

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

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним 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: 29.06.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности инфликсимаба — моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО) α в терапии 47 пациентов в возрасте от 11 мес до 16 лет с ранним пауциартикулярным и полиартикулярным вариантами ювенильного ревматоидного артрита. Длительность наблюдения составила от 3 мес до 1 года. 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 полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита составила $6,75 \pm 2,16$ мг/кг, пауциартикулярным — $7,35 \pm 2,09$ мг/кг массы тела на одно введение. Через 54 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 83% больных. Вследствие развития вторичной неэффективности препарат был отменен трем больным. Переносимость препарата была удовлетворительной: за время наблюдения нежелательных явлений, потребовавших отмены проводимой терапии, не зафиксировано.

Ключевые слова: дети, ранний ювенильный ревматоидный артрит, лечение, инфликсимаб.

Ювенильный ревматоидный артрит является наиболее частым ревматическим заболеванием у детей и характеризуется воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1]. Хроническое, неуклонно прогрессирующее течение юве-

нильного артрита приводит к быстрому развитию инвалидизации больных, снижению качества их жизни, существенным затратам на содержание ребенка-инвалида, низкой социальной активности родителей. Фактически 50% больных, имеющих критерии агрессивного течения ювенильного ревматоидного артрита, становятся инва-

Ye.I. Alekseyeva, T.V. Sleptsova, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, R.V. Denisova, A.O. Lisitsyn, Ye.Yu. Gudkova, A.M. Chomakhidze, K.B. Isayeva, 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 juvenile rheumatoid arthritis

The article presents the results of a study of effectiveness and safety of infliximab — monoclonal antibodies to tumor necrotizing factor (TNF) α in treatment of 47 patients in age 11 months — 16 years old with early pauciarticular and polyarticular types of juvenile rheumatoid arthritis. The duration of observation was from 3 months to 1 year. Infliximab was administrated intravenously according to scheme: infusions on 0, 2, 6 and further every 8 weeks. Single dose of infliximab in patients with polyarticular type of juvenile arthritis was 6.75 ± 2.16 mg/kg, and in patients with pauciarticular type — 7.35 ± 2.09 mg/kg of body weight. Treatment with anti-TNF medication during 54 weeks resulted in development of clinical remission, decrease and normalization of laboratory rates of disease's activity, complete restoration of joints' function, and increase of quality of life in 83% of patients. The secondary absence of effectiveness developed in 3 patients, and they were excluded from the study. The tolerability to the medication was satisfactory: there was no any unfavorable event needed abolition of treatment during all period of observation.

Key words: children, early juvenile rheumatoid arthritis, treatment, infliximab.

лидами к концу 1-го, а 95% — к концу 2 года болезни [2]. В последние годы все большее внимание ревматологов уделяется прогнозированию исхода ювенильного артрита еще в дебюте заболевания. Это определяет раннее начало агрессивной иммуносупрессивной терапии [3, 4]. Достижение контроля над заболеванием возможно только благодаря патогенетическому лечению, направленному на различные механизмы его развития [5, 6]. Изучение новых лабораторных маркеров иммунновоспалительного 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 . Этот цитокин способствует развитию хронического воспаления, деструкции хрящевой и костной ткани, потере костной массы [6, 7]. Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО α свидетельствуют о том, что он является центральным звеном иммунновоспалительного процесса при ревматоидном артрите взрослых и детей, следовательно, важнейшей мишенью для биологической терапии [8, 9].

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 [10]. Результаты клинических испытаний у взрослых пациентов с ревматоидным артритом свидетельствуют о высокой эффективности инфликсимаба [11–13]. Терапевтическая эффективность ингибитора ФНО α проявляется уже через 2 нед после начала лечения. Инфликсимаб быстро и достоверно уменьшает выраженность симптомов заболевания, тормозит прогрессирование костно-хрящевой деструкции [12–14]. Результаты исследования эффективности инфликсимаба при ювенильном ревматоидном артрите показали, что препарат наиболее эффективен у больных с поли- и пауциартикулярными вариантами болезни [15–17]. Препарат обеспечивает быстрый противовоспалительный эффект, проявляющийся статистически достоверным снижением выраженности суставного синдрома, лабораторных показателей активности, уменьшением степени инвалидизации, повышением функциональной способности и качества жизни пациентов [14, 15–18].

Представляют интерес результаты исследований эффективности и безопасности инфликсимаба при раннем ревматоидном артрите длительностью до 2-х лет.

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 [19]. 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 [20].

Лечение инфликсимабом и метотрексатом раннего ревматоидного артрита в течение 12 мес достоверно уменьшало проявления активного синовита, а также число эрозий костной ткани, по данным МРТ исследования [21].

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 [22].

Исследования эффективности инфликсимаба у детей с ранним ювенильным ревматоидным артритом не проводились [15].

Учитывая неуклонно прогрессирующее агрессивное течение ювенильного ревматоидного артрита, быстрое развитие деструкции суставов, раннюю инвалидизацию и значительное снижение качества жизни больных, результаты испытаний инфликсимаба у взрослых пациентов с ранним ревматоидным артритом, было проведено настоящее исследование, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности инфликсимаба у детей с ювенильным ревматоидным артритом на ранних стадиях болезни, до развития костно-хрящевой деструкции и инвалидизации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время в исследование включено 47 детей в возрасте от 11 мес до 16 лет с ранним ювенильным ревматоидным артритом длительностью до 2 лет, из них — 21 больной с полиартикулярным вариантом и 26 — с пауциартикулярным вариантом болезни. Средняя длительность заболевания составила $10,3 \pm 0,2$ мес (табл. 1). Диагноз устанавливался на основании критериев Американской коллегии ревматологов.

Показанием для назначения инфликсимаба являлась неэффективность метотрексата в дозе $15\text{--}25 \text{ мг/м}^2$ в неделю внутримышечно в течение 1–3 мес, а также других иммунодепрессантов (лефлуномид, сульфасалазин, циклоспорин), прогрессирование суставного синдрома, высокие лабораторные показатели активности болезни, нарастание функциональной недостаточности суставов, необходимость эффективно-терапевтического воздействия для предотвращения инвалидизации пациентов.

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.

Таблица 1. Демографическая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Группы больных	
	с полиартритом, $n = 21$	с пауциартритом, $n = 26$
Девочки/ мальчики, абс.	14/7	22/4
Возраст, годы	6 (1–17)	4 (1–11)
Длительность заболевания, мес	10,7 (2,5–21,8)	10,1 (3,0–22,5)

Критериями включения в исследование были нормальный сыровороточный 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/или сомнительном результате туберкулинового теста (гиперемия, папула ≥ 5 мм) ребенок консультировался фтизиатром, проводилась проба с разведениями туберкулина (0,1, 0,01, 0,001 TE). В случае исключения туберкулезной инфекции и разрешения фтизиатра — начиналось лечение инфликсимабом.

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

Для оценки результатов исследования использовались следующие показатели: число суставов с признаками активного воспаления, число суставов с ограничением функции, СОЭ и сыровороточная 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 функциональной способности с помощью опросника CHAQ. Эффект терапии инфликсимабом оценивался через 14, 30 и 54 нед лечения. Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR-pedi). Под 50% улучшением понималось улучшение не менее 3 из 6 выше представленных показателей $\geq 50\%$ и при ухудшении $\geq 30\%$ не более 1 из 6 показателей. Оценивалось также 70 и 90% улучшение по указанным критериям и процент пациентов с ремиссией болезни. Эффект оценивался как отличный в случае достижения 70 и 90% улучшения, как хороший — 50% и как удовлетворительный — при достижении 30% улучшения.

Критериями клинической ремиссии являлись отсутствие суставов с активным артритом, нормальные значения СОЭ, отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ) в течение 6 мес [23].

Длительность терапии составила от 14 до 54 нед. Отмена инфликсимаба являлась критерием исключения из исследования. Безопасность терапии инфликсимабом оценивалась путем учета нежелательных явлений, регулярного контроля гематологических и биохимических показателей.

Предшествующая терапия

До назначения инфликсимаба иммуносупрессантами лечились 74% детей: 70% — с пауциартикулярным артритом и 81% — с полиартритом. Из них метотрексатом — 46 и 52% больных, сульфасалазином — 8 и 10%, лефлуномидом — 0 и 10%, комбинацией метотрексата и циклоспорина — 8 и 5%, метотрексатом и лефлуномидом — 8 и 5% детей с пауци- и полиартритом, соответственно. Преднизолон *per os* принимали 15% детей с пауциартикулярным артритом в средней суточной дозе 4,2 мг/сут и 5% — с полиартритом в дозе 5 мг/сут. Одному ребенку с полиартритом и одному — с пауциартикулярным вариантом болезни проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, 25% больных с полиартритом и 42% — с пауциартритом — проводились регулярные

внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов до госпитализации в отделение.

Фоновая терапия

Инфликсимаб назначался на фоне приема иммунодепрессантов, 45 больных лечились метотрексатом в виде монотерапии или в комбинации, двое — лефлуномидом (табл. 2). 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 полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита составила $6,75 \pm 2,16$ мг/кг, пауциартикулярным — $7,35 \pm 2,09$ мг/кг массы тела на введение.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде медианы (25;75 процентиля), в некоторых случаях в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение. При сравнении количественных показателей использовали критерий Манна–Уитни (для независимых групп) и критерий Вилкоксона (при парных сравнениях). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ особенностей течения ювенильного артрита у больных, включенных в исследование, показал, что у большинства пациентов поражение суставов сопровождалось функциональными нарушениями без ограничения способности к самообслуживанию (функциональный класс — ФК II). Ограничение самообслуживания было у 3 (14%) больных с полиартикулярным и у 3 (11%) — с пауциартикулярным вариантами заболевания (ФК III), у 1 ребенка с полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита наблюдалась полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки (ФК IV) (табл. 3). У 3 (6%) пациентов выявлялись типичные для ювенильного ревматоидного артрита анатомические изменения в суставах: выраженный остеопороз

Таблица 2. Характеристика фоновой терапии больных, включенных в исследование ($n = 47$)

Препарат	Число больных	Доза препарата*
Метотрексат, мг/м ² в нед	37	$12,6 \pm 4,2$
Метотрексат, мг/м ² в нед Преднизолон, мг/кг	4	$11,6 \pm 2,4$ $4,3 \pm 2,7$
Лефлуномид, мг/сут	2	$25 \pm 7,1$
Метотрексат, мг/м ² в нед Лефлуномид, мг/сут	1	9,7 20
Метотрексат, мг/м ² в нед Циклоспорин, мг/кг	2	$8,35 \pm 2,33$ $3,85 \pm 0,21$
Метотрексат, мг/м ² в нед Циклоспорин, мг/кг Преднизолон, мг/кг в сут	1	10 4,5 3,75

Примечание.

* Доза препарата представлена в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение.

Таблица 3. Клиническая характеристика больных на момент включения в исследование

Показатель	Группы больных	
	с полиартритом, n = 21	с пауциартритом, n = 26
Анатомический класс, абс.		
1 + 2	19	25
3 + 4	2	1
Функциональный класс, абс.		
I	3	6
II	14	17
III	3	3
IV	1	0

роз, сужение суставных щелей, костно-хрящевые эрозии (2–3 анатомический класс в соответствии с критериями Штейнброккера). У 94% больных анатомические изменения в суставах были менее выражены. Они характеризовались эпифизарным остеопорозом с умеренным сужением межсуставных щелей и единичными эрозиями, что соответствовало 1–2 анатомическому классу.

Анализ динамики активности суставного синдрома показал, что через 14 нед от начала лечения инфликсимабом суставы с активным артритом перестали выявляться у всех детей с полиартритом и у 22 (85%) — с олигоартритом (рис. 1). Статистически значимое уменьшение числа суставов с ограничением функции было отмечено через 30 и 54 нед терапии ($p < 0,001$; табл. 4, 5). Уже с 14 нед лечения и в течение всего периода наблюдения статистически достоверного различия между двумя группами по числу суставов с нарушением функции и активным артритом не отмечалось (рис. 2).

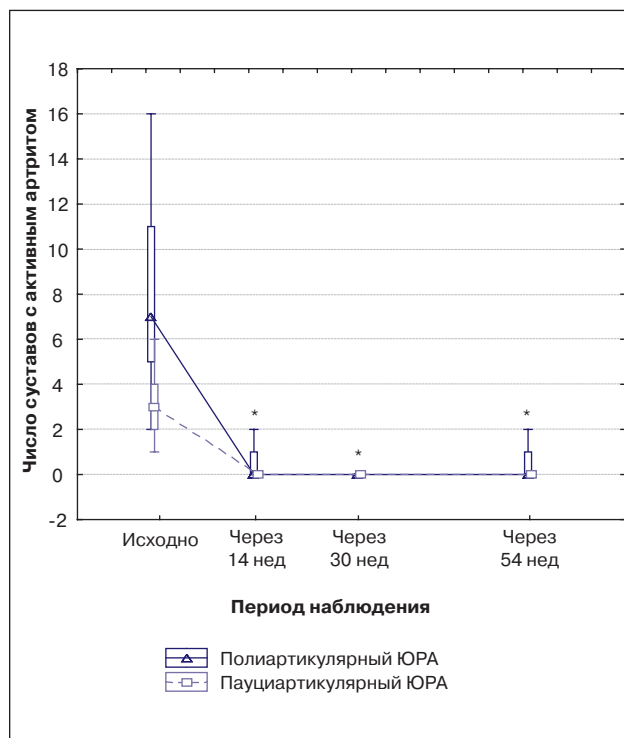
У 83 и 92% больных с поли- и пауциартикулярным вариантами болезни, соответственно, лечившихся инфликсимабом в течение 12 мес, сохранялась ремиссия суставного синдрома.

У больных, включенных в исследование, наблюдалось значительное улучшение функциональной способности пораженных суставов. Уже через 14 нед от начала терапии у 17 (65%) пациентов с пауциартритом движения в суставах полностью восстановились (ФК I). В группе с полиартритом ограничения движений сохранялись у 7 (33%) детей и только у 1 из них сопровождалось нарушением способности к самообслуживанию (ФК III). Через 30 нед после начала терапии не полностью восстановились движения в суставах у 3 детей с пауциартритом и у 2 — с полиартритом. У всех пациентов ограничение движений в суставах не сопровождалось нарушением способности к самообслуживанию, что позволило им вести нормальный образ жизни. В течение года инфликсимабом лечились 42 ребенка. Через 54 нед терапии 40 (95%) детей относились к ФК I, по 1 пациенту из каждой группы — к ФК II (рис. 3, 4).

Через 14 нед от начала лечения инфликсимабом выявлена статистически значимая и клинически выраженная положительная динамика показателей субъективной оценки боли и болезни по ВАШ, функциональной способности по опроснику CHAQ (табл. 4, 5).

До назначения инфликсимаба у всех больных отмечалось повышение лабораторных показателей активности:

Рис. 1. Динамика числа суставов с активным артритом у больных пауциартикулярным ($n = 26$) и полиартикулярным ($n = 21$) вариантами ювенильного ревматоидного артрита на фоне лечения инфликсимабом



Примечание.

Здесь и на рис. 2: * $p < 0,01$ — статистически значимое отличие по сравнению с исходным показателем.

Рис. 2. Динамика числа суставов с нарушением функции у больных пауциартикулярным ($n = 26$) и полиартикулярным ($n = 21$) вариантами ювенильного ревматоидного артрита на фоне лечения инфликсимабом

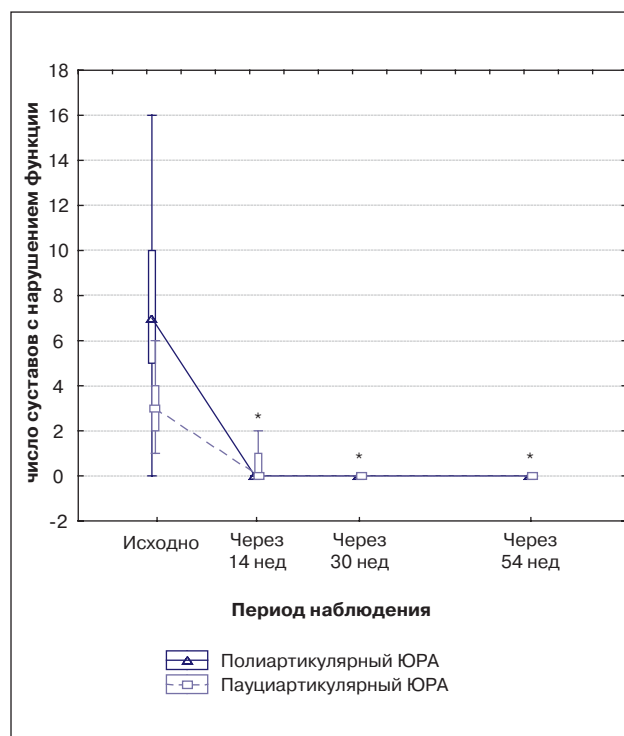


Таблица 4. Динамика показателей активности заболевания на фоне лечения инфликсимабом у больных пауциартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита

Показатель	Период наблюдения			
	до лечения, n = 26	14 нед, n = 26	24 нед, n = 26	52 нед, n = 24
Число суставов с активным артритом, абс.	3,2 (2,0; 4,0)	0,2 (0,0; 0,2)**	0,0 (0,0; 0,0)**	0,0 (0,0; 0,0)**
Число суставов с ограничением функции, абс.	3,2 (2,0; 4,0)	0,5 (0,0; 1,0)**	0,2 (0,0; 0,2)**	0,1 (0,0; 0,1)**
Общая оценка врача активности болезни (по ВАШ), баллы	67,0 (65,0; 70,0)	10,3 (0,0; 18,0)**	1,6 (0,0; 1,7)**	1,5 (0,0; 1,5)**
Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (по ВАШ), баллы	72,5 (63,0; 83,0)	28,7 (23,0; 32,0)**	23,0 (20,0; 26,0)**	14,0 (13,5; 19,0)**
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	1,3 (0,8; 2,0)	0,3 (0,1; 0,4)**	0,2 (0,13; 0,4)**	0,2 (0,1; 0,2)**
СОЭ, мм/ч	23,4 (16,0; 32,0)	9,0 (5,0; 11,0)**	6,1 (3,0; 8,0)**	5,8 (4,0; 7,0)**
СРБ, мг%	1,00 (0,11; 1,21)	0,22 (0,10; 0,29)*	0,24 (0,10; 0,24)*	0,16 (0,10; 0,20)*

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

Таблица 5. Динамика показателей активности заболевания на фоне лечения инфликсимабом у больных полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита

Показатель	Период наблюдения			
	до лечения, n = 21	14 нед, n = 21	24 нед, n = 18	52 нед, n = 18
Число суставов с активным артритом, абс.	8,3 (5,0; 11,0)	0 (0,0; 0,0)**	0,1 (0,0; 0,1)**	0,5 (0,0; 1,0)*
Число суставов с ограничением функции, абс.	7,8 (5,0; 10,0)	0,6 (0,0; 1,0)**	0,3 (0,0; 0,3)**	0,3 (0,0; 0,3)*
Общая оценка врача активности болезни (по ВАШ), баллы	70,2 (65,0; 80,0)	5,6 (0,0; 10,0)**	4,4 (0,0; 10,0)**	4,4 (0,0; 10,0)*
Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (по ВАШ), баллы	78,4 (72,0; 90,0)	23,1 (17,0; 32,0)**	17,3 (10,0; 23,0)**	17,3 (10,0; 22,0)*
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	1,7 (1,3; 2,3)	0,3 (0,1; 0,5)**	0,3 (0,13; 0,4)**	0,2 (0,1; 0,4)*
СОЭ, мм/ч	35,4 (26,0; 45,0)	6,5 (3,0–7,0)**	6,4 (3,0–7,0)**	6,0 (4,0–6,7)*
СРБ, мг%	3,3 (0,30–5,6)	0,14 (0,1–0,35)**	0,3 (0,1–0,25)*	0,3 (0,1–0,3)*

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

в клиническом анализе крови наблюдался тромбоцитоз, ускорение СОЭ; при иммунологическом исследовании выявилось повышение сывороточной концентрации циркулирующих иммунных комплексов, СРБ (табл. 6, 7). Анализ динамики лабораторных показателей активности выявил, что через 14 нед лечения статистически значимо снизилась СОЭ ($p < 0,001$), нормализовалось число тромбоцитов ($p < 0,05$); снизился сывороточный уровень СРБ ($p < 0,001$; табл. 4–7). К 30 нед наблюдения концентрация СРБ сыворотки крови соответствовала допустимым значениям у 95%

больных с полиартритом и 92% — с пауциартритом, через 54 нед — у 95 и 100% пациентов, соответственно ($p < 0,001$; табл. 4, 5). Оценка эффективности лечения инфликсимабом по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR pedi) показала, что в группе больных с полиартикулярным ювенильным ревматоидным артритом через 14 нед терапии 90 и 70% улучшение было зарегистрировано у 12 (57%) и 5 (19%) больных, соответственно, а 50% улучшение — у 2 больных (см. рис. 5). Через 30 нед терапии инфликсимабом у 71% детей отмечено дости-

Рис. 3. Динамика функциональной способности пораженных суставов у больных пауциартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита ($n = 26$) на фоне лечения инфликсимабом

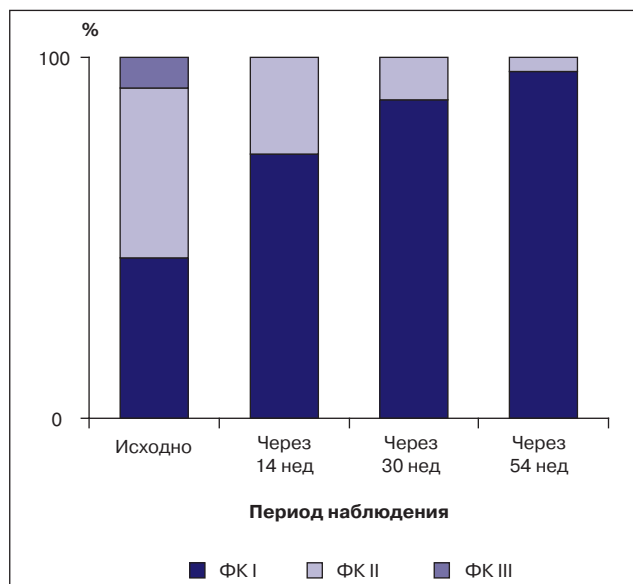


Рис. 4. Динамика функциональной способности пораженных суставов у больных полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита ($n = 26$) на фоне лечения инфликсимабом

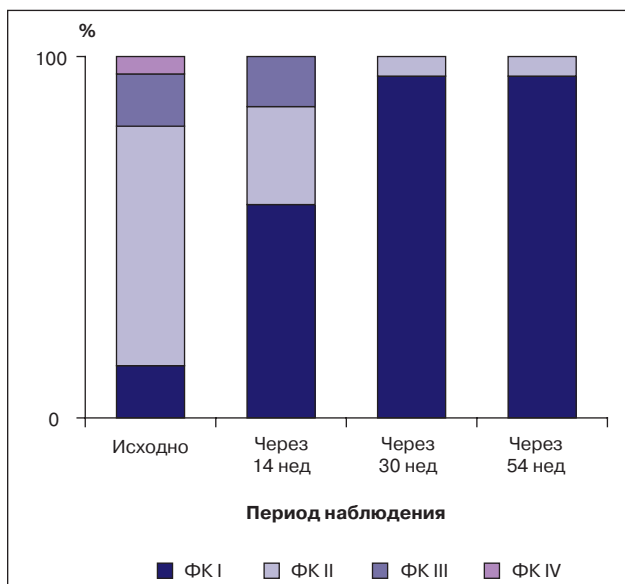


Таблица 6. Динамика лабораторных показателей активности у больных пауциартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита на фоне лечения инфликсимабом

Показатель	Период наблюдения			
	до лечения, $n = 26$	14 нед, $n = 26$	24 нед, $n = 26$	52 нед, $n = 24$
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,34 (4,05; 4,58)	4,48 (4,32; 4,69)	4,36 (4,21; 4,48)	4,46 (4,12; 4,28)
Гемоглобин, г/л	114 (108; 122)	121 (115; 130)*	136 (119; 132)***	128 (121; 136)***
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	9,7 (9,1; 12,2)	9,2 (7,5; 10,2)	8,6 (7,1; 10,2)*	8,1 (6,8; 9,8)*
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	423 (334; 470)	365 (319; 429)*	345 (310; 384)***	345 (310; 384)* **
СОЭ, мм/ч	23,4 (16,0; 32,0)	9,0 (5,0; 11,0)***	6,1 (3,0; 8,0)***	5,8 (4,0; 7,0)***
СРБ, мг%	1,00 (0,11; 1,21)	0,22 (0,10; 0,29)***	0,24 (0,10; 0,24)***	0,16 (0,10; 0,20)***
IgG, мг%	1236 (1010; 1500)	932 (380; 840)***	967 (780; 1020)***	925 (786; 1012)**
ЦИК, мВ	876 (473; 1247)	649 (380; 840)*	578 (365; 685)**	602 (427; 699)*

Примечание.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — статистически значимое отличие по сравнению с исходным значением. Здесь и в табл. 7: ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы.

жение 90% улучшения, у 14% — 70%. У 89% пациентов, лечившихся инфликсимабом в течение 54 нед, зафиксирован отличный эффект на фоне терапии.

В группе с пауциартритом через 14 нед наблюдения у 24 (92%) детей зарегистрирован отличный эффект, у 1 — хороший и у 1 — удовлетворительный (рис. 6). У 24 (92%) пациентов через 30 нед зафиксировано 90% улучшение, у 1—70% и у 1—30%. У всех больных, лечившихся ингибитором ФНО α в течение 54 нед (24 пациента), отмечено 90 и 70% улучшение — в 22 (92%) и 2 (8%) случаях, соответственно.

К 54 нед терапии клиническая ремиссия была зафиксирована у 21 (88%) больных пауциартикулярным

и у 14 (78%) — полиартикулярным ювенильным ревматоидным артритом (рис. 7).

Быстрое достижение лекарственной ремиссии на фоне терапии инфликсимабом позволило 3 больным отменить глюкокортикоиды для перорального приема, а 2 — уменьшить дозу метилпреднизолона до 1,5 мг в сутки.

Побочные эффекты и отмена препарата

За весь период наблюдения инфузионные реакции отмечались у 10 (21%) больных (табл. 8). У 6 пациентов реакция купировалась на фоне уменьшения скорости инфузии препарата, у 3-х — после внутривенного введения метилпреднизолона, у 1-го — внутримышечной

Таблица 7. Динамика лабораторных показателей активности у больных полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита на фоне лечения инфликсимабом

Показатель	Период наблюдения			
	до лечения, n = 21	14 нед, n = 21	24 нед, n = 18	52 нед, n = 18
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,25 (3,93; 4,58)	4,44 (4,16; 4,93)	4,45 (4,27; 4,65)	4,45 (4,25; 4,67)
Гемоглобин, г/л	108 (100; 113)	124 (120; 126)***	129 (125; 132)***	126 (119; 130)**
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	10,9 (7,4; 13,4)	8,6 (6,8; 10,1)	8,5 (6,6; 10,7)*	7,3 (5,9; 7,8)*
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	527 (406; 589)	349 (289; 409)***	333 (289; 380)***	319 (256; 389)**
СОЭ, мм/ч	35,4 (26,0; 45,0)	6,5 (3,0–7,0)***	6,4 (3,0–7,0)***	6,0 (4,0–6,7)**
СРБ, мг%	3,3 (0,30–5,6)	0,14 (0,1–0,35)***	0,3 (0,1–0,25)**	0,3 (0,1–0,3)*
IgG, мг%	1367 (1073; 1490)	996 (874; 1150)**	1030 (858; 1140)**	953 (839; 1030)**
ЦИК, мВ	957 (752; 1113)	717 (492; 933)**	608 (457; 760)**	574(437; 570)*

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

Рис. 5. Оценка эффективности лечения инфликсимабом по критериям ACR-pedi у больных полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита (n = 18)

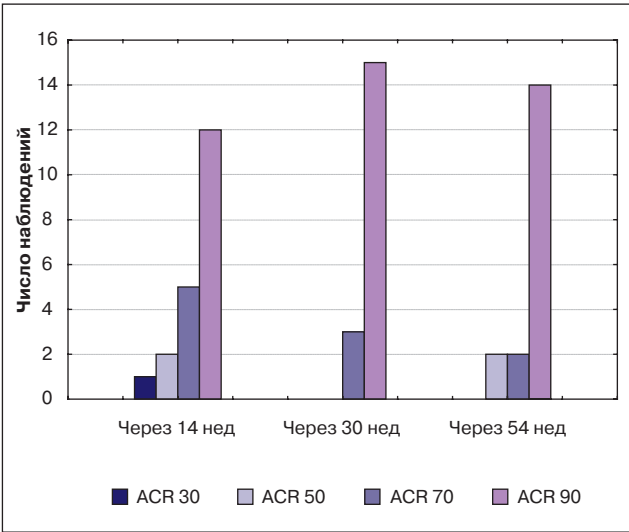


Рис. 6. Оценка эффективности лечения инфликсимабом по критериям ACR-pedi у больных пауциартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита (n = 24)

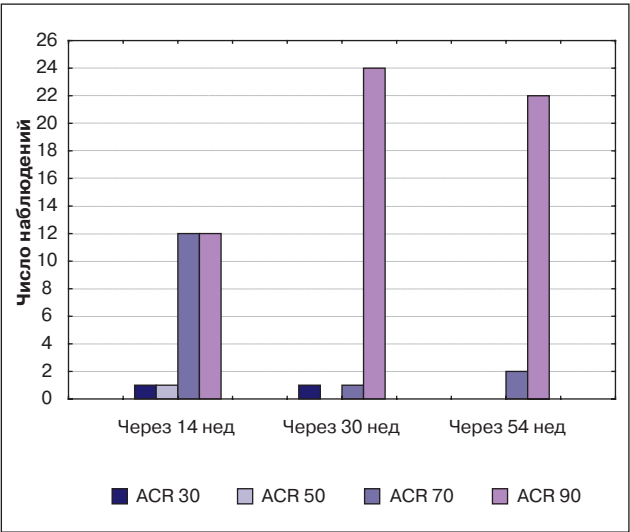
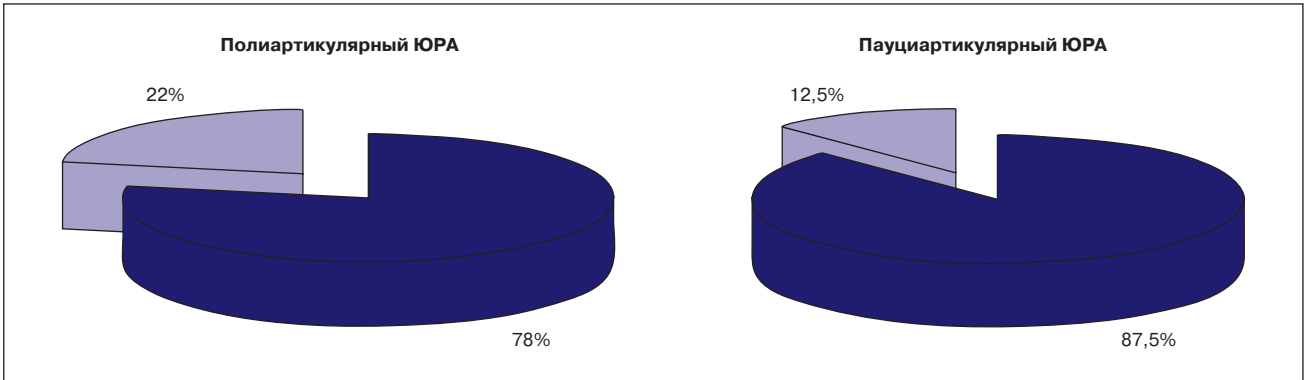


Рис. 7. Доля больных полиартикулярным (n = 18) и пауциартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита (n = 24) с клинической ремиссией заболевания на фоне лечения инфликсимабом.





ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



Полную информацию о препарате Ремикейд®, включая данные о показаниях и противопоказаниях, приготовлении инфузионного раствора, способе применения и режимах дозирования, особых указаниях, а также информацию о побочном действии, смотрите в Инструкции по применению, вложенной в упаковку

За дополнительной информацией
обращаться в ООО «Шеринг-Плау»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д.10, стр. 2
Тел.: (495) 916 71 00, факс: (495) 916 70 94

SP-RU-REM 34-04-09

 Шеринг-Плау

Таблица 8. Характеристика нежелательных явлений, зарегистрированных у больных на фоне терапии инфликсимабом

Побочные эффекты	Группы больных, абс. (%)	
	с полиартритом, n = 21	с пауциартритом, n = 26
Субфебрилитет	2 (9,5)	2 (7,7)
Тошнота, рвота	—	1 (3,8)
Аллергические реакции	4 (19)	1 (3,8)
Всего	6 (28,5)	4 (15,4)

инъекции антигистаминного препарата. Всем детям было продолжено лечение инфликсимабом, в дальнейшем побочных эффектов у них не отмечалось. За все время наблюдения нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата, не зафиксировано. Вследствие

вторичной неэффективности препарат был отменен 3 больным: 2 — с пауциартикулярным ювенильным ревматоидным артритом, после 5-го и 8-го введения; 1 — с полиартикулярным, после 7 введения. Результаты проведенного исследования позволяют сделать ряд заключений. Инфликсимаб обладает выраженным противовоспалительным эффектом у детей, страдающих ранним ювенильным ревматоидным артритом. У подавляющего большинства пациентов клинически значимое улучшение и достоверное снижение лабораторных показателей отмечается уже через 14 нед терапии. У 83% больных препарат индуцировал ремиссию заболевания с полным восстановлением функции суставов. Вторичная неэффективность развилась только у 3 больных. Наряду с высокой терапевтической эффективностью инфликсимаб обладал хорошей переносимостью. В связи с нежелательными явлениями препарат не был отменен ни у одного больного. Быстрое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, полное восстановление функции суставов, стойкий эффект препарата свидетельствует в пользу целесообразности его назначения у детей на ранних стадиях ювенильного ревматоидного артрита, в случае неэффективности метотрексата в течение 1–3 мес лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy J., Petty R. eds. Textbook of paediatric rheumatology, 2nd end. — New York: Churchill Livigstone, 2002.
- Алексеева Е. И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей // Качество жизни. Медицина. — 2008. — № 1. — С. 14–17.
- Horneff G., Augustin S. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // Med. Monatsschr. Pharm. — 2008. — V. 31, № 9. — P. 326–336.
- Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // JAMA. — 2005. — V. 294, № 13. — P. 1671–1684.
- Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis // Lancet. — 2007. — V. 369. — P. 767–778.
- Schett G. Immune cells and mediators of inflammatory arthritis // Autoimmunity. — 2008. — № 41. — P. 224–229.
- Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease // J. Pathol. — 2008. — V. 214. — P. 149–160.
- Ackermann C., Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease // Expert Opin. Ther. Targets. — 2007. — V. 11. — P. 1369–1384.
- Насонов Е. Л. Фактор некроза опухоли α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // Российский медицинский журнал. — 2000. — Т. 8, № 17. — С. 718–722.
- Olsen N.J., Stein C.M. New drugs for rheumatoid arthritis // New Engl. J. Med. — 2004. — V. 350, № 21. — P. 2167–2179.
- Takeuchi T., Yamanaka H., Inoue E. et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J) // Mod. Rheumatol. — 2008. — V. 18, № 5. — P. 447–454.
- Smolen J.S., Han C., van der Heide D.M. et al. Radiographic changes rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumor necrosis factor blockade // Ann. Rheum. Dis. — 2009. — V. 68, № 6. — P. 823–827.
- 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. — V. 25, № 4. — P. 540–555.
- Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Валиева С. И. и др. Влияние инфликсимаба на динамику функционального класса и рентгено-

- логические изменения хрящевой и костной ткани суставов у больных с различными вариантами ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 4. — С. 30–44.
- 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. — Т. 7, № 2. — С. 22–29.
 - Alexeyeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M. et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in the treatment of active refractory juvenile rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2006. — V. 65. — P. 173–191.
 - Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Валиева С. И. и др. Эффективность лечения инфликсимабом суставных вариантов ювенильного ревматоидного артрита / XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. — М., 2006. — С. 351–352.
 - 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. — Т. 8, № 3. — С. 18–26.
 - Allaart C.F., Breedveld F.C., Dijkman B.A. et al. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study // J. Rheumatol. Suppl. — 2007. — V. 80, № 10. — P. 25–33.
 - 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. — V. 68, № 7. — P. 1153–1158.
 - 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. — V. 52, № 1. — P. 27–35.
 - Takeuchi T. Indications for and use of biologics in early rheumatoid arthritis based on the evidence // Nippon Rinsho. — 2009. — V. 67, № 5. — P. 1043–1049.
 - Wallace C.A., Ruperto N., Gannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // J. Rheumatol. — 2004. — V. 31, № 11. — P. 2290–2294.