

Е.И. Алексеева¹, А.М. Алексеева², Т.М. Бзарова¹, С.И. Валиева¹, Е.Ю. Афонина²¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва² Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита

ЦЕЛЬЮ ПРОВЕДЁННОГО ОТКРЫТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЫЛА ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К ФАКТОРУ НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ АЛЬФА (ИНФЛИКСИМАБА) У 37 БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ЮРА. В ПЕРВУЮ ГРУППУ ВКЛЮЧЕНО 16 ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЁЛЫМ, ДЛИТЕЛЬНО ТЕКУЩИМ, СИСТЕМНЫМ ПО ДЕБЮТУ ЮРА, ВО ВТОРУЮ — 21 БОЛЬНОЙ С СУСТАВНЫМ ВАРИАНТОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ПО ДЕМОГРАФИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ ГРУППЫ БЫЛИ СОПОСТАВИМЫ. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ НАБЛЮДЕНИЯ СОСТАВИЛА ОТ 6 НЕДЕЛЬ ДО 2 ЛЕТ. НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ ВСЕ ДЕТИ ПОЛУЧАЛИ ЛЕЧЕНИЕ ИММУНОДЕПРЕССАНТАМИ. ТРОЕ БОЛЬНЫХ — ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ *PER OS*. ИНФЛИКСИМАБ НАЗНАЧАЛСЯ В СРЕДНЕЙ ДОЗЕ $6,5 \pm 3,0$ МГ/КГ/ВВЕДЕНИЕ ПО СТАНДАРТНОЙ СХЕМЕ 0, 2, 6 И ДАЛЕЕ КАЖДЫЕ 8 НЕДЕЛЬ ПУТЁМ ВНУТРИВЕННЫХ ИНФУЗИЙ. ИНФЛИКСИМАБ БЫЛ ДОСТОВЕРНО БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВЕН У БОЛЬНЫХ С СУСТАВНОЙ ФОРМОЙ ЮРА ($P < 0,01$). ПОСЛЕ 2-ГО ВВЕДЕНИЯ (3 НЕДЕЛИ НАБЛЮДЕНИЯ) РЕМИССИЯ БЫЛА ЗАФИКСИРОВАНА У ВСЕХ ПАЦИЕНТОВ С СУСТАВНЫМ ВАРИАНТОМ РАННЕГО ЮРА, ЛИШЬ У 2 ДЕТЕЙ С СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ В СРЕДНЕМ ЧЕРЕЗ 7 МЕСЯЦЕВ ЛЕЧЕНИЯ. В ПЕРВОЙ ГРУППЕ ПРЕКРАТИЛИ ЛЕЧЕНИЕ 50% БОЛЬНЫХ В СВЯЗИ С НЕЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И 25% ДЕТЕЙ — В СВЯЗИ С РАЗВИТИЕМ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРЕПАРАТА. ВО ВТОРОЙ ГРУППЕ ПРЕПАРАТ БЫЛ ОТМЕНЁН В СВЯЗИ С НЕЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТОЛЬКО 2 ПАЦИЕНТАМ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, ТЕРАПИЯ ИНФЛИКСИМАБОМ ЯВЛЯЕТСЯ ОБОСНОВАННОЙ, БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНОЙ И БЕЗОПАСНОЙ У БОЛЬНЫХ С СУСТАВНЫМ ВАРИАНТОМ ЮРА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, ИНФЛИКСИМАБ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделением ревматологии
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, 2/62,
тел. (495) 134-14-94
Статья поступила 21.07.2005 г.,
принята к печати 16.03.2006 г.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — одно из наиболее частых ревматических заболеваний у детей, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1, 2]. Иммуносупрессивная терапия существенно облегчила клиническую симптоматику у многих больных ЮРА, улучшила качество их жизни [3–5]. Однако некоторые пациенты остаются рефрактерны к проводимому лечению [6, 7]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии [8].

В последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в изучении некоторых звеньев патогенеза ревматоидного артрита [9, 10]. Признана центральная роль определённых иммунокомпетентных клеток и цитокинов в развитии событий, происходящих в суставах при этом заболевании [11–13]. Особое значение придается провоспалительному цитокину — фактору некроза опухолей альфа (ФНО-α) [14, 15]. Он продуцируется главным образом моноцитами, макрофагами, фибробластами, а также Т- и В-лимфоцитами, оказывая многочисленные иммуномодулирующие и провоспалительные эффекты [16]. ФНО-α способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной массы [17]. Этот цитокин индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов, включая

Ye.I. Alekseyeva¹, A.M. Alekseyeva², T.M. Bzarova¹,
S.I. Valiyeva¹, E.Yu. Afonina²

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

² I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

Efficacy of infliximab in therapy of refractory juvenile rheumatoid arthritis (JRA)

THE PURPOSE OF THIS OPEN STUDY WAS TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF INFLIXIMAB, AN ANTI-TNF-α MONOCLONAL ANTIBODY, IN 37 CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA). GROUP 1 COMPRISED 16 PATIENTS WITH SEVERE LONG-TERM JIA WITH SYSTEMIC ONSET. GROUP 2 COMPRISED 21 PATIENTS WITH OLIGO- AND POLYARTICULAR JIA. GROUPS WERE MATCHED IN DEMOGRAPHIC FEATURES. THE FOLLOW-UP PERIOD HAS RANGED BETWEEN 6 WEEKS AND 2 YEARS. ALL CHILDREN RECEIVED INFLIXIMAB AND CONCOMITANT DMARD THERAPY, 3 OF THEM RECEIVED ORAL GLUCOCORTICOID. INFLIXIMAB WITH A MEAN DOSE OF $6,5 \pm 0,3$ MG/KG WAS ADMINISTERED INTRAVENOUSLY AT BASELINE, 2, 6 AND EVERY 8 WEEK. INFLIXIMAB HAS SHOWN STATISTICALLY SIGNIFICANT IMPROVEMENT ($P < 0,01$) IN ALL PATIENTS WITH EARLY OLIGO- AND POLYARTICULAR JIA (GROUP 2). REMISSION FOLLOWING THE SECOND INFUSION (AT THE 3 WEEK OF OBSERVATION) HAS BEEN REGISTERED IN ALL PATIENTS WITH OLIGO- AND POLYARTICULAR JIA, MEANWHILE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC JIA REMISSION HAS BEEN REGISTERED ONLY IN 2 CASES AT A TIME OF 7 MONTHS OF TREATMENT WITH INFLIXIMAB. EIGHT (50%) PATIENTS FROM GROUP 1 AND 2 CHILDREN (9,5%) FROM GROUP 2 DISCONTINUED INFLIXIMAB DUE TO INEFFECTIVITY. 5 (24%) OF PATIENTS FROM GROUP 2 DEVELOPED SIDE EFFECTS THAT LED TO INFLIXIMAB DISCONTINUATION. THEREFORE, THE THERAPY WITH INFLIXIMAB HAS PROVED TO BE SOUND, SAFE AND EFFECTIVE WITH BEST RESULTS IN PATIENTS WITH OLIGO- AND POLYARTICULAR JIA.

KEY WORDS: JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, INFLIXIMAB, CHILDREN.

интерлейкин-1 (ИЛ 1), ИЛ 6, ИЛ 8 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [18, 19]. ФНО- α индуцирует экспрессию молекул адгезии (ICAM) и Е-селектин, которые способствуют дальнейшей инфильтрации синовиальной мембраны клетками иммунной системы [20–22]. Кроме того, ФНО- α индуцирует продукцию металлопротеиназы — фермента, который принимает участие в разрушении хряща и костной матрицы [23, 24]. Учитывая ключевую роль в развитии событий при ревматоидном артрите, анти-ФНО- α терапия представляет чрезвычайно важный подход к лечению этого заболевания [25–27].

Успехи в генной инженерии позволили синтезировать моноклональные антитела против ФНО- α . Одним из первых «биологических» агентов, который широко используется в ревматологической практике у взрослых больных, является инфликсимаб. Инфликсимаб представляет собой химерные IgG₁ моноклональные антитела, которые на 75% состоят из человеческого белка и на 25% — из мышиного. Мышиный фрагмент содержит место 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 ФНО- β .

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 ревматоидным артритом, торпидным к лечению традиционными противоревматическими препаратами [28–30].

Всё вышеизложенное явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель: оценить эффективность и безопасность терапии инфликсимабом у больных с тяжёлым ювенильным ревматоидным артритом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 37 детей с ювенильным ревматоидным артритом. Диагноз устанавливался на основании критериев Американской коллегии ревматологов (АКР) [31, 32]. Все больные получили 3 и более инфузии препарата (табл. 1). На первом этапе (ноябрь 2002 г. — октябрь 2004 г.) в исследование были включены 16 пациентов — I группа) с тяжёлым, длительно текущим, системным по дебюту ЮРА, торпидным к терапии глюкокортикоидами (ГК), НПВП, и по меньшей мере двумя иммуносупрессантами с обязательным использованием метотрексата.

Второй этап исследования (октябрь 2004 г. — декабрь 2005 г.) был начат после анализа эффективности инфликсимаба у больных поздним системным ЮРА. В исследование включались дети с суставным вариантом заболевания — 21 больной (II группа), по длительности соответствующим раннему (до 3 лет) или очень раннему ЮРА (до 1-го года). Группы были сопоставимы по демографическим показателям. По длительности болезни между группами отмечалась статистическая разница. У подавляющего большинства больных второй группы был ранний ЮРА, у 38% (8) детей длительность болезни не превышала 1 года. У детей из первой группы был поздний ЮРА, средняя длительность $6,9 \pm 3,4$ лет. Серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ) были по одному ребёнку из каждой группы. Хронический передний увеит выявлен у 2 детей, острый — у 1 больного. Длительность наблюдения составила от 6 нед до 2 лет.

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика больных ЮРА, включённых в исследование

Показатель	Системные варианты I гр (n = 16)	Суставные варианты II гр (n = 21)
Девочки	8	8
Мальчики	8	13
Возраст, годы (M $\pm$ m)	$11,7 \pm 4,2$	$8,7 \pm 4,6$
Длительность заболевания, годы (M $\pm$ m)	$6,9 \pm 3,4$	$3,1 \pm 2,9^{**}$
Число больных с длительностью болезни < 1 г.	1 (6%)	8 (38%)
Серопозитивные по РФ	1 (6%)	1 (5%)
Активность (%)		
I степень	0	1 (5%)
II степень	3 (19%)	12 (57%)
III степень	13 (81%)	8 (38%)
Анатомический класс (%)		
0 + 1	1 (6%)	5 (24%)
1 + 2	4 (25%)	7 (33%)
2 + 3	8 (50%)	7 (33%)
2 + 4	3 (19%)	1 (5%)
Функциональный класс (%)		
I	0	0
II	11 (69%)	12 (57%)
III	3 (19%)	5 (24%)
IV	2 (12%)	4 (19%)
DAS4 < 2,4	4 (25%)	4 (19%)
2,4 < DAS4 $\leq$ 3,7	5 (31%)	12 (57%)
DAS4 > 3,7	7 (44%)	5 (24%)
DAS28 $\leq$ 3,2	3 (19%)	0
3,2 < DAS28 $\leq$ 5,1	7 (44%)	17 (81%)
DAS > 5,1	6 (38%)	4 (19%)

** p < 0,01.

По активности суставного синдрома группы были сопоставимы. Количество опухших, болезненных, активных и суставов с нарушенными функциями, выраженность экссудации и боли, суставные индексы (Ричи, Томпсона–Кирвана, Лансбури), качество жизни (HAQ), способность к самообслуживанию, субъективная оценка активности болезни по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в обеих группах статистически не отличались. В группе с суставным вариантом ЮРА субъективная оценка боли была выше, чем с системным вариантом болезни (p < 0,05).

На момент включения в исследование такие тяжёлые системные проявления, как кардит, пневмонит и полисерозит, у всех больных первой группы купировались на фоне традиционной противоревматической терапии. Из системных проявлений у них отмечались субфебрильная/фебрильная температура тела — у 50%, лимфаденопатия — у 50%, гепатомегалия — у 25%, спленомегалия и сыпь — у одного больного. У 50% детей второй группы наблюдался субфебрилитет, у 70% больных — лимфаденопатия. По шкале активности DAS4 и DAS28 группы не имели достоверных различий (табл. 1). В первой группе у 7 (44%) больных DAS4 > 3,7, что соответствовало высокой степени активности заболевания, у 5 (31%) больных 2,4 < DAS4 $\leq$ 3,7 — умеренной активности и у 4 (25%) DAS4 $\leq$ 2,4 — низкой активности болезни. По индексу DAS28: у 6 (37%) больных активность заболевания расценивалась как высокая DAS28 > 5,1, у 7 (44%) пациентов — как умеренная 3,2 < DAS28 $\leq$ 5,1 и у 3 — как низкая DAS28 $\leq$ 3,2. Во второй группе у 12 (57%) больных по ак-

тивности DAS4 зарегистрирована умеренная активность, у 5 (24%) детей — высокая, у 4 (19%) — низкая активность болезни. По индексу DAS 28 у подавляющего большинства больных активность оценена как умеренная, у 4 (19%) пациентов — как высокая.

Высокая клиническая активность болезни сопровождалась общевоспалительной реакцией. В анализе периферической крови у 95% больных как из 1-й, так и 2-й группы наблюдались гипохромная анемия, у половины детей — лейкоцитоз и повышение уровней иммуноглобулинов М и G в сыворотке крови. У 25% больных из 1-й группы и у 16% из 2-й выявлен нейтрофилёз. Уровень тромбоцитов был достоверно выше у больных с системным вариантом ЮРА ($p < 0,05$), цветовой показатель — у детей с суставным вариантом заболевания ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2. Лабораторные показатели у больных ЮРА, включённых в исследование ($M \pm m$)

Показатель	Системные варианты I гр (n = 16)	Суставные варианты II гр (n = 21)
Эритроциты, 10^{12} /л	$4,6 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,3$
Гемоглобин, г/л	$100,7 \pm 14,2$	$108,9 \pm 11,1$
Цветной показатель	$0,66 \pm 0,08$	$0,73 \pm 0,08^*$
Лейкоциты, 10^9 /л	$12,8 \pm 7,1$	$9,7 \pm 3,7$
Нейтрофилы, %	$62,6 \pm 12,1$	$57,9 \pm 15,5$
Лимфоциты, %	$30,1 \pm 11,7$	$32,4 \pm 12,9$
Тромбоциты, 10^9 /л	$581,7 \pm 200,1$	$435,9 \pm 155,0^*$
СОЭ, мм/ч	$47,9 \pm 11,8$	$37,9 \pm 13,9^*$
С-РБ, мг%	$7,1 \pm 6,4$	$5,3 \pm 5,4$
IgM, мг%	$175,6 \pm 88,5$	$149,4 \pm 54,8$
IgG, мг%	$1374,7 \pm 592,2$	$1475,0 \pm 737,6$

* $p < 0,05$.

У половины пациентов с системными вариантами ЮРА выявлялись типичные анатомические изменения в суставах: выраженный остеопороз, сужение суставных щелей, костно-хрящевые эрозии, подвывихи в суставах (2–3-й анатомический класс в соответствии с критериями Штейнброткера), у 3 больных — анкилозирование в суставах (4-й анатомический класс). У половины больных с суставным вариантом ЮРА анатомические изменения в суставах были менее выражены. Они характеризовались эпифизарным остеопорозом с умеренным сужением межсуставных щелей и единичными эрозиями, что соответствовало 1–2-му анатомическому классу, анкилозирование в суставах выявлено лишь у 1 ребёнка (табл. 1).

Перед началом лечения у всех пациентов отмечалась различная степень инвалидизации (табл. 1). У большинства детей как с системным, так и суставным вариантом ЮРА функциональные ограничения суставов не сопровождалось ограничением способности к самообслуживанию (функциональный класс II). Ограничение самообслуживания было у 31% больных из 1-й и 2-й групп, 12 и 19% детей соответственно нуждались в постоянной посторонней помощи, самостоятельно не передвигались (ФК IV).

Таким образом, активность суставного синдрома и степень инвалидности у больных обеих групп достоверно не отличались, несколько выше были лабораторные показатели активности (СОЭ, количество тромбоцитов, уровень СРБ) в первой группе. Достоверно более выраженными у больных первой группы были анатомические изменения в суставах.

Критериями включения в исследование на первом этапе были:

- системный ЮРА длительностью > 3 лет;
- неэффективность иммунодепрессивной терапии с обязательным применением метотрексата;
- наличие не менее 4 активных суставов;
- наличие и/или отсутствие системных проявлений.

На втором этапе:

- суставные варианты ЮРА;
- длительность заболевания не менее 3 лет;
- наличие не менее 4 активных суставов;
- отсутствие системных проявлений;
- неэффективность иммунодепрессивной терапии.

А также нормальный уровень мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ, отсутствие значимых очагов хронической инфекции, отрицательная реакция Манту. При наличии инфекции проводилось соответствующее лечение. Всем пациентам перед началом лечения инфликсимабом проведено полное клинико-лабораторное обследование, которое затем проводилось до и после каждого введения препарата. Контроль общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи осуществлялся каждые две недели.

Функциональную способность суставов оценивали в соответствии с критериями Штейнброткера [33], а также на основании специальной анкеты, отражающей качество жизни и ежедневную активность пациентов [34].

Показанием для назначения инфликсимаба являлось наличие тяжёлого рецидивирующего ЮРА, торпидного к терапии ГК и иммунодепрессантами, выраженная гормонозависимость у больных первой группы, — ранний и очень ранний суставной ЮРА у больных второй группы.

Оценка эффективности терапии проводилась по следующим критериям: количество опухших, болезненных и активных суставов, функциональный статус, СОЭ, концентрации IgG, уровень СРБ.

Для оценки активности ЮРА нами использовались интегративные индексы DAS (шкала активности болезни) [35], рекомендованные Европейской лигой против ревматизма для клинических исследований у больных РА. При этом учитывались следующие показатели: индекс Ричи, количество опухших суставов, СОЭ, общая оценка состояния здоровья (HAQ) и вычисляли индекс по следующей формуле:

$$DAS4 = 0,53938 \times \sqrt{\text{индекс Ричи}} + 0,06465 \times (\text{количество припухших суставов}) + 0,33 \times \ln \text{СОЭ} + 0,00722 \times (\text{общая оценка состояния здоровья по ВАШ}).$$

Также производили подсчёт индекса DAS28, в котором оценивали болезненность и припухлость 28 суставов по формуле:

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{\text{число болезненных суставов}} + 0,28 \times \sqrt{\text{число припухших суставов}} + 0,70 \times \ln \text{СОЭ} + 0,014 \times (\text{общая оценка состояния здоровья по ВАШ}),$$

где $\ln$ — натуральный логарифм.

Индивидуальную эффективность терапии инфликсимабом оценивали по критериям АКР и Европейской лиги против ревматизма (снижение на 20, 50 и 70% показателей субъективной оценки боли и болезни по ВАШ, HAQ, количества активных суставов, суставов с нарушенными функциями и СОЭ).

Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с использованием программ Statistica 6.0 следующими методами: ранговая корреляция по Спирмену, различия в индексах оценки эффективности были

оценены, используя тест сопряженных пар Вилкоксона. Для сравнения групп использовали критерий Манна–Уитни. Достоверными считались различия при уровне ($p < 0,05$).

Предшествующая терапия

В анамнезе у всех больных из первой группы были тяжёлые системные проявления: фебрильная и гектическая лихорадка, кардит, полисерозит, пневмонит, пятнистая сыпь — в связи с чем 81% пациентов получали преднизолон перорально в дозе от 10 до 45 мг/сут на протяжении от 3 мес до 8 лет, также все дети лечились пульс-терапией метилпреднизолоном и внутрисуставными инъекциями с глюкокортикоидами, неоднократно — внутривенным иммуноглобулином.

Иммуносупрессивную терапию (метотрексат, циклоспорин, плаквенил) 5 (31%) детей получили через 1 год от начала заболевания, 11 детей — в сроки от 2 до 5 лет (метотрексат, циклоспорин, плаквенил, сульфасалазин). Все дети лечились НПВП. До начала лечения инфликсимабом 81% больных проводились внутрисуставные пункции с глюкокортикоидами от 1 до 3 раз в месяц, 19% — 1 раз в полгода.

В группе с суставным вариантом терапии иммунодепрессантами получали 86% больных: 13 (72%) детей — метотрексат, 1 (5%) — циклоспорин А. Комбинированную иммуносупрессивную терапию получали 5 (28%) пациентов, из них 3 (17%) метотрексат и циклоспорин А, по 1 (5%) больному — метотрексат и лефлуномид, циклоспорин А и лефлуномид. Перед началом лечения инфликсимабом 3 (14%) пациентам назначен метотрексат. Преднизолон через рот принимали 2 детей в средней суточной дозе 0,74 мг/кг. Внутрисуставные пункции с глюкокортикоидами 43% пациентов получали 1 раз в 3 месяца, 23% — ежемесячно. НПВП лечились 7 (33%) больных. Одному ребёнку с острым увеитом проводилось местное лечение глюкокортикоидами.

Фоновая терапия

На фоне проведения антицитокиновой терапии все дети продолжали лечиться иммунодепрессантами: циклоспорином А (средняя суточная доза $3,9 \pm 0,5$ мг/кг) — 11% (4) детей, метотрексатом (средняя доза $8,8 \pm 2,0$ мг/м² в нед) —

60% (22), циклоспорином А ($3,7 \pm 0,4$ мг/кг в сут) в сочетании с метотрексатом ($7,8 \pm 2,0$ мг/м² в нед) — 22% (8) пациентов, циклоспорином А ($4,4 \pm 0,8$ мг/кг в сут) с лефлуномидом (10–20 мг/сут) — 5% (2), лефлуномидом (10–20 мг/сут) с метотрексатом ($5,5$ мг/м² в нед) — 3% (1) детей. Пероральные глюкокортикоиды получали 3 детей в средней дозе 0,37 мг/кг в сут.

Инфликсимаб назначали в средней дозе $6,5 \pm 3,0$ мг/кг на введение (2,1–13,3 мг/кг на введение) по стандартной схеме 0, 2-я, 6-я неделя, далее каждые 8 недель. Препарат вводили внутривенно капельно в течение 3–4 часов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика показателей суставного синдрома

Уже после первой инфузии инфликсимаба как в I-й, так и во II-й группах больных выявлена статистически достоверная (в среднем через неделю) и выраженная положительная динамика со стороны показателей активности суставного синдрома, субъективной оценки боли и болезни по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индексов качества жизни и самообслуживания по HAQ.

В первой группе наблюдалось достоверное уменьшение количества опухших суставов ($p < 0,01$) (рис. 1), выраженности экссудации ($p < 0,001$), количества болезненных суставов ($p < 0,001$) (рис. 2), индекса боли ($p < 0,001$), количества активных суставов ($p < 0,001$) (рис. 3) и количества суставов с нарушением функции ($p < 0,01$) (рис. 4). Снизилась все суставные индексы: Ричи ($p < 0,001$), Томпсона–Кирвана ($p < 0,01$) и Лансбури ($p < 0,01$) (табл. 3). Пациенты отметили значительное улучшение самочувствия: снизились по ВАШ субъективная оценка боли ($p < 0,001$) и активности болезни ($p < 0,001$). Наросла способность к самообслуживанию ($p < 0,001$), улучшилось качество жизни ($p < 0,05$) (табл. 4). После первого введения препарата у половины детей купировались экссудация в суставах и болевой синдром, у 25% детей перестали выявляться активные суставы (с болью, скованностью и экссудацией). Третье введение препарата на 6-й неделе лечения получили все больные. К этому моменту состояние двоих боль-

Рис. 1. Динамика количества опухших суставов больных ювенильным ревматоидным артритом на фоне лечения инфликсимабом

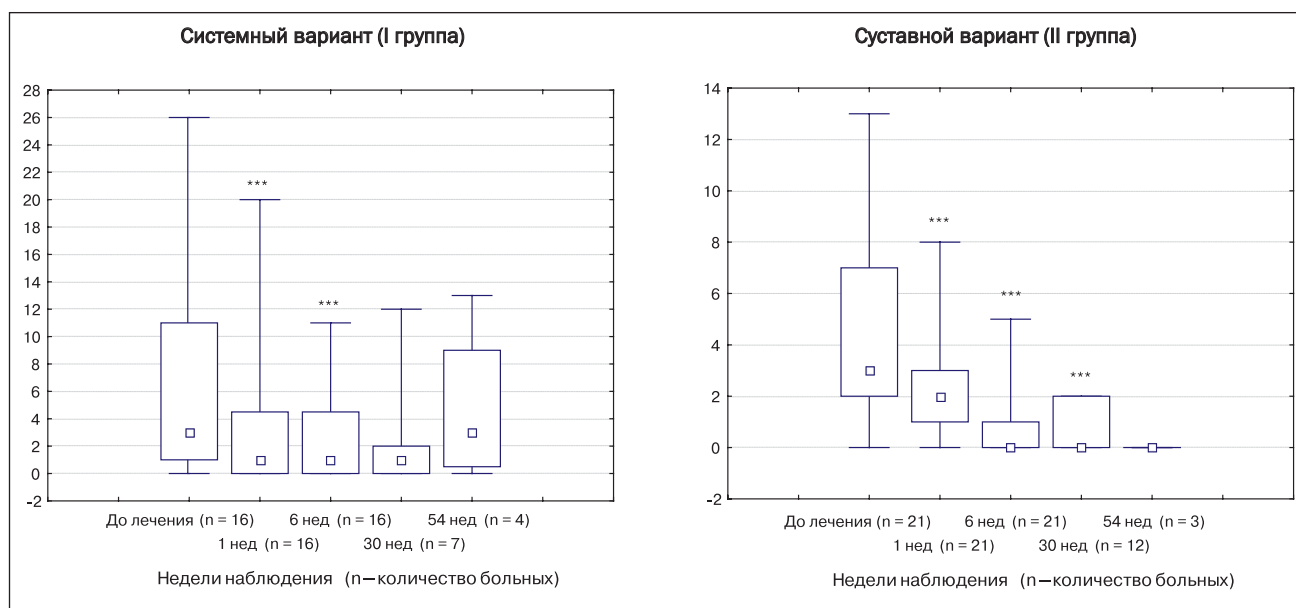
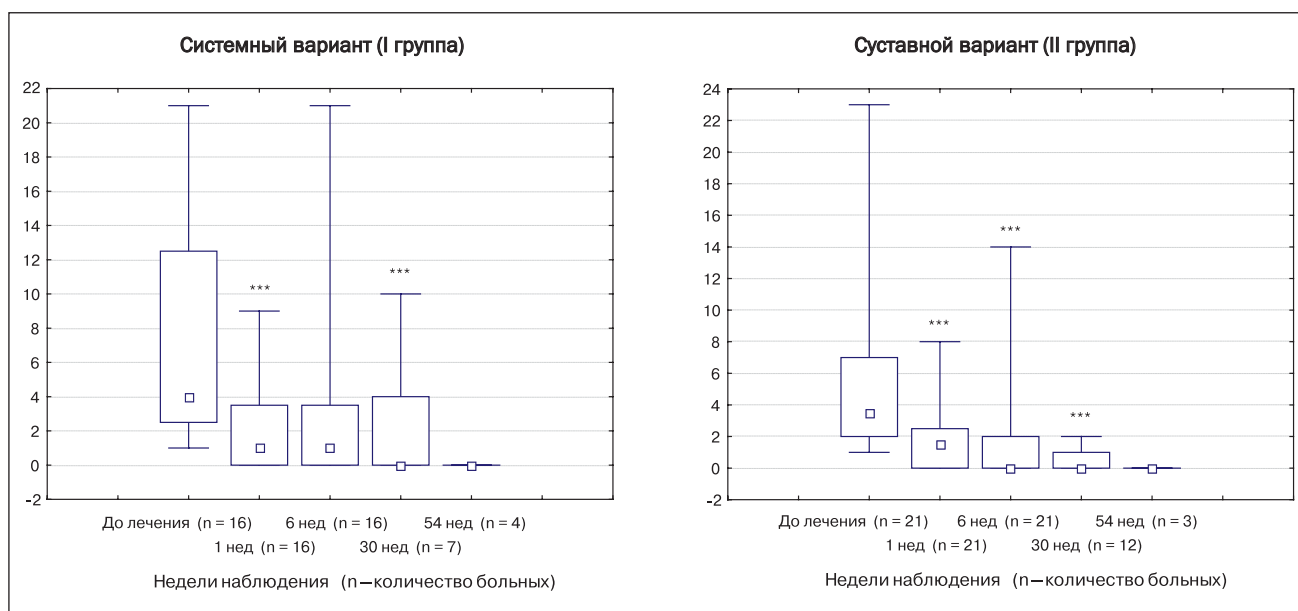
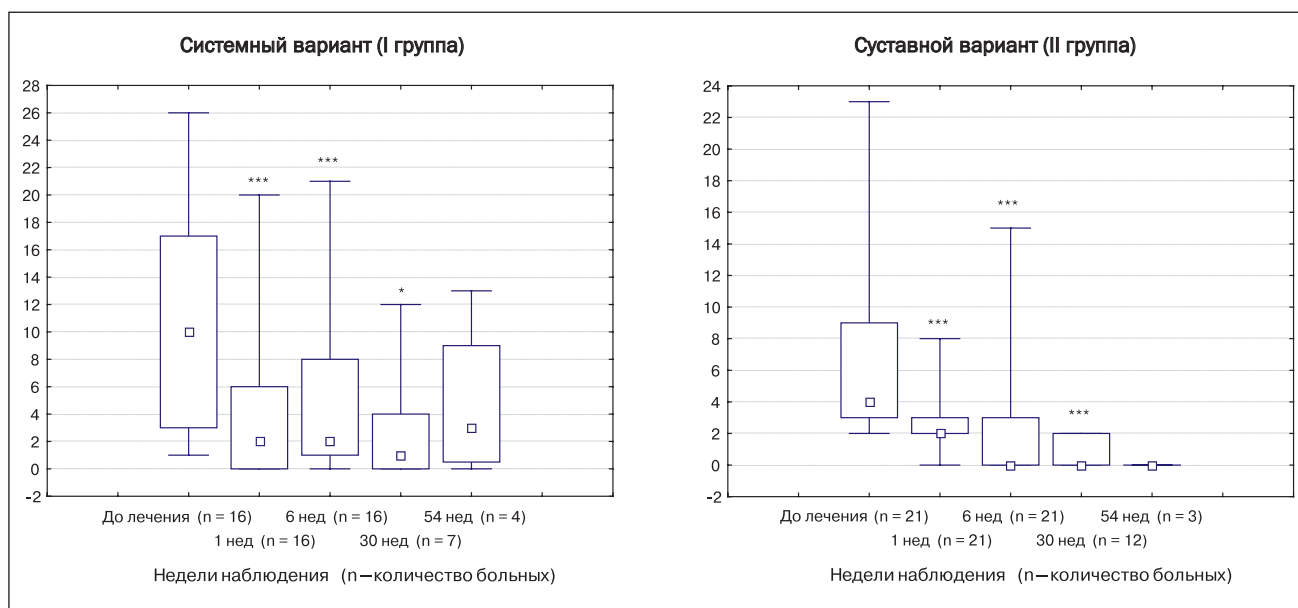


Рис. 2. Динамика количества болезненных суставов у больных ювенильным ревматоидным артритом на фоне лечения инфликсимабом



*** $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением.

Рис. 3. Динамика количества активных суставов у больных ювенильным ревматоидным артритом на фоне лечения инфликсимабом



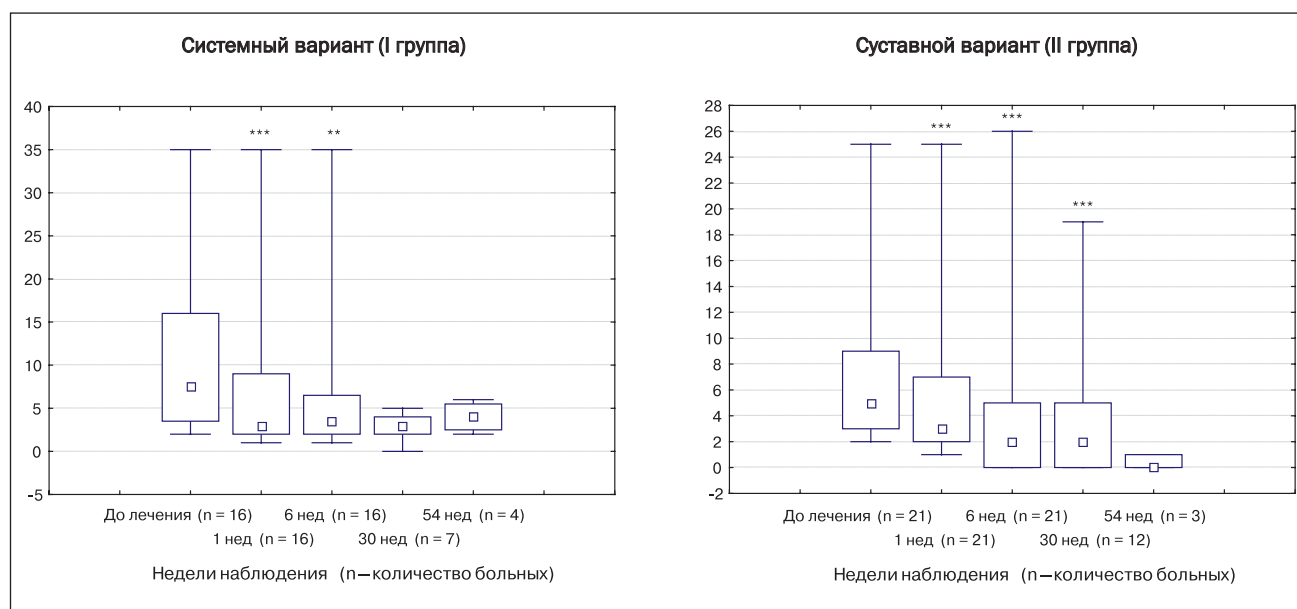
* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением.

ных ухудшилось. У них вновь выросли экссудативные изменения в суставах и болевые ощущения (табл. 3). У остальных больных также наблюдалась тенденция к нарастанию активности болезни, о чем свидетельствует увеличение средних значений индексов Ричи, Томпсона–Кирвана и Лансбури (табл. 3). После 3-го введения препарата (6 недель наблюдения) у 9 больных состояние ухудшилось. Ухудшение, как правило, наступало через 7–8 недель после переливания препарата и проявлялось увеличением количества активных суставов и системными проявлениями. Это послужило основанием для отмены препарата. Шестое введение инфликсимаба получили 7 детей, у которых наблюдался хороший эффект от лечения и статистически значимое снижение активности суставного синдрома

(табл. 3). Девять введений инфликсимаба получили лишь 4 больных системным ЮРА. У 3 больных после 6-го введения состояние ухудшилось и препарат был отменён. К 9-му введению у 3 детей вновь появилась экссудация в суставах без болевого компонента,росло количество опухших суставов, а также суставов с нарушением функций (табл. 3). Однако по данным субъективной оценки боли, активности болезни и способности к самообслуживанию состояние детей не ухудшилось. Качество жизни продолжало улучшаться.

Таким образом, у больных с системным вариантом ЮРА активность суставного синдрома достоверно снижалась в течение первых полутора месяцев лечения (3 инфузии инфликсимаба). Далее эффективность препарата снижа-

Рис. 4. Динамика количества суставов с нарушенными функциями у больных ювенильным ревматоидным артритом на фоне лечения инфликсимабом



** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением.

Таблица 3. Динамика показателей активности суставного синдрома на фоне лечения инфликсимабом у больных системным вариантом ЮРА ($M \pm m$)

Показатель	Недели наблюдения (количество больных системным ЮРА)				
	До лечения (n = 16)	1 (n = 16)	6 (n = 16)	30 (n = 7)	54 (n = 4)
Количество опухших суставов	7,0 ± 7,4	3,3 ± 5,3***	2,9 ± 3,6***	2,6 ± 4,6	6,3 ± 6,1
Индекс экссудации	1,9 ± 0,5	0,8 ± 0,8***	1,0 ± 0,9***	0,8 ± 0,8	0,9 ± 0,6
Число пациентов без опухших суставов	1 (6,3%)	8 (50%)	6 (37,5%)	3 (42,9%)	1 (25%)
Количество болезненных суставов	7,7 ± 7,3	2,0 ± 2,6***	2,9 ± 5,2***	2,1 ± 3,7	0
Индекс боли	1,8 ± 0,7	0,7 ± 0,7***	0,9 ± 0,9***	0,5 ± 0,7*	0
Число пациентов с суставами без боли	0	7 (43,8%)	6 (37,5%)	4 (57,1%)	4 (100%)
Количество активных суставов	10,2 ± 8,2	3,9 ± 5,1***	4,3 ± 5,5***	2,8 ± 4,3*	4,7 ± 5,9
Число пациентов без активных суставов	0	4 (25%)	3 (18,8%)	2 (28,6%)	1 (25%)
Количество суставов с нарушенными функциями	11 ± 9,2	7,6 ± 9,0***	6,5 ± 8,4**	2,7 ± 1,6	4,0 ± 1,8
Число пациентов без нарушения движения в суставах	0	0	0	1 (14,3%)	0
Индекс Ричи	13,6 ± 14,6	2,3 ± 2,8***	4,6 ± 10,9***	2,1 ± 3,7	0
Индекс Томпсона–Кирвана	224,0 ± 136,0	83,5 ± 98,5**	94,2 ± 128,2*	36,6 ± 70,0	0
Индекс Лансбури	68,4 ± 44,6	26,9 ± 33,8**	33,6 ± 45,5**	19,4 ± 35,3*	0
DAS4	3,5 ± 1,2	2,1 ± 0,9***	2,1 ± 1,0***	1,6 ± 1,0	1,5 ± 0,4
DAS28	4,3 ± 1,1	3,3 ± 0,9***	3,3 ± 0,9***	2,8 ± 1,3	2,9 ± 0,4

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

лась. Лечение инфликсимабом у этих пациентов достоверно улучшило субъективную оценку показателей боли и активности болезни, качество жизни пациентов и их способность к самообслуживанию.

У больных с суставным ЮРА наблюдалась быстрая и отчетливая динамика активности суставного синдрома. Уже после 1-го введения инфликсимаба достоверно уменьшилось: количество опухших суставов ($p < 0,001$) (рис. 1), выраженность экссудации ($p < 0,001$), количество болезненных суставов ($p < 0,01$) (рис. 2), индекс боли

($p < 0,001$), количество активных суставов ($p < 0,001$) (рис. 3) и количество суставов с нарушением функции ($p < 0,01$) (рис. 4). Отмечалось снижение суставных индексов Ричи ($p < 0,001$), Томпсона–Кирвана ($p < 0,001$) и Лансбури ($p < 0,001$) (табл. 5). Субъективная оценка боли по ВАШ снизилась более чем в 2 раза ($p < 0,001$) и активности болезни — в 1,5 раза ($p < 0,001$). Наросла способность к самообслуживанию ($p < 0,001$), улучшилось качество жизни ($p < 0,001$) (табл. 6). После 1-го введения инфликсимаба у 19% больных опухшие суставы не

Таблица 4. Динамика индексов ВАШ и НАQ на фоне лечения инфликсимабом у больных системным вариантом ЮРА (M ± m)

Показатель	Недели наблюдения (количество больных системным ЮРА)				
	До лечения (n = 16)	1 (n = 16)	6 (n = 16)	30 (n = 7)	54 (n = 4)
Субъективная оценка боли	4,0 ± 2,4	1,9 ± 1,4***	2,3 ± 2,4	1,3 ± 1,0*	0,5 ± 0,6
Субъективная оценка активности болезни	4,9 ± 2,4	2,7 ± 1,8***	3,0 ± 2,4**	2,1 ± 1,3*	1,1 ± 1,3
Способность к самообслуживанию	23,8 ± 16,5	16,1 ± 12,7***	17,8 ± 17,0*	6,7 ± 4,5**	7,5 ± 8,1
Индекс качества жизни (НАQ)	1,7 ± 1,6	1,3 ± 1,3*	1,2 ± 1,6	0,9 ± 1,0	0,5 ± 0,5

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 по сравнению с исходным значением.

Таблица 5. Динамика показателей активности болезни на фоне лечения инфликсимабом у больных суставным вариантом ЮРА (M ± m)

Показатель	Недели наблюдения (количество больных суставным ЮРА)				
	До лечения (n = 21)	1 (n = 21)	6 (n = 21)	30 (n = 12)	54 (n = 3)
Количество опухших суставов	4,9 ± 4,0	2,3 ± 2,0***	0,8 ± 1,5***	0,8 ± 1,1***	0
Индекс экссудации	1,9 ± 0,8	0,8 ± 0,4***	0,4 ± 0,7***	0,9 ± 1,1***	0
Число пациентов без опухших суставов	0	4 (19,0%)	15 (71,4%)	9 (75%)	3 (100%)
Количество болезненных суставов	6,7 ± 6,7	2,0 ± 2,2***	2,4 ± 4,3***	0,4 ± 0,7***	0
Индекс боли	1,9 ± 0,8	0,9 ± 0,7***	0,5 ± 0,6***	0,3 ± 0,5***	0
Число пациентов с суставами без боли	0	6 (28,6%)	12 (57,1%)	8 (66,6%)	3 (100%)
Количество активных суставов	7,1 ± 6,5	3,0 ± 2,2***	2,0 ± 3,5***	0,9 ± 1,0***	0
Число пациентов без активных суставов	0	1 (4,8%)	11 (52,%)	7 (58,3%)	3 (100%)
Количество суставов с нарушенными функциями	7,8 ± 6,9	5,9 ± 6,7***	4,7 ± 7,3***	4,4 ± 6,3***	0,3 ± 0,6
Число пациентов без нарушения движения в суставах	0	0	6 (28,5%)	4 (33,3%)	2 (66,7%)
Индекс Ричи	11,4 ± 12,6	2,1 ± 2,2***	2,3 ± 4,3***	0,4 ± 0,7***	0
Индекс Томпсона–Кирвана	208,7 ± 117,0	83,0 ± 100,4***	67,6 ± 109,5***	18,5 ± 36,9***	0
Индекс Лансбури	63,5 ± 44,2	28,0 ± 32,0***	29,0 ± 38,2***	8,7 ± 15,4	0
DAS4	3,1 ± 1,1	1,9 ± 1,0***	1,3 ± 0,9***	1,1 ± 0,7***	0,7 ± 0,2
DAS28	4,1 ± 0,8	2,7 ± 0,9***	2,0 ± 1,0***	2,0 ± 0,9***	1,5 ± 0,3

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 по сравнению с исходным значением.

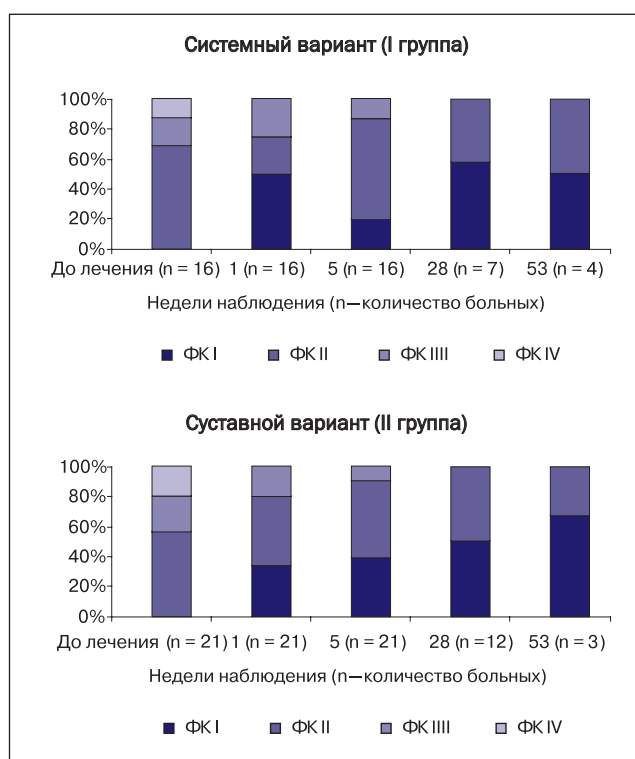
Таблица 6. Динамика индексов ВАШ и НАQ на фоне лечения инфликсимабом у больных суставным вариантом ЮРА (M ± m)

Показатель	Недели наблюдения (количество больных суставным вариантом ЮРА)				
	До лечения (n = 21)	1 (n = 21)	6 (n = 21)	30 (n = 12)	54 (n = 3)
Субъективная оценка боли	5,4 ± 2,1	2,5 ± 2,1***	1,1 ± 1,7***	0,7 ± 1,1***	0,3 ± 0,6
Субъективная оценка активности болезни	6,1 ± 2,6	3,4 ± 2,0***	1,5 ± 1,7***	0,8 ± 0,8***	0,3 ± 0,6
Способность к самообслуживанию	23,5 ± 16,7	15,0 ± 16,1***	11,0 ± 13,2***	7,6 ± 11,5***	0,6 ± 1,1
Индекс качества жизни (НАQ)	1,8 ± 1,9	1,2 ± 1,8***	0,8 ± 1,3***	0,2 ± 0,4***	0,0

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 по сравнению с исходным значением.

выявлялись, у 29% — купировался болевой синдром, у 1 ребёнка — не определялся ни один активный сустав. К 3-му введению инфликсимаба (6 недель наблюдения) активность суставного синдрома продолжала достоверно снижаться (табл. 5). Пациенты продолжали отмечать значительное улучшение самочувствия: снизилась субъективная оценка боли по ВАШ и достоверно улучшилась способность к самообслуживанию ($p < 0,001$) (табл. 6). Достоверно улучшалось качество жизни ($p < 0,001$). К 3-му введению инфликсимаба уже у 71% детей не определялись опухшие суставы, у 57% — болезненные, у 52% — активные, у 29% — полностью восстановились функции в суставах (табл. 5). Шесть инфузий инфликсимаба на данный момент получили 12 больных. У 9 из них суставной синдром практически купировался, о чем свидетельствует отчётливая положительная динамика всех показателей активности (табл. 5). Отмечено достоверное снижение оценки боли и активности болезни, выросла способность к самообслуживанию и качество жизни пациентов. Девять инфузий препарата в настоящее время проведено 3 (25%) пациентам. У всех детей сохраняется ремиссия суставного синдрома, и лишь у 1 больного наблюдается незначительное ограничение функции в суставе (табл. 5). Субъективная оценка боли — минимальна, способность к самообслуживанию практически восстановилась, качество жизни не страдает (табл. 6). На фоне лечения инфликсимабом у больных ЮРА как в I-й, так и во II-й группах наблюдалось значительное улучшение функциональной способности поражённых суставов. Уже после 1-го введения у 50% пациентов из первой и 33% — из второй группы движения в суставах полностью восстановились, они стали относиться к функциональному классу I (рис. 5). У 38% больных ограничения движений сохранялись, но без нарушения способности к самообслуживанию (ФК II), у 22% детей самообслуживание страдало (ФК III). К 3-му введению у 5 больных из первой груп-

Рис. 5. Динамика функционального класса (ФК) у больных ювенильным ревматоидным артритом на фоне лечения инфликсимабом



пы вновь выросли ограничения движения в суставах, однако самообслуживание детей не нарушилось. Лишь у 2 (13%) пациентов сохранялись признаки инвалидизации. У половины больных из второй группы ограничения движений в суставах сохранялись, но без нарушения способности к самообслуживанию, что позволило им вести нормальный образ жизни (рис. 5). Ограничения к самообслуживанию наблюдались у 2 (10%) детей. Полностью восстановились движения в суставах у 8 (38%) пациентов. К 30-й неделе наблюдения как в первой, так и во второй группе полный объём движений в суставах регистрировался у половины больных, получивших лечение инфликсимабом, у половины пациентов сохранялось некоторое ограничение движений, никак не сказывавшееся на их повседневной жизни. Признаков инвалидизации ни у кого из больных в обеих группах не определялось. Через год лечения инфликсимабом в половине случаев движения в суставах были полными, у половины детей нарушение функций не ограничивало их жизнедеятельность.

Динамика системных проявлений

Анализ динамики системных проявлений показал, что после первого введения инфликсимаба выраженность их уменьшилась практически у всех больных первой группы. Однако у одного больного сохранялась лихорадка. К 6-й неделе наблюдения у 4 больных вновь началась лихорадка, и лихорадочный синдром наблюдался уже у 5 больных. К 30-й неделе у 1 больного вновь начала рецидивировать сыпь. В группе с суставным вариантом ЮРА после 1-го введения инфликсимаба лихорадка купирована у 67%, к 30-й неделе у 1-го пациента наблюдался низкий субфебрилитет, к 54-й неделе лихорадящих детей не было, лимфаденопатия купирована у всех детей.

Динамика лабораторных показателей активности

В группе с системным вариантом ЮРА после первой инфузии инфликсимаба наблюдалось достоверное снижение количества лейкоцитов у 62% больных ($p < 0,05$) (табл. 7). Нейтрофилёз сохранялся у 1 ребёнка. У 4 больных отмечена тенденция к умеренной нейтропении, средние показатели нейтрофилов достоверно снизились ($p < 0,01$). К 6-й неделе наблюдения у 3 пациентов наблюдался умеренный нейтрофилёз. СОЭ достоверно снизилась лишь к 30-й неделе наблюдения у больных, продолживших лечение инфликсимабом. Однако в дальнейшем положительной динамики этого показателя не было. Уровень СРБ нормализовался у детей, продолживших лечение инфликсимабом до 30-й недели, однако вновь вырос с 54-й недели наблюдения. За весь период наблюдения у больных с системным ЮРА сохранялись тромбоцитоз и гипохромная анемия. Концентрации IgM и IgG в сыворотке крови нормализовались к 30-й неделе наблюдения только у половины больных, продолживших лечение инфликсимабом (табл. 7). В группе с суставными вариантами быстрое и достоверное снижение СОЭ ($p < 0,001$) наблюдалось уже после первого введения препарата (табл. 8). У 5 (24%) пациентов наблюдалась тенденция к снижению нейтрофилов и увеличению лимфоцитов. Количество нейтрофилов снизилось ($p < 0,05$), лимфоцитов — повысилось ($p < 0,05$). К 6-й неделе наблюдения достоверно повысился уровень гемоглобина ($p < 0,05$) и цветового показателя ($p < 0,001$). Достоверно снизились число тромбоцитов ($p < 0,01$) и уровень СРБ ($p < 0,01$). У 1 больного сохранялся нейтрофилёз. К 6-му введению инфликсимаба повышенный уровень СРБ и нейтрофилёз сохранялись у 2 больных (табл. 8).

Таблица 7. Динамика лабораторных показателей у больных системным вариантом ЮРА (M ± m)

Показатель	Недели наблюдения (количество больных системным ЮРА)				
	До лечения (n = 16)	1 (n = 16)	6 (n = 16)	30 (n = 7)	54 (n = 4)
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,6 ± 0,5	4,4 ± 0,4	4,6 ± 0,5	4,5 ± 0,6	4,3 ± 0,2
Гемоглобин, г/л	100,7 ± 14,2	97,0 ± 12,1	104,6 ± 10,5	102 ± 9,0	95,3 ± 2,3
Цветной показатель	0,66 ± 0,08	0,65 ± 0,09	0,68 ± 0,1	0,65 ± 0,09	0,67 ± 0,03
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	12,8 ± 7,1	10,2 ± 5,4*	11,1 ± 4,8	13,0 ± 4,4	12,4 ± 3,2
Нейтрофилы, %	62,6 ± 12,1	46,2 ± 19,1***	56,3 ± 13,8	57,3 ± 6,6	58,0 ± 13,5
Лимфоциты, %	30,1 ± 11,	44,1 ± 18,5***	34,2 ± 13,7	35,5 ± 4,6	38,0 ± 15,5
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	581,7 ± 200,1	625,5 ± 267,7	545,9 ± 201,5	639,2 ± 1,6	543,7 ± 71,5
СО ₂ , мм/ч	47,9 ± 11,8	42,9 ± 13,7	38,4 ± 13,8	31,4 ± 15,9	34,0 ± 6,7
С-РБ, мг%	7,1 ± 6,4	3,2 ± 5,0	5,9 ± 5,9	0,580 ± 0,11	3,2 ± 5,0
IgM, мг%	175,6 ± 88,5	175,6 ± 59,2	209,2 ± 83,6	209,0 ± 31,0	228 ± 52,9
IgG, мг%	1374,7 ± 592,2	1240,8 ± 442,1	1467,6 ± 350,4	1338,0 ± 437,8	1170,0 ± 559,0

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 по сравнению с исходным значением.

Таблица 8. Динамика лабораторных показателей у больных суставным вариантом ЮРА (M ± m)

Показатель	Недели наблюдения (количество больных суставным ЮРА)				
	До лечения (n = 21)	1 (n = 21)	6 (n = 21)	30 (n = 12)	54 (n = 3)
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,5 ± 0,3	4,4 ± 0,4	4,5 ± 0,4	4,4 ± 0,4	4,8 ± 0,5
Гемоглобин, г/л	108,9 ± 11,1	108,5 ± 9,1	114,6 ± 12,1*	117,9 ± 15,3	120,5 ± 13,4
Цветной показатель	0,73 ± 0,08	0,74 ± 0,09	0,77 ± 0,1***	0,81 ± 0,09	0,85 ± 0,03
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,7 ± 3,7	8,6 ± 2,0	8,9 ± 3,9	8,1 ± 4,7	6,0 ± 1,3
Нейтрофилы, %	57,9 ± 15,5	42,3 ± 18,8*	57,0 ± 13,5	55,0 ± 6,6	48,0 ± 19,8
Лимфоциты, %	32,4 ± 12,9	46,2 ± 18,3*	32,5 ± 11,3	37,0 ± 6	43,0 ± 19,8
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	435,9 ± 155,0	428,3 ± 158,7	364,9 ± 131,6**	366,8 ± 149	391,0 ± 86,3
СО ₂ , мм/ч	37,9 ± 13,9	23,1 ± 17,0***	14,8 ± 12,7***	19,0 ± 21,7**	9,0 ± 3,6
С-РБ, мг%	5,3 ± 5,4	1,4 ± 2,0	1,6 ± 3,0***	2,5 ± 5,4	0,57 ± 5,0
IgM, мг%	149,4 ± 54,8	170,6 ± 77,4	153,9 ± 75,3	221,7 ± 102,5	172,3 ± 62,4
IgG, мг%	1475,0 ± 737,6	1208,0 ± 367,1	1230,9 ± 400,4	1320,4 ± 548,6	1286,6 ± 603,4

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 по сравнению с исходным значением.

Индивидуальный эффект по DAS (шкала активности болезни)

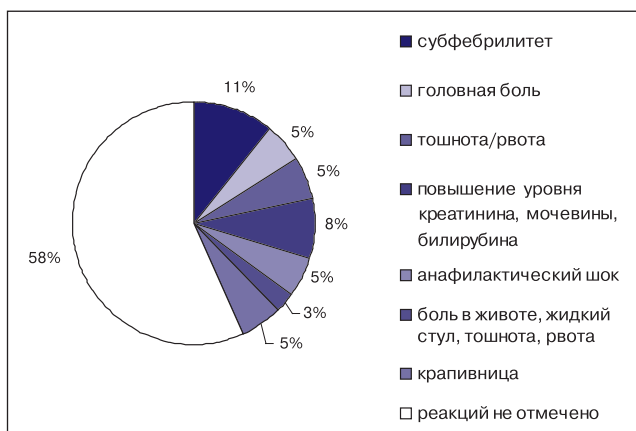
На фоне лечения инфликсимабом отмечено достоверное снижение индексов активности DAS4 и DAS28 как в первой, так и во второй группах ЮРА (p < 0,001). Однако в первой группе у детей, продолживших лечение, снижение активности наблюдалось лишь к 30-й неделе наблюдения (табл. 3), а во второй — уже к 6-й неделе (табл. 5). Показатели активности во второй группе были достоверно ниже весь период наблюдения.

Побочные эффекты и отмена

За 12 месяцев исследования побочные эффекты на введение инфликсимаба проявлялись в виде низкого субфебрилитета у 4 (11%) больных, головной боли у 2 (5%), тошноты/рвоты — у 2 (5%) детей (рис. 6). Данные симптомы купировались самостоятельно. У 3 (8%) пациентов наблюдалось повышение уровня креатинина, мочевины и билирубина в сыворотке крови, что потребовало инфузионного введения

глюкозо-солевых растворов. К серьёзным побочным эффектам относились аллергические реакции у 5 больных: анафилактический шок у 2 (5%) пациентов, боли в животе, тошнота, рвота, головная боль, затруднение дыхания — у 1 ребёнка, крапивница — у 2 (5%) пациентов. В первых двух случаях потребовалось внутривенное введение глюкокортикоидов с отменой препарата, у больных с крапивницей возобновили введение инфликсимаба после предварительной инфузии метилпреднизолона. У двух больных при попытках повторного введения инфликсимаба в сроки, превышающие 8 недель, развился анафилактический шок, что также потребовало внутривенных введений метилпреднизолона и последующей отмены препарата. Инфликсимаб отменён из-за неэффективности у 8 (50%) больных системным ЮРА: у 2 после 3-го введения, у 3 — после 4-го введения, 2 — после 5-го, у 1 больного после 8-го введения. В связи с побочными эффектами — у 4 (25%) пациентам.

Рис. 6. Побочные эффекты инфликсимаба, наблюдаемые у больных ЮРА



Во второй группе инфликсимаб отменён вследствие неэффективности у 2 пациентов после 5-й инфузии. Серьёзных побочных эффектов у данной категории больных не отмечено. На фоне лечения инфликсимабом в течение 1 года отмечено 2 случая ОРВИ, бронхит наблюдался у 1 пациентки, грибковое поражение ногтей — у 1, *herpes labialis* — у 2. Признаки гастродуоденита обнаружены при ЭГДС-исследовании у 3 пациентов. Вульвовагинит наблюдался у 1 ребёнка. Во всех случаях была назначена адекватная терапия и не требовалось отмены инфликсимаба.

Настоящее исследование представляет данные о лечении инфликсимабом 37 пациентов с диагностированным ЮРА. На сегодняшний день это одно из первых широких применений антицитокиновой терапии у детей с ювенильным ревматоидным артритом в России.

Результаты исследования показали, что инфликсимаб обладает быстрым выраженным гормоноподобным противовоспалительным эффектом уже после первого введения как у больных поздним системным, так и ранним суставным вариантом ЮРА. Лечение инфликсимабом купировало суставной синдром, снижало лабораторные показатели активности, уменьшало степень инвалидизации, повышало качество жизни больных, включённых в исследование. Несмотря на первоначальный хороший эффект после первых трёх инфузий, у 88% больных поздним системным по дебюту ЮРА эффект нивелировался, нарастала активность суставного синдрома, повышались лабораторные показатели активности, рецидивировали системные проявления после 7–8 нед наблюдения.

При системном ЮРА ремиссия развилась в среднем через 7 мес лечения только у 2 больных. У 50% больных инфликсимаб отменён по неэффективности, у 25% детей — в связи с побочными эффектами.

Противоположная картина наблюдалась у больных суставным вариантом заболевания. У этой группы детей препарат быстро и достоверно снижал все показатели активности суставного синдрома, а также показатели, отражающие субъективную оценку боли и активности бо-

Дипроспан®

бетаметазон фосфат + бетаметазон дипропионат

Привычное движение

- Фармакоэкономическое преимущество¹
- Быстрый и пролонгированный эффект³
- Введение без анестетика²
- Безопасность при периартикулярном введении⁴
- Отсутствие местно-дистрофического действия³

1. Лиля А.М. Фармакоэкономическое сравнение дипроспана и кеналога-40 при использовании их в комплексном лечении больных остеоартрозом. **Аптека для вас**, 2001-№18-стр. 4-5

2. Бельков А. В., Вавулов Ю.А. Сравнительная оценка глюкокортикоидных препаратов в локальной терапии воспалительно-дегенеративных заболеваний опорнодвигательного аппарата.

Военно-медицинский журнал, 2001-№9-стр.58-61.

3. Условия и требования к внутрисуставному и периартикулярному введению глюкокортикостероидных препаратов. **Методические указания МЗ РФ № 2001/25. М., 2001**

4. Семинар хирургов амбулаторно-поликлинических учреждений Санкт-Петербурга

«Лечение заболеваний суставов в амбулаторных условиях», докл. проф.

Мазурова В.И. **Амбулаторная хирургия**, 2001-№2-стр. 67-69.



Шеринг-Плау

За дополнительной информацией обращаться в представительство Шеринг-Плау Сентрал Ист АГ: 119048 Москва, ул. Усачева, 33, стр. 1. Тел. (495) 916-71-00, факс (495) 916-70-94

лезни. Значительно повысились индекс качества жизни и способность к самообслуживанию. Эффект препарата наступал после 1-го введения и удерживался на протяжении всего периода наблюдения почти у всех больных. Наиболее эффективным был инфликсимаб у больных с очень ранним ЮРА. Качество жизни у группы пациентов с давностью заболевания менее года не страдало уже к 6-й неделе наблюдения.

Предварительные результаты нашего открытого исследования подтверждают данные других авторов о высокой

эффективности и хорошей переносимости инфликсимаба у взрослых пациентов с тяжёлым РА [28–30, 36]. Ни один из применявшихся базисных препаратов не оказывал столь быстрого и выраженного действия [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, инфликсимаб является эффективным и более перспективным препаратом для лечения больных с ранним суставным вариантом ЮРА, чем для лечения детей с поздним системным по дебюту вариантом заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cush J.J. Rheumatoid arthritis. Clin. Symp. 1999. — V. 51. — 40 p.
- Harris E.D. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy // N. Engl. J. Med. — 1990. — V. 322. — P. 1277–1289.
- Edmonds J.P., Scott D.E., Furst D.E., et al. Antirheumatic drugs: a proposed new classification // Ibid. — 1993. — V. 36. — P. 336–339.
- Pincus T., Ferraccioli G., Sokka T., et al. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 // Rheumatology. — 2002. — V. 42. — P. 1346–1356.
- Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжёлых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. — М., 2002.
- Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Критерии агрессивного течения ревматоидного артрита у детей // Тер. арх. — 1998. — Т. 5. — С. 37–41.
- Woo P., Wedderburn L.R. Juvenile chronic arthritis // Lancet. — 1998. — V. 351. — P. 969–973.
- Woo P. The cytokine network in juvenile chronic arthritis // Rheum. Dis. Clin. North. Am. — 1997. — V. 23, № 3. — P. 491–498.
- Sewell E., Trentham D. Pathogenesis of rheumatoid arthritis // Lancet. — 1993. — V. 341. — P. 283–286.
- Moore T.L. Immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis // Curr. Opin. Rheumatol. — 1999. — V. 11. — P. 377–383.
- Miossec P. The role of the Th1 and Th2 dichotomy in the pathogenesis of juvenile chronic arthritis // Rev. Rhum. [Engl. Ed], 1997. — 64 (10, Suppl.). — P. 138–139.
- Aarvak T., Chabaud M., Kallberg E., Miossec P., Natvig J.B. Change in the Th1/Th2 phenotype of memory T-cell clones from rheumatoid arthritis synovium // Scan. J. Immunol. — 1999. — V. 50. — P. 1–9.
- Mangge H., Kenzian H., Siegfried G. et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis & Rheumatism. — 1995. — V. 38. — P. 211–220.
- Feldman M., Brennan F., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // Ann. Rev. Immunol. — 1996. — V. 14. — P. 397–440.
- Dinarello C.A., Moldawer L.L. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. 2nd ed., 2000; Amgen Inc.; 282 p.
- Beutler B.A. The role of tumor necrosis factor in health and disease // J. Rheumatol. — 1999. — V. 26 (Suppl. 57). — P. 16–21.
- Brahn E., Peacock D., Banquero M., Lui D. Effects of tumor necrosis factor (TNF- α) on collagen arthritis // Lymphokine Cytokine Res. — 1992. — V. 11. — P. 253–256.
- Nawroth P.P., Bank I., Handley D., Cassimerris J. et al. Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptor to induce release of interleukin 1 // J. Exp. Med. — 1986. — V. 163. — P. 1363–1375.
- Haworth C., Brennan F.M., Chantry D., Turner M., Maini R.N., Feldmann M. Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid arthritis: regulation by tumor necrosis factor- α // Eur. J. Immunol. — 1999. — V. 21. — P. 2575–2579.
- Mannel D.N., Echtenacher B. TNF in the inflammatory response // Chem. Immunol. — 2000. — V. 74. — P. 141–161.
- Tak P.P., Taylor P.C., Breedveld F.C., et al. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis // Arthritis. Rheum. — 1996. — V. 39. — P. 1077–1081.
- Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тилз Г.П. и др. Растворимые молекулы адгезии (P-селектин, ICAM-3) при ревматоидном артрите // Тер. арх. — 1999. — V. 5. — С. 17–20.
- Shingu M., Nagai Y., Isayama T., Naono T. et al. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells // Clin. Exp. Immunol. — 1993. — V. 94. — P. 145–149.
- Black R.A., Rauch C.T., Kozlosky C.J. et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumor-necrosis factor- α from cells // Nature. — 1997. — V. 385. — P. 729–733.
- Charles P., Elliot M.J., Davis D., et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF- α therapy in rheumatoid arthritis // J. Immunol. — 1999. — V. 163. — P. 1521–1528.
- Butler D.M., Maini R.N., Feldmann M., Brennan F. M. Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures: comparison of monoclonal anti TNF- α antibody with interleukin 1 receptor antagonist // Eur. Cytokine Netw. — 1995. — V. 6. — P. 225–230.
- Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // Русский мед. журнал. — 2000. — Т. 17. — С. 18–22.
- Lipsky P.E., Desiree M.D., van der Heijde et al. Infliximab and Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // The New Eng. J. of Med. — 2000. — V. 343. — P. 1594–1601.
- Elliot M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis // Lancet. — 1994. — V. 344. — P. 1105–1110.
- Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Therapeutic efficacy of multiplay intravenous infusion of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1998. — V. 41. — P. 1552–1563.
- Долгополова А., Бисярина В., Алексеев А. // Вопросы ревматологии. — 1979. — № 4. — P. 3–7.
- Arnet F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. — 1988. — V. 31. — P. 315–324.
- Steinbrocker O., Traeger C.H., Battersman R.C. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. — 1988. — V. 31. — P. 315–324.
- Чичасова Н.В., Насонова М.Б., Степанец О.В., Насонов Е.Л. Основные подходы к оценке активности ревматоидного артрита // Тер. арх. — 2002. — № 5. — P. 60–63.
- van der Heijde D. M. F. M., van't Hof M. A., Reil P. L.C. M. et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of disease activity score // Ann. Rheum. Dis. — 1990. — V. 49. — P. 916–920.
- Лукина Г.В. Антицитокиновая терапия ревматоидного артрита. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.