G. et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduced magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. — 2005; 52 (1): 27–35.
37. Takeuchi T. Indications for and use of biologics in early rheumatoid arthritis based on the evidence // Nippon Rinsho. — 2009; 67 (5): 1043–1049.
38. Steinbrocker O., Traeger C.H., Batterman R.C. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis // J. Am. Med. Assoc. — 1949; 140: 659–662.
39. Wallace C.A., Ruperto N., Gannini E. et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // J. Rheumatol. — 2004; 31 (11): 2290–2294.