VSP_2_2009_BLOK_136_polos_coll.qxd 22.04.2009 21:00 Page 20

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

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность инфликсимаба у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом

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: 23.12.2008 г., **принята к печати:** 01.04.2009 г.

Целью проведенного открытого исследования была оценка эффективности и безопасности применения препарата инфликсимаб — моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО) α у 48 больных, страдающих ювенильным анкилозирующим спондилоартритом. Длительность наблюдения составила от 6 нед до 1,5 лет. Антицитокиновая терапия проводилась на фоне лечения иммунодепрессантами у 96% пациентов. Инфликсимаб назначался в средней дозе 7,4 ± 3,7 мг/кг массы тела на введение по стандартной схеме (0–2–6 нед и далее каждые 8 нед) путем внутривенных инфузий. В результате исследования было установлено, что инфликсимаб обладает выраженным противовоспалительным эффектом. Лечение инфликсимабом обеспечивало развитие ремиссии суставного синдрома, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности заболевания, уменьшение степени инвалидизации, повышение качества жизни у 84% больных спондилоартритом. Эффект препарата, наступавший после первого введения, сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Побочные эффекты включали трансфузионные реакции: субфебрилитет, головную боль, тошноту/рвоту у 10% больных, аллергический артрит — у 2% пациентов. Таким образом, терапия инфликсимабом является патогенетически обоснованной, эффективной и безопасной у больных с ювенильным анкилозирующим спондилоартритом.
Ключевые слова: *дети, ювенильный анкилозирующий спондилоартрит, инфликсимаб, лечение.*

A.L. Kozlova, Ye.I. Alekseeva, S.I. Valieva, T.M. Bzarova, A.M. Chomakhidze, K.B. Isaeva, R.V. Denisova, Ye.Yu. Gudkova, A.O. Lisitsyn

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

Effectiveness of infliximab in patients with juvenile ankylosing spondylarthritis

The objective of open-labeled study was estimation of effectiveness and safety of infliximab — monoclonal antibodies to tumor necrosis factor (TNF) α in treatment of 48 patients with juvenile ankylosing spondylarthritis. Duration of observation was 6 weeks — 1,5 years. Anticytokine treatment was administrated on the ground of therapy with immunosuppressive agents in 96% of patients. Infliximab was administrated in median dose 7,4 ± 3,7 mg/kg of body weight by standard scheme (0–2–6 — week and further every 8 weeks) intravenously. Results of a trial showed that infliximab has evident anti-inflammatory effect. Treatment with infliximab provided development of remission of articular syndrome, decreasing and normalization of laboratory indices of activity of disease, the rate of disability, and increasing of quality of life in 84% of patients. Effect of this medication was registered after first infusion and continued during all period of follow-up. Adverse effects included transfusion reactions: fever, head ache, nausea/vomiting in 10% of patients, allergic arthritis — in 2% of patients. Thus, treatment of infliximab is pathogenetically grounded, effective and safe in patients with juvenile ankylosing spondylarthritis.
Key words: *children, juvenile ankylosing spondylarthritis, infliximab, treatment.*

VSP_2_2009_BLOK_136_polos_coll.qxd 22.04.2009 21:00 Page 21

Анкилозирующий спондилоартрит — заболевание с очень древними корнями. Признаки, характерные для этой болезни, были выявлены при исследовании мумий фараона Рамзеса II и его потомков. Первое историческое описание анкилозирующего спондилоартрита в литературе датируется 1559 г., когда Реалдо Коломбо описал в своей книге «Анатомия» два скелета с характерными для анкилозирующего спондилоартрита изменениями. Столетием позже, в 1693 г., ирландский врач Бернард Коннор описал скелет человека с признаками сколиоза, в котором крестец, тазовая кость, поясничные позвонки и 10 грудных позвонков с ребрами были сращены в единую кость. Кроме того, существует еще несколько клинических описаний этой болезни, сделанных в середине XIX-го века. Но только описания Реалдо Коломбо в XVI веке, Бернарда Коннора в XVII веке, русского врача Владимира Бехтерева в 1893 г., немецкого врача Адольфа Штрюмпеля в 1897 г. и французского врача Пьера Мари в 1898 г. считаются первыми описаниями анкилозирующегося спондилоартрита [1].

Анкилозирующий спондилоартрит может развиваться как у взрослых, так и у детей. Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит — это хроническое воспалительное заболевание периферических суставов, сухожильно-связочного аппарата и позвоночника, начинающееся до 16-летнего возраста, характеризующееся преимущественной заболеваемостью лиц мужского пола, тенденцией к семейной агрегации и ассоциацией с HLA–B27 [2].

Особенности клинической картины болезни у детей дают основание обсуждать ее нозологическую обособленность, подобно ювенильному ревматоидному артриту, четко отграниченному от ревматоидного артрита взрослых [3].

Лечение анкилозирующего спондилоартрита остается сложной проблемой. Большинство лекарственных средств, которые называются «базисными препаратами» и применяются при ревматоидном артрите у больных анкилозирующим спондилоартритом, неэффективны или эффективны только в отношении отдельных проявлений болезни.

В патогенезе спондилоартрита существенное место принадлежит дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов [4, 5]. В каскаде провоспалительных цитокинов ключевое значение имеет фактор некроза опухоли (ФНО) α, обладающий воспалительной и иммунорегуляторной активностью [5–9]. Он способствует деструкции суставных поверхностей, принимает активное участие в костном ремоделировании и в развитии внутрисуставного остеолиза, активирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов, стимулирует синтез простагландинов и матриксных металлопротеиназ, включая коллагеназу и простагландин E_2, активирует остеокласты, регулирует продукцию многих хемокинов. Этот цитокин повышает экспрессию клеточных молекул адгезии, которые участвуют в миграции лимфоцитов в зону воспаления, и индуцирует синтез интерлейкина (ИЛ) 8, ИЛ 6, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерферона γ и др. [10].

Признание важной роли ФНО α в патогенезе анкилозирующего спондилоартрита привело к разработке ингибиторов этого цитокина — моноклональных антител против ФНО α. Одним из первых «биологических» агентов, который широко используется в ревматологической практике у взрослых больных, является инфликсимаб. Инфликсимаб представляет собой химерные IgG_1 моноклональные антитела, которые на 75% состоят из человеческого белка и на 25% — из мышиного. Мышиный фрагмент содержит локус связывания ФНО α, человеческий — обеспечивает эффекторные функции. Инфликсимаб соединяется с растворимым и связанным с мембранами клеток ФНО α, а также ингибирует многие из биологических эффектов этого цитокина.

Основным преимуществом «биологической» терапии является максимальная избирательность воздействия на иммунную систему, позволяющая устранить необходимое звено в патогенетической цепи, не воздействуя на клетки других органов и систем. Высокая специфичность антител исключает возможность их неспецифических влияний на другие иммунологические механизмы. По данным отечественной и зарубежной литературы, инфликсимаб эффективен у взрослых пациентов с анкилозирующим спондилоартритом, торпидным к лечению традиционными противоревматическими препаратами [11–15].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности терапии инфликсимабом у детей с ювенильным анкилозирующим спондилоартритом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 48 пациентов с ювенильным анкилозирующим спондилоартритом, из них 17 девочек и 31 мальчик (табл. 1). Диагноз устанавливался на основании критериев Garmisch-Partenkirchen (1987 г.) [16].

Анализ течения заболевания у детей, включенных в исследование, показал, что у 81% диагноз был установлен в поздние сроки, в среднем — на 6,5 году болезни. У подавляющего большинства пациентов процесс характеризовался непрерывным рецидивированием, высокой активностью, субфебрильной/фебрильной лихорадкой. Утренняя скованность в суставах беспокоила 58% детей, в позвоночнике — 8%, энтезопатии (воспалительные изменения в местах прикрепления сухожилий и связок к костям) определялись у 38% больных: в месте прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточным костям — у 17% детей, по ходу гребней подвздошных костей — у 19%, в местах костохондральных сочленений — у 8% больных; острый иридоциклит был выявлен или подтвержден у 19%, сакроилеит — у 46% пациентов. Все больные получали лечение иммунодепрессантами: сульфасалазином — 44% пациентов, метотрексатом — 21%, циклоспорином — 4%, комбинированную терапию циклоспорином с метотрексатом — 13%, сульфасалазином с метотрексатом — 11%, сульфасалазином, метотрексатом и циклоспорином — 8%, глюкокортикоидами лечились 13% больных.

Иммуносупрессивная терапия большинству больных была назначена в среднем через 16 мес от начала болезни. Несмотря на проводимую терапию у пациентов, включенных в исследование, сохранялась высокая активность болезни. Клиническая активность сопровождалась повышением лабораторных показателей: в клиническом анализе крови у большинства больных наблюдалась гипохромная анемия, повышение СОЭ, при иммунологическом исследовании выявилось повышение сывороточной

Таблица 1. Демографическая характеристика больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом, включенных в исследование

Показатель	Значение
Мальчики/девочки, абс.	31/17
Возраст, годы	12,8 ± 4,8
Длительность заболевания, годы	3,0 ± 2,9

VSP_2_2009_BLOK_136_polos_coll.qxd 22.04.2009 21:00 Page 22

концентрации IgM, IgG, С-реактивного белка (СРБ). HLA–B27 был выявлен у 29 пациентов (табл. 2).

Основанием для назначения биологического препарата — блокатора ФНО α, инфликсимаба (Ремикейд, Шеринг-Плау Сентрал Ист АГ, Швейцария) стала неэффективность проводимой терапии, рецидивирование и прогрессирование суставного синдрома, высокие лабораторные показатели активности болезни, нарастание функциональной недостаточности суставов, необходимость эффективного терапевтического воздействия для предотвращения инвалидизации пациентов. Препарат назначался с согласия 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.

Критерием включения в исследование были: нормальный сывороточный уровень мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ, отсутствие значимых очагов хронической инфекции. При наличии инфекции проводилось соответствующее лечение. Всем больным перед назначением инфликсимаба проводилось тщательное обследование на наличие туберкулеза, включающее туберкулиновый тест (реакция Манту), рентгенографию грудной клетки, при необходимости компьютерную томографию грудной клетки. При положительном и сомнительном результате туберкулинового теста (гиперемия, папула ⩾ 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 назначалось лечение инфликсимабом.

Таблица 2. Клинические и лабораторные показатели активности у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом до начала лечения инфликсимабом

Показатель	Значение
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	4,54 ± 0,40
Гемоглобин, г/л	117 ± 19
Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л	9,9 ± 2,53
Нейтрофилы, %	66,2 ± 11,1
Лимфоциты, %	25,9 ± 9,4
Тромбоциты, $\times 10^{9}$/л	418 ± 104
СОЭ, мм/ч	40,2 ± 14,6
СРБ, мг%	5,0 ± 3,7
IgM, мг%	144 ± 33
IgG, мг%	1541 ± 765
Число «активных» суставов	5,5 ± 1,8
Число суставов с ограничением функции	5,2 ± 1,7
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	58,2 ± 13,3
Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (по ВАШ), баллы	63,2 ± 14,7
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	1,6 ± 0,5

Примечание.
Здесь и далее: ВАШ — визуально-аналоговая шкала.

Всем пациентам перед началом, а в дальнейшем до и после каждого введения препарата проводилось полное клинико-лабораторное обследование. Контроль клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые 2 нед.

Инфликсимаб назначался в дополнение к иммунодепрессантам, которые получали больные. Дозы препаратов оставались неизменными в течение 3-х мес до начала анти-ФНО терапии (табл. 3).

Инфликсимаб назначался в дозе 7,4 ± 3,7 мг/кг массы тела на введение по стандартной схеме 0–2–6 нед, далее каждые 8 нед. Препарат вводится внутривенно капельно через инфузомат в течение 3–6 ч. Первые 30–45 минут скорость введения составляла 10–20 мл/ч, в последующем она постепенно увеличивалась до 80–120 мл/ч.

Для оценки результатов исследования использовались следующие показатели: число «активных» суставов (с признаками активного воспаления), число суставов с ограничением функции, СОЭ и сывороточная концентрация 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 Childhood Health Assesment Quesionnare (CHAQ).

Эффект терапии инфликсимабом оценивался через 1 нед от начала терапии, далее через 6, 30, 54, 78 нед лечения. Основным критерием эффективности в данном исследовании считалось достижение как минимум 50% улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR-pedi) после завершения третьей инфузии инфликсимаба. Под 50% улучшением понималось улучшение не менее 3 из 6 выше представленных показателей ⩾ 50% и при ухудшении ⩽ 30% не более 1 из 6 показателей [17]. Оценивали также 70%-е улучшение по указанным критериям и процент пациентов с ремиссией болезни. Эффект оценивался как отличный в случае дос-

Таблица 3. Фоновая терапия у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом, включенных в исследование

Препарат	Доза	Пациенты, абс. (%)
Сульфасалазин	34,1 ± 0,9 мг/кг	4 (8)
Метотрексат	16,1 ± 3,4 мг/м^2	36 (75)
Циклоспорин	3,8 мг/кг	1 (2)
Лефлуномид	30 мг/сутки	1 (2)
Циклоспорин + метотрексат	3,9 ± 0,6 мг/кг + 13,0 ± 2,7 мг/м^2	3 (6)
Циклоспорин + лефлуномид	2,8 мг/кг + 20 мг/сутки	1 (2)
Глюкокортикоиды	0,20 ± 0,13 мг/кг	4 (8)

VSP_2_2009_BLOK_136_polos_coll.qxd 22.04.2009 21:00 Page 24

тижения 70% улучшения, как хороший — 50% и как удовлетворительный при достижении 30% улучшения.

У 21 пациента (6 девочек и 15 мальчиков), в возрасте от 14 до 18 лет с выраженным поражением позвоночного столба эффект терапии оценивался по критериям Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS), включающим субъективную оценку боли и болезни по ВАШ, определение индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), индекса BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), наличия симптома Томайера (определение расстояния от кончиков пальцев до пола при максимальном наклоне вперед, не сгибая колен), симптома Отта (определение подвижности в грудном отделе позвоночника), модифицированного теста Шобера (определение подвижности в поясничном отделе позвоночника).

Безопасность терапии оценивалась путем учета нежелательных явлений, регулярного контроля гематологических и биохимических показателей. Длительность наблюдения составила от 6 нед до 1,5 лет.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Сравнение независимых количественных переменных проводилось с помощью U-теста Манна–Уитни, зависимых переменных — используя тест Вилкоксона. Качественные признаки представлены в виде частоты события (% наблюдений). Их сравнение проводили с помощью критерия Пирсона χ^2. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

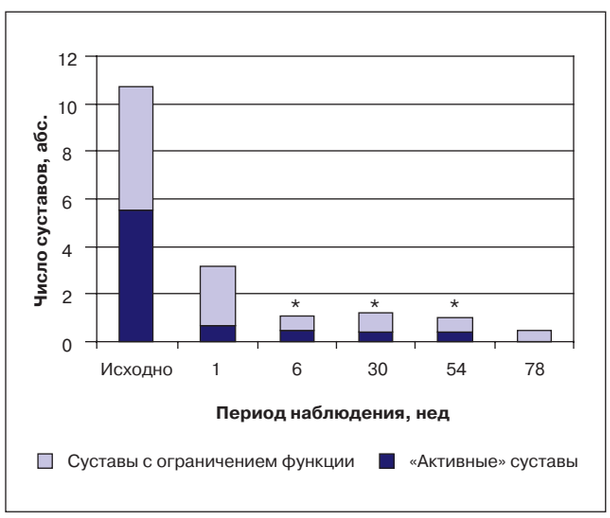
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уже после первой инфузии инфликсимаба была выявлена выраженная положительная динамика: купировалась лихорадка, утренняя скованность в суставах и позвоночнике исчезла у 37% и 2% детей соответственно, ее длительность значительно уменьшилась у 21% и 6% детей, соответственно; сократилось число энтезопатий у 21% больных. После 3-го введения препарата (6 нед наблюдения) у подавляющего большинства больных (75%) была зарегистрирована лекарственная ремиссия; 6 инфузий инфликсимаба (30 нед наблюдения) получили 44 пациента. Утренняя скованность в суставах и позвоночнике исчезла у 8% и 2%, длительность утренней скованности в суставах и позвоночнике уменьшилась у 13% и 4% детей, соответственно; сократилось число энтезопатий у 4%. Обострение иридоциклита зафиксировано у 5% больных; 12 введений препарата (78 нед наблюдения) получили 10 человек, у всех диагностирована клинико-лабораторная ремиссия (рис. 1–2).

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУСТАВНОГО СИНДРОМА

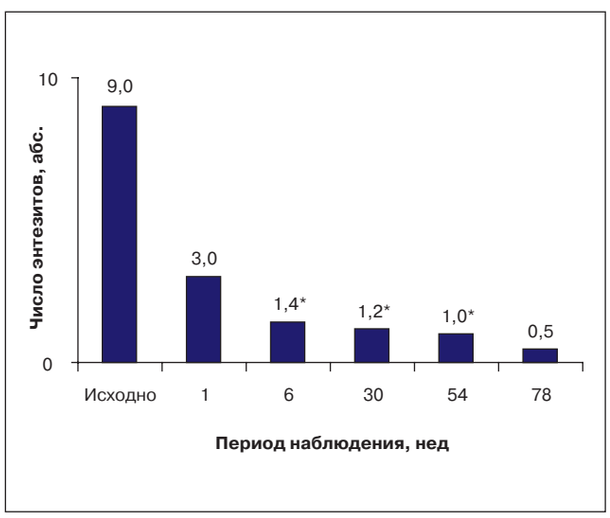
Уже после первой инфузии инфликсимаба (в среднем через неделю) выявлена статистически значимая и клинически выраженная положительная динамика показателей активности суставного синдрома, субъективной оценки боли и болезни по ВАШ, функциональной способности по опроснику CHAQ. При этом 70%-е улучшение было зарегистрировано у 69% пациентов. После третьей инфузии критериям 70%-го улучшения соответствовали уже 75% больных. После шестой инфузии инфликсимаба отличный эффект отмечен у 83% пациентов (табл. 4). После девятого введения ингибитора ФНО α у 84% больных суставной синдром практически купировался, о чем свидетельствует отчетливая положительная динамика всех показателей активности. Отмечено достоверное снижение выраженности боли и активности болезни, восстановилась способность к самообслуживанию, повысилось качество жизни детей. У 10 пациентов, получивших двенадцать инфузий препарата (78 нед наблюдения) сохранялась ремиссия суставного синдрома (рис. 1).

Рис. 1. Динамика числа «активных» суставов и суставов с ограничением функции у детей с ювенильным анкилозирующим спондилоартритом на фоне лечения инфликсимабом



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

Рис. 2. Динамика числа энтезитов у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом на фоне лечения инфликсимабом



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

VSP_2_2009_BLOK_136_polos_coll.qxd 22.04.2009 21:00 Page 25

Таблица 4. Динамика показателей активности заболевания на фоне лечения инфликсимабом у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом по критериям ACR-pedi

Показатель	Период наблюдения					
	исходно (*n* = 48)	через 1 нед (*n* = 48)	через 6 нед (*n* = 47)	через 30 нед (*n* = 44)	через 54 нед (*n* = 30)	через 78 нед (*n* = 10)
Число «активных» суставов	5,5 ± 1,8	0,7 ± 1,1**	0,5 ± 0,8**	0,4 ± 0,4**	0,4 ± 0,2**	–
Число суставов с ограничением функции	5,2 ± 1,7	2,5 ± 2,6*	0,6 ± 1,0**	0,8 ± 1,2**	0,6 ± 0,8**	0,5 ± 0,7
Общая оценка врача активности болезни (по ВАШ), баллы	58,2 ± 13,3	16,4 ± 15,6**	9,6 ± 6,8**	8,3 ± 9,7**	7,4 ± 5,4**	5,4 ± 6,4
Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (по ВАШ), баллы	63,2 ± 14,7	21,6 ± 21,2**	11,4 ± 7,8**	9,8 ± 7,4**	8,6 ± 6,2**	8,4 ± 5,8
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	1,6 ± 0,5	0,5 ± 0,6*	0,2 ± 0,2*	0,2 ± 0,2*	0,2 ± 0,1*	0,1 ± 0,01
СОЭ, мм/ч	40,2 ± 14,6	19,6 ± 20**	11 ± 3,1**	8 ± 5,6**	8,6 ± 6,2**	11,4 ± 4,7
СРБ, мг%	5,0 ± 3,7	3,0 ± 3,4*	0,5 ± 0,4*	0,2 ± 0,2*	0,3 ± 0,1*	0,4 ± 0,6

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

ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ

Быстрое и достоверное снижение СОЭ отмечалось уже после первого введения препарата. Наблюдалась тенденция к снижению числа нейтрофилов и увеличению числа лимфоцитов периферической крови. К 6-й нед достоверно снизился сывороточный уровень СРБ, повысилось содержание гемоглобина в эритроцитах. Концентрация IgG и IgM в сыворотке крови нормализовалась к 30-й нед лечения (табл. 5).

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУСТАВНОГО СИНДРОМА ПО КРИТЕРИЯМ ASAS

У детей в возрасте от 14 до 18 лет с выраженным поражением позвоночного столба уже после первого введения инфликсимаба 70%-е улучшение было зарегистрировано у 86% больных. После третьей инфузии — у 95% пациентов. После шестой инфузии инфликсимаба отличный эффект отмечен у 86% детей, у них зафиксирована лекарственная ремиссия. Статистически значимо улучшились показатели ВАШ, индекса BASDAI, индекса BASFI, позвоночные индексы и лабораторные показатели. У 11 пациентов, получивших девять введений препарата (54 нед наблюдения), сохранялась клинико-лабораторная ремиссия (табл. 6).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОТМЕНА ПРЕПАРАТА

За 12–18 мес исследования побочные эффекты на введение инфликсимаба в виде субфебрилитета были отмечены у 2 (4%) детей, головной боли — у 2 (4%), тошноты/рвоты — у 1 (2%) ребенка. Данные симптомы купировались самостоятельно. Серьезный побочный эффект (случай аллергического артрита) развился у 1 (2%) больного, что

Таблица 5. Динамика лабораторных показателей активности у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом на фоне лечения инфликсимабом

Показатель	Исходно (*n* = 48)	Через 1 нед (*n* = 48)	Через 6 нед (*n* = 47)	Через 30 нед (*n* = 44)	Через 54 нед (*n* = 30)	Через 78 нед (*n* = 10)
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	4,54 ± 0,40	4,43 ± 0,26	4,56 ± 0,52	4,86 ± 0,18	4,8 ± 0,48	4,83 ± 0,32
Гемоглобин, г/л	117,1 ± 19,6	115,4 ± 7,8	127,6 ± 12,7*	141 ± 8,2**	135,3 ± 18,2**	132,8 ± 13,4
Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л	9,9 ± 2,5	7,1 ± 1,9*	7,1 ± 2,3*	7,3 ± 1,6*	8,4 ± 3,8*	7,6 ± 2,7
Нейтрофилы, %	66,2 ± 11,1	46,2 ± 14,2**	38,0 ± 12,8***	42,9 ± 5,7***	48,2 ± 17,9**	48,5 ± 8,5
Лимфоциты, %	25,9 ± 9,4	43,1 ± 12,9**	56,5 ± 11,9***	40,9 ± 6,4**	36,6 ± 16,2*	42,2 ± 7,2
Тромбоциты, $\times 10^{9}$/л	418 ± 104	398 ± 103	311 ± 23***	321 ± 46**	301 ± 62***	258 ± 66
СОЭ, мм/ч	40,2 ± 14,6	19,6 ± 20,0***	11,0 ± 3,1***	8 ± 6,6***	8,6 ± 6,2***	11,4 ± 4,7
СРБ, мг%	5,0 ± 3,7	3,0 ± 3,4**	0,5 ± 0,4***	0,2 ± 0,2***	0,3 ± 0,1***	0,4 ± 0,6
IgM, мг%	144 ± 33	172 ± 40*	154 ± 55	114 ± 56*	136 ± 47	112 ± 36
IgG, мг%	1541 ± 765	1317 ± 266*	1055 ± 182***	1031 ± 151***	1080 ± 52***	1120 ± 42

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

VSP_2_2009_BLOK_136_polos_coll.qxd 22.04.2009 21:00 Page 26

Таблица 6. Динамика показателей активности заболевания на фоне лечения инфликсимабом у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом по критериям ASAS

Показатель	Период наблюдения					
	исходно (*n* = 21)	через 1 нед (*n* = 21)	через 6 нед (*n* = 21)	через 30 нед (*n* = 16)	через 54 нед (*n* = 11)	через 78 нед (*n* = 5)
Общая оценка активности болезни (по ВАШ), баллы	54,2 ± 26,9	23,4 ± 22,8**	21,2 ± 20,6**	8,3 ± 7,4**	8,6 ± 7,2**	7,3 ± 5,4
Индекс BASDAI, баллы	58,3 ± 18,4	22,4 ± 18,3**	21,3 ± 15,8**	12,8 ± 7,6**	8,4 ± 6,3**	7,6 ± 3,4
Индекс BASFI, баллы	46,3 ± 29,7	18,9 ± 12,5**	12,8 ± 15,5**	9,8 ± 4,7**	6,4 ± 5,8**	5,2 ± 2,8
Симптом Томайера, см	9,3 ± 7,9	6,7 ± 4,9*	0,8 ± 0,6**	0,8 ± 0,7**	0,8 ± 0,8**	0,8 ± 0,6
Модифицированный тест Шобера, см	4,1 ± 3,4	3,4 ± 1,2*	3,1 ± 0,7*	3,2 ± 0,8*	3,0 ± 0,7*	3,1 ± 0,9
Симптом Отта, см	3,6 ± 1,5	3,1 ± 0,9*	2,8 ± 0,4*	2,6 ± 0,4*	2,7 ± 0,4*	2,7 ± 0,4
СОЭ, мм/ч	32,5 ± 16,1	12,8 ± 5,8**	7,3 ± 3,4**	8,6 ± 4,3**	6,3 ± 3,7**	8,4 ± 3,8
СРБ, мг%	2,9 ± 1,7	1,8 ± 1,6*	1,2 ± 0,4*	0,4 ± 0,3**	0,2 ± 0,1**	0,2 ± 0,1

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

потребовало внутривенного введения глюкокортикоида с отменой инфликсимаба.

Семи пациентам лечение было прекращено: у 1-го (2%) — вследствие достижения 18-летнего возраста, у 2-х (4%) — из-за обострения иридоциклита. Вследствие вторичной неэффективности препарат был отменен 4 (8%) больным: троим — после 3-го, одному — после 6-го введения.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать ряд заключений. Инфликсимаб обладает быстрым выраженным противовоспалительным эффектом у детей, страдающих ювенильным анкилозирующим спондилоартритом. У подавляющего большинства эффект развивается уже после первой инфузии. У пациентов значительно уменьшается выраженность болевого синдрома, длительность скованности в периферических суставах и в позвоночнике. Клинически значимое улучшение и достоверное снижение лабораторных показателей активности наблюдалось уже через 1,5 мес лечения. В эти сроки у 75% больных была зарегистрирована лекарственная ремиссия. При дальнейшем наблюдении эффект препарата нарастал у большинства пациентов. Вторичная неэффективность развилась только у 4-х больных. Наряду с высокой терапевтической эффективностью инфликсимаб обладал хорошей переносимостью. В связи с нежелательными явлениями препарат был отменен лишь у одного больного.

Таким образом, ингибитор ФНО α (инфликсимаб) может применяться у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом, рефрактерном к стандартной иммуносупрессивной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочкова А.Г. Анкилозирующий спондилит. — М.: Институт ревматологии РАМН, 2005. — С. 3–26.
2. Никишина И.П. Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит. Практическое руководство по детским болезням. Том III / Под общей ред. В.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцева. — М.: Медпрактика, 2004. — С. 620–49.
3. Кузьмина Н.Н. Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит. Детская ревматология: Руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. — М.: Медицина, 2002. — С. 141–182.
4. Fearon U., Veale D.J. Pathogenesis of psoriatic arthritis // Clin. Exp. Dermatol. — 2001. — № 26. — P. 333–337.
5. Kalden J.R. Emerging role of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatic diseases // Arthritis Res. — 2002. — V. 4 (Suppl. 2). — P. 534–540.
6. Mease P., Kivitz A.J., Burch F.X. et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: sarety, efficacy, and effect on disease progression // Arthritis Rheum. — 2004. — V. 50. — P. 2264–2272.
7. Beutler B.A. The role of tumor necrosis factor in health and disease // J. Rheumatol. — 1999. — V. 26 (Suppl. 57). — P. 16–21.
8. Granfors K., Marker-Hermann E., De Kayser F. The cutting edge of spondiloarthropathy research in the millennium // Arthritis Rheum. — 2002. — V. 46, № 3. — P. 606–613.
9. Mease P., Antoni C.E. Psoriatic arthris treatment: biological response modifiers // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — V. 64 (Suppl. 2). — P. 78–82.
10. Бадокин В.С. Эффективность ингибиторов биологического ответа при псориатическом артрите // Врач. — 2005. — № 5. — С. 48–52.
11. Reed M.R., Taylor A.L. Tumor necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis // Intern. Med. J. — 2008. — V. 38, № 10. — P. 781–789.
12. Haibel H., Song I.H., Rudwaleit M., et al. Multicenter open-label study with infliximab in active ankylosing spondylitis over 28 week in daily practice // Clin. Exp. Rheumatol. — 2008. — V. 26, № 2. — P. 247–252.
13. Braun J., Deodhar A., Dijkmans B. et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period // Arthritis Rheum. — 2008. — V. 59, № 9. — P. 1270–1278.
14. Griffoul I., Giraudeau B., Mulleman D. et al. Infliximab for treating axial spondylarthropathy in everyday practice // Joint Bone Spine. — 2009. — V. 76, № 1. — P. 39–43.
15. Румянцева О.А. Исследование эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты) // Научно-практическая ревматология. — 2006. — № 4. — С. 11–19.
16. Preur A.M., Dougados M., Listrat V., Amor B. Evaluation of four sets of criteria for spondyloarthropathy in children: a multicenter cross-sectional European study // Arthritis Rhem. — 1992. — V. 35 (Suppl.). — P. 190.
17. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P. et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial // Lancet. — 2008. — V. 372, № 9636. — P. 383–391.