

Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Д.В. Апаева, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность пульс-терапии метотрексатом с циклоспорином при тяжелом системном варианте ювенильного ревматоидного артрита

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ В СОЧЕТАНИИ С ПЕРОРАЛЬНЫМ ПРИЕМОМ ЦИКЛОСПОРИНА БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ. ПОКАЗАНО, ЧТО БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ МЕТОТРЕКСАТА В СОЧЕТАНИИ С ЦИКЛОСПОРИНОМ В ТЕЧЕНИЕ 8 НЕД С ДАЛЬНЕЙШИМ СНИЖЕНИЕМ ДОЗИРОВКИ И ПЕРЕВОДОМ БОЛЬНОГО НА ВНУТРИМЫШЕЧНОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТА ОБЕСПЕЧИВАЛО К 3 МЕС НАБЛЮДЕНИЯ РАЗВИТИЕ РЕМИССИИ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ, СУСТАВНОГО СИНДРОМА И НОРМАЛИЗАЦИЮ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ У 65% БОЛЬНЫХ, РЕФРАКТЕРНЫХ К ЛЕЧЕНИЮ СТАНДАРТНЫМИ ДОЗАМИ ПРЕПАРАТА. БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ МЕТОТРЕКСАТА БОЛЬНЫМИ ПЕРЕНОСИЛОСЬ ХОРОШО, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОТМЕЧАЛИСЬ У 17% ПАЦИЕНТОВ, ОДНАКО ОНИ БЫЛИ НЕТЯЖЕЛЫМИ И НЕ ТРЕБОВАЛИ ПРЕКРАЩЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, ПУЛЬС-ТЕРАПИЯ МЕТОТРЕКСАТОМ В СОЧЕТАНИИ С ПЕРОРАЛЬНЫМ ПРИЕМОМ ЦИКЛОСПОРИНА МОЖЕТ БЫТЬ ПЕРСПЕКТИВНОЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО СИСТЕМНОГО ВАРИАНТА ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, ПУЛЬС-ТЕРАПИЯ, МЕТОТРЕКСАТ.

29

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 10.10.2007 г.,
принята к печати 28.01.2008 г.

Одной из актуальных проблем детской ревматологии является лечение тяжелого системного варианта ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА). Трудности лечения этого заболевания связаны с неизвестностью этиологии и сложным иммуноагрессивным патогенезом, механизмы которого отличаются на разных стадиях болезни [1–9]. В свою очередь, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды не позволяют в должной мере контролировать активность заболевания и предотвратить развитие костно-хрящевой деструкции [2, 8]. Монотерапия одним из иммуносупрессивных препаратов часто также не обеспечивает полный контроль активности суставного синдрома, системных проявлений и лабораторных показателей активности болезни [9, 10]. Как следствие, не менее 1/3 пациентов с ЮРА переходят во взрослый возраст с признаками высокой активности заболевания [1]. Наиболее часто для лечения системного варианта ЮРА применяют метотрексат и циклоспорин как для моно-, так и в качестве комбинированной терапии [12]. Метотрексат относится к группе антиметаболитов и по структуре близок к фолиевой кислоте. Он снижает продукцию провоспалительных цитокинов благодаря угнетению экспрессии генов Th1-лимфоцитов и повышает синтез противовоспалительных цитокинов, выделяемых Th2-лимфоцитами. Установлено также, что добавление метотрексата в культуру синовиоцитов *in vitro* вызывает угнетение интерлейкин (ИЛ) 1 β -зависимого синтеза простагландина E₂.

**Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, D.V. Apayeva,
T.M. Bzarova, K.B. Isayeva**

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

Efficacy of the methotrexate pulse therapy and cyclosporine in severe systemic juvenile rheumatoid arthritis

THE ARTICLE PROVIDES FOR THE DATA ON THE EFFICACY AND SAFETY OF THE METHOTREXATE PULSE THERAPY IN COMBINATION WITH CYCLOSPORINE *PER OS* IN PATIENTS WITH SEVERE SYSTEMIC JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS. IT HAS BEEN SHOWN THAT THE BOLUS DOSING OF METHOTREXATE IN COMBINATION WITH CYCLOSPORINE FOR 8 WEEKS WITH THE SUBSEQUENT DECREASE IN METHOTREXATE DOSE AND ITS INTRAMUSCULAR MEDICATION HAD PROVIDED FOR THE REMISSION PROGRESS OF THE SYSTEMIC MANIFESTATIONS, JOINT SYNDROME AND NORMALIZATION OF THE LABORATORY ACTIVITY INDICES AMONG 65% OF PATIENTS, EARLIER NOT RESPONDING TO THE TREATMENT IN CONVENTIONAL DOSES OF METHOTREXATE AND CYCLOSPORINE BY THE THIRD MONTH OF THE OBSERVATION. BOLUS DOSING OF METHOTREXATE WITH ORALLY INTRODUCED CYCLOSPORINE WAS WELL TOLERATED BY THE PATIENTS, WHEREAS THE SIDE EFFECTS WERE MARKED AMONG 17% OF PATIENTS, ALTHOUGH THEY PROVED TO BE LIGHT AND DID NOT REQUIRE CESSATION OF THE TREATMENT. THUS, METHOTREXATE PULSE THERAPY IN COMBINATION WITH ORALLY INTRODUCED CYCLOSPORINE MIGHT BE PERSPECTIVE FOR THE TREATMENT OF SEVERE SYSTEMIC JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS.

KEY WORDS: CHILDREN, JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, METHOTREXATE PULSE THERAPY, TREATMENT.

Кроме того, в плазме крови больных ревматоидным артритом (РА), лечившихся метотрексатом, зарегистрировано снижение активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), однако, по-видимому, это обусловлено непрямым влиянием метотрексата на данный фермент, так как специфический ингибитор ЦОГ-2 — целекоксиб не оказывал существенного влияния на фармакокинетику метотрексата [1, 2, 8, 12–15].

Данные о влиянии метотрексата на прогрессирование деструктивных изменений в суставах при РА несколько разноречивы. Одни специалисты признают его тормозящее влияние на прогрессирование анатомической деструкции в суставах при суставных вариантах ЮРА, другие отмечают, что, несмотря на клиническое улучшение на фоне приема метотрексата, у больных продолжали нарастать деструктивные изменения в суставах [1, 2, 12–15]. Как показывают данные, обобщающие опыт нескольких исследований, метотрексат замедляет рентгенологическое прогрессирование только у тех больных, у которых удается подавить общую воспалительную активность заболевания [12–14]. Циклоспорин считается препаратом с контролирующим влиянием на течение системного варианта ЮРА. Циклоспорин — нейтральный, липофильный, циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Впервые был выделен в 1970 г. из 2 штаммов плесневых грибов (*Tolypocladium inflatum* и *Cylindrocarpum lucidum*) в процессе разработки новых противогрибковых препаратов. При изучении биологических свойств продуктов жизнедеятельности этих грибов было установлено, что циклоспорины, в первую очередь циклоспорин А, обладают не противогрибковой, а иммуномодулирующей активностью. Это позволило с 1978 г. применять данный препарат в трансплантологии, а затем и при заболеваниях, развитие которых связано с нарушениями в системе иммунобиологического надзора [1, 2].

Циклоспорин относится к селективным иммунодепрессантам. Он ингибирует синтез ИЛ 2 — основного цитокина, стимулирующего пролиферацию Th1 лимфоцитов. Это происходит благодаря угнетению транскрипции генов, участвующих в синтезе ИЛ 2 и других цитокинов (ИЛ 3, 4, 12, факторов некроза опухоли (ФНО) α и β , интерферона γ , фактора дифференцировки В лимфоцитов, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора). Получены данные о способности циклоспорины повышать концентрацию противовоспалительного цитокина ИЛ 10 в крови больных РА. Создается впечатление, что результатом действия циклоспорины является нормализация соотношения Th1/Th2, значительно сдвинутого в сторону Th1 у больных ЮРА и при РА у взрослых. Таким образом, действие циклоспорины приводит к существенному снижению или даже прекращению синтеза цитокинов. Результатом этого является подавление клональной экспансии Т лимфоцитов и, соответственно, ингибирование продукции антител В лимфоцитами и синтеза медиаторов воспаления. Циклоспорин оказывает свое влияние только в фазах G0- и G1-клеточного цикла; в более поздних фазах деления синтез ДНК этим препаратом не подавляется. Действие циклоспорины на лимфоциты обратимо, он не оказывает лимфо- и миелотоксического эффекта.

Особый интерес представляет влияние циклоспорины на процессы деструкции хрящевой и костной ткани. Он воздействует не только на иммунные, но и на неиммунные клетки — макрофаги, хондроциты, остеокласты, препятствуя выработке ими цитокинов, являющихся мощными стимуляторами резорбции кости. Все это обуславливает способность циклоспорины значительно тормозить скорость прогрессирования костно-хрящевой деструкции суставов у больных ЮРА и при РА взрослых, что подтверждено многими исследованиями. Более того, цик-

лоспорин показал способность стимулировать репарацию и нормализовывать процессы роста хрящевой и костной ткани суставов. На фоне терапии циклоспорином отмечено уменьшение числа и степени выраженности костно-хрящевых эрозий у больных ЮРА и РА. Препарат купирует острый коксит, предотвращает или приостанавливает развитие асептического некроза головок бедренных костей и способствует восстановлению их структуры [1, 2].

Разнонаправленность фармакологических эффектов метотрексата и циклоспорины, а также побочных эффектов, связанных с их применением, дает возможность комбинировать препараты. По данным ряда авторов, сочетание 2 или более иммуноподавляющих препаратов, в частности циклоспорины и метотрексата, повышает эффективность лечения и позволяет добиться улучшения у больных РА, не отвечающих на монотерапию одним из болезньюмодифицирующих лекарственных средств как при длительно текущем, так и раннем РА; при этом практически не отмечено нарастания частоты побочных эффектов лечения [16–24]. В детской ревматологической практике сравнительные исследования эффективности комбинированного лечения циклоспорином и метотрексатом и монотерапии одним из препаратов единичны. A. Ravelli и соавт. приводят результаты исследования, в котором 17 больным ЮРА, рефрактерным к терапии метотрексатом в дозе 15–25 мг/м² в неделю, была назначена комбинированная терапия циклоспорином и метотрексатом. Перед началом комбинированного лечения у всех больных отмечался активный полиартрит. Назначение комбинации циклоспорины с метотрексатом позволило в сроки от 6 до 30 мес добиться 30% улучшения у 47% пациентов, 70% улучшения — у 29% больных, а у 12% пациентов была зарегистрирована клинико-лабораторная ремиссия [25].

К сожалению, в данном исследовании комбинированная терапия циклоспорином и метотрексатом была назначена небольшому числу больных с суставными вариантами ЮРА. Между тем возможное использование этой комбинации у детей с системными вариантами ЮРА имеет особое значение, поскольку именно системные проявления болезни являются угрожающими для жизни, а их наличие — фактором риска инвалидизации больного.

Высокая эффективность комбинации циклоспорины и метотрексата может быть связана с их влиянием на различные звенья патогенеза ЮРА. Кроме того, сообщается о блокирующем влиянии циклоспорины на трансформацию метотрексата в неактивный метаболит (7-ОН-метотрексат), что может играть определенную роль в потенцировании эффекта этого лекарственного средства. Показано, что назначение комбинированной терапии циклоспорином А и метотрексатом приводит к достоверному снижению выработки ФНО α *in vitro* без угнетения экспрессии ФНО-мРНК [26].

Результаты исследований, проведенных на базе ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН, показали высокую эффективность комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом в стандартной дозе [16]. При этом комбинация препаратов была достоверно эффективнее монотерапии каждым иммунодепрессантом [17].

Однако даже применение комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом в традиционных дозах не всегда достаточно эффективно у пациентов с тяжелым системным ЮРА. В литературе имеются единичные сообщения о применении у таких больных метотрексата в более высоких дозах (так называемая пульс-терапия). Так, И.П. Никишина и соавт. обсуждают возможность применения пульс-терапии метотрексатом в дозе 30 мг на 1 м² поверхности тела в неделю у больных тяжелым системным ЮРА [14, 15]. Имеются также сообще-

Сандиммун® Неорал® – рациональный выбор для базисной терапии ревматоидного артрита



Раннее начало
лечения



Активное
динамическое
наблюдение



Комбинированная
терапия



Сандиммун®
Неорал®

САНДИММУН® НЕОРАЛ® (SANDIMMUN® NEORAL®) САНДИММУН® (SANDIMMUN®)

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Циклоспорин. Сандиммун® Неорал®. Капсулы мягкие 10 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл. Сандиммун®. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл (содержит полиоксизилированное касторовое масло). **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга; профилактика отторжения аллотрансплантатов солидных органов: почек, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких и поджелудочной железы; профилактика и лечение болезни «трансплантата против хозяина» (БТХ); для Сандиммуна Неорала – лечение отторжения трансплантата у больных, ранее получавших другие иммунодепрессанты. Для Сандиммуна Неорала – лечение эндогенных увеитов; нефротического синдрома, тяжелой формы активного ревматоидного артрита, тяжелой формы псориаза; тяжелой формы атопического дерматита. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от показаний и пути введения. См. инструкцию по применению препарата. **ПЕРЕХОД ОТ САНДИММУНА К САНДИММУНУ НЕОРАЛУ.** Рекомендуемое соотношение доз составляет 1:1. См. инструкцию по применению препарата для соблюдения специальных мер по обеспечению безопасности применения в трансплантологии и при аутоиммунных заболеваниях. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к циклоспорину или любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна – концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксизилированному касторовому маслу (например, Кремофор® ЕП). **ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ.** Сандиммун Неорал должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии, и только после ознакомления с полной информацией о препарате. У больных, перенесших трансплантацию, следует тщательно мониторировать функцию почек и печени, артериальное давление, концентрации липидов в крови, концентрации циклоспорина в крови. Следует избегать избыточной иммуносупрессии, поскольку это может привести к развитию лимфопролиферативных заболеваний, других злокачественных заболеваний, а также повысить риск развития инфекционных заболеваний. Пациентам следует воздержаться от терапии ультрафиолетом и избегать повышенной инсоляции. Не следует использовать калийсодержащие препараты или калийсберегающие диуретики; следует избегать потребления с пищей большого количества калия. Рекомендуется мониторирование концентрации калия и магния в сыворотке. Следует соблюдать осторожность при лечении больных с гиперурикемией, в случаях вакцинации (следует избегать применения живых аттенуированных вакцин), при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий, при одновременном назначении с лекардином. Опыт применения у детей ограничен. Для Сандиммуна Неорала при показаниях, не связанных с трансплантацией: соблюдать осторожность при нарушениях функции почек (для нефротического синдрома см. полную информацию о препарате), при неконтролируемой гипертензии, неконтролируемых инфекциях, при злокачественных заболеваниях в настоящее время или в анамнезе, пациентам пожилого возраста.

Не следует применять при беременности за исключением случаев крайней необходимости. При лечении Сандиммуном и Сандиммуном Неоралом следует отказаться от грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Аминогликозиды, амфотерицин В, цитрофлуксаин, ванкомицин, мелфалан, триметоприм (+сульфаметоксазол); НПВС; блокаторы гистаминовых H2-рецепторов; такролимус, нифидипин, перкандипин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колхицин, дигоксин, зверолimus, сиролimus; производные фибровой кислоты; кетоконазол, вориконазол, флуконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, пепоральные контрацептивы, дилтиазем, нифедипин, верапамил, метоклопрамид, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амидарон; холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз; иматиниб, азитромицин, барбитураты, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфадимидин в/в, октреотид, пробукол, орлистат, зверобой продырявленный, тиклопидин, сульфинпиразон, тербинафин. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: нарушение функции почек, повышение артериального давления, тремор, головная боль, гиперлипидемия. Часто: нарушение функции печени, гипертрихоз, гипертрофия десен, парестезии, чувство усталости, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, гиперкалиемия, гиперурикемия, гипонатриемия, мышечные судороги, миалгия. Иногда: признаки энцефалопатии, такие как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, агитация, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия; увеличение массы тела, отеки, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Редко: панкреатит, нарушение менструального цикла, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, моторная полинейропатия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия. Очень редко: отек зрительного нерва, включая диск зрительного нерва, с возможным нарушением зрения, вторичным по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии. **ФОРМЫ ВЫПУСКА.** Сандиммун. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл в ампулах по 1 мл по 10 шт. в упаковке, Сандиммун Неорал. Капсулы 10 мг по 60 шт. в упаковке. Капсулы 25 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 50 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 100 мг по 50 шт. в упаковке. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 50 мл во флаконе по 1 шт. в упаковке. **ПРИМЕЧАНИЕ.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

САНДИММУН

«Новartis Фарма АГ», Швейцария

САНДИММУН НЕОРАЛ

Раствор для приема внутрь

«Новartis Фарма АГ», Швейцария, произведено «Новartis Фарма С.А.С.», Франция

Капсулы

«Новartis Фарма АГ», Швейцария, произведено «Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ», Германия

Упаковано «Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ», Германия или ЗАО «Скопинский фармацевтический завод», Россия

ния о положительном опыте применения метотрексата в более высоких дозах: 50 мг/м² в неделю. Исследователями было показано, что применение метотрексата в указанной дозе на протяжении 6 нед обеспечило развитие ремиссии заболевания уже через 2,5 мес от начала терапии, а ее продолжительность составила 19 мес. В контрольной группе (пациенты, лечившиеся циклофосфаном) ремиссия заболевания развивалась лишь к 4-му мес терапии, а ее длительность не превышала 10 мес [27]. Необходимо отметить, что в данном исследовании всем больным, наряду с применением метотрексата и циклофосфана проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном. Все пациенты получали преднизолон для приема *per os* в средней дозе 0,5 мг/кг массы тела в сутки.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м²/нед в комбинации с пероральным приемом циклоспорина у больных с тяжелым системным вариантом ЮРА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 40 детей (18 мальчиков и 22 девочки) с тяжелым системным вариантом ЮРА. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $7,5 \pm 4,1$ года, возраст дебюта ЮРА — $2,8 \pm 2,0$ года (от 9 мес до 10 лет), средняя длительность болезни — $4,7 \pm 3,7$ года.

Диагноз ЮРА устанавливали на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов. Оценку активности заболевания и эффективности терапии проводили путем определения числа припухших, болезненных суставов, суставов с нарушением функции, болевого индекса Ричи, степени выраженности системных проявлений заболевания, а также индекса DAS (Disease Activity Score), вычисляемого по формуле:

$$DAS = 0,53938 \times \sqrt{\text{IP}} + 0,06465 \times (\text{ЧПС}) + 0,330 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,007 \times (\text{ОАЗ}),$$

где $\sqrt{\text{IP}}$ — корень квадратный, IP — индекс Ричи, ЧПС — число припухших суставов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ОАЗ — общая активность заболевания, оцененная пациентом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале [32].

Функциональную активность пациентов оценивали в соответствии с критериями Штейнброккера. Выделяли 4 функциональных класса (ФК): ФК I — полная сохранность выполнения ежедневной нагрузки без ограничения; ФК II — адекватная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, несмотря на определенные трудности; ФК III — ограниченная возможность выполнения нормальной ежедневной нагрузки; ФК IV — полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки.

Всем больным проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование с определением величины СОЭ, уровня гемоглобина (Hb), числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в периферической крови, концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови с контролем 1 раз в 2 нед. Концентрацию иммуноглобулинов (Ig) A, M, G, ревматоидного фактора, содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли ежемесячно, общий анализ мочи — 1 раз в 2 нед, артериальное давление измеряли ежедневно.

До включения в исследование всем больным проводили пульс-терапию метилпреднизолоном, 27 (65%) детей получали преднизолон для приема *per os* в средней дозе $7,2 \pm 1,7$ мг, 38 (95%) пациентам вводили человеческий нормальный иммуноглобулин; все пациенты получали НПВП. Комбинированную терапию метотрексатом в дозе $10,0 \pm 4,1$ мг/м² в неделю и циклоспорином

(Сандиммун Неорал, Новартис Фарма, Швейцария) в дозе $3,8 \pm 0,8$ мг/кг в сутки получали 22 (55%) больных. Длительность комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом составила $2,5 \pm 1,0$ года. Кроме того, 7 (17%) пациентов получали монотерапию метотрексатом в дозе $7,8 \pm 1,2$ мг/м² в неделю. Длительность монотерапии метотрексатом составила $1,1 \pm 1,0$ года. Монотерапию циклоспорином в дозе $3,9 \pm 1,0$ мг/кг в сутки получали 4 ребенка: длительность терапии составила в среднем $0,9 \pm 0,6$ года. Не получали иммуносупрессивную терапию 7 (17%) пациентов. Основанием для начала иммуносупрессивной терапии у таких детей являлась высокая активность заболевания, а также наличие опасных для жизни системных проявлений ЮРА и быстро прогрессирующая функциональная недостаточность.

При включении в исследование начата пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м² с одновременным применением циклоспорина, средняя дозировка которого составила $4,3 \pm 0,4$ мг/кг в сутки. Метотрексат в дозе 50 мг/м² вводили внутривенно в течение 8 нед, далее — внутримышечно в дозе $18,7 \pm 3,9$ мг/м² в неделю. Эффективность проводимой терапии оценивали через 8 нед, 3 и 6 мес после начала лечения. Результат терапии оценивали как очень хороший, хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный (в соответствии с критериями Европейской противоревматической лиги).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 6 (StatSoft, США). Количественные переменные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего значения. Изменение количественных показателей в результате лечения оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для парных сравнений зависимых переменных. Результаты сравнения рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перед началом исследования, несмотря на лечение иммунодепрессантами, у всех пациентов значение индекса активности (DAS составлял $4,7 \pm 0,6$) свидетельствовало о выраженном обострении ревматоидного процесса. Кроме того, течение заболевания характеризовалось тяжелым поражением суставов. Так, среднее число опухших суставов составило $11,9 \pm 3,2$, болезненных суставов — $13,9 \pm 4,5$; суставной индекс Ричи — $26,9 \pm 6,7$ балла. У всех больных наблюдались системные проявления заболевания, причем значительную часть занимали такие клинические симптомы, как фебрильная температура (у 90%), кардит (40%), пневмонит (20%). Выраженная гепатоспленомегалия выявлялась у 29% больных. Среднее число системных проявлений на одного больного составило $3,2 \pm 0,4$. Помимо системных проявлений, у большинства пациентов было отмечено нарушение функциональной активности: ФК I определялся лишь у 3 (7%) больных, у 20 (50%) был установлен ФК II, у 17 (43%) — ФК III. Среднее число суставов с нарушением функции составило $13,8 \pm 4,3$.

В результате проводимого лечения положительная динамика суставных и системных проявлений ЮРА наблюдалась уже через 8 нед: уменьшилось число припухших, а также болезненных суставов, число системных проявлений на одного больного, снизились значения индексов Ричи и DAS. Кроме того, значительно уменьшилась сывороточная концентрация СРБ, что также свидетельствует о снижении активности болезни (табл.).

Через 3 мес от начала лечения положительная динамика суставного синдрома сохранялась, индекс DAS снизился ниже значения 1,6, что соответствует критериям клинико-лабораторной ремиссии (см. табл.). Среднее число системных проявлений на одного больного продолжало оставаться

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне пульс-терапии метотрексатом с циклоспорином у больных ЮРА ($n = 40$)

Показатель	Исходно	Через 8 нед	Через 3 мес	Через 6 мес
Число припухших суставов	$11,9 \pm 3,2$	$5,0 \pm 1,2^{**}$	$3,0 \pm 0,7^{**}$	$3,0 \pm 0,3^{***}$
Число болезненных суставов	$13,9 \pm 4,5$	$5,4 \pm 1,0^{**}$	$2,2 \pm 0,3^{***}$	$2,0 \pm 0,3^{***}$
Индекс Ричи	$26,8 \pm 6,7$	$7,2 \pm 1,9^{**}$	$2,4 \pm 1,8^{***}$	$2,2 \pm 1,0^{***}$
Число суставов с нарушением функции	$13,8 \pm 4,3$	$6,6 \pm 1,0$	$3,2 \pm 0,9^{***}$	$2,7 \pm 0,4^{***}$
Индекс DAS	$4,7 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,3$
Число системных проявлений на 1 больного	$3,2 \pm 0,4$	$0,3 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,1$
СОЭ, мм/ч	$50,2 \pm 4,4$	$21,5 \pm 3,3$	$12,1 \pm 4,0$	$15,6 \pm 5,0^{**}$
Лейкоциты, 10^9 /мл	$16,9 \pm 5,1$	$10,9 \pm 1,6$	$9,6 \pm 1,7$	$10,9 \pm 1,2$
Тромбоциты, 10^{12} /мл	689 ± 87	491 ± 58	$449 \pm 51^{***}$	$461 \pm 21^{***}$
Hb, г/л	99 ± 5	108 ± 5	$117 \pm 6^*$	$121 \pm 5^{***}$
IgG, мг%	1371 ± 243	$982 \pm 102^*$	918 ± 88	$982 \pm 57^{***}$
СРБ, мг%	$17,7 \pm 5,2$	$2,5 \pm 2,0$	$1,4 \pm 1,0^*$	$1,2 \pm 1,0^{**}$

Примечание:

Достоверность различий по сравнению с показателями до начала комбинированной терапии:

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

ся низким ($0,3 \pm 0,2$). Отмечено дальнейшее снижение числа опухших и болезненных суставов, снизился суставной индекс Ричи. У пациентов перестали рецидивировать лихорадка, сыпь, серозит, кардит, пневмонит. Характер сохраняющихся системных проявлений болезни не был угрожающим для жизни; в основном отмечались лимфаденопатия, умеренная гепатомегалия. Зарегистрировано статистически достоверное снижение числа тромбоцитов (до 449 ± 51 в мм^3) и концентрации СРБ (до $1,4 \pm 1,0$ мг%), концентрация Hb, напротив, повысилась (до 117 ± 6 г/л). Через 6 мес эффект проводимой терапии сохранялся. Индексы системных и суставных проявлений болезни оставались стабильно низкими. Кроме того, сывороточная концентрация СРБ приблизилась к норме ($1,2 \pm 1,0$ мг%; норма — до $0,8$ мг%; см. табл.).

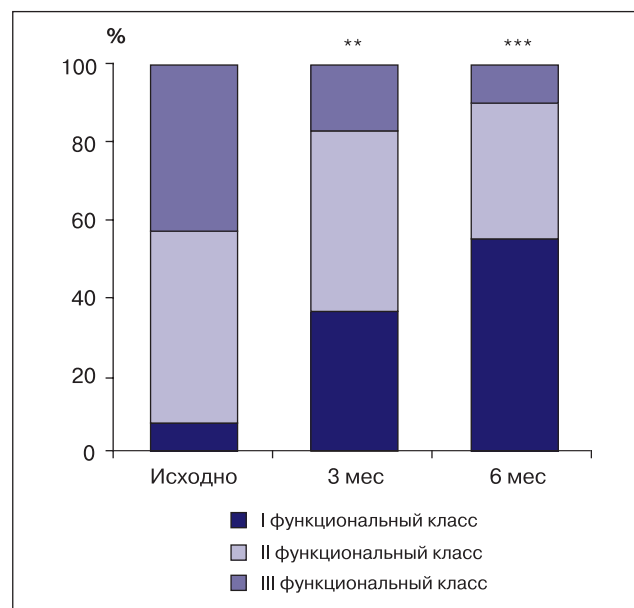
На фоне пульс-терапии метотрексатом и перорального приема циклоспоринола значительно возросла функциональная активность пациентов: через 3 мес лечения у 38% пациентов функциональная недостаточность отсутствовала (ФК I), у 35% больных она соответствовала ФК II и лишь у 17% больных сохранялось ограничение способности к самообслуживанию (ФК III). Через 6 мес тенденция к восстановлению функциональной активности пациентов сохранялась: ФК I был установлен у 50% пациентов, ФК II у 45%, сохранялось значительное ограничение к самообслуживанию (ФК III) лишь у 5% больных (рис. 1).

Глобальная оценка эффективности пульс-терапии метотрексатом в сочетании с пероральным приемом циклоспоринола показала, что через 3 мес от начала терапии у 65% обследованных была зафиксирована клинико-лабораторная ремиссия, у 20% пациентов активность заболевания соответствовала I степени, и лишь у 15% — II степени. Через 6 мес после начала комбинированной терапии включавшей уже внутримышечное введение метотрексата в средней дозе $18,7 \pm 3,9$ мг/м² в неделю с продолжением перорального приема циклоспоринола в средней дозе $3,8 \pm 0,7$ мг/кг в сутки клинико-лабораторная ремиссия была зафиксирована у 70% пациентов, I степень активности — у 20%, II — у 10% больных (рис. 2).

Побочные эффекты пульс-терапии метотрексатом в сочетании с циклоспорином были нечастыми и нетяжелыми. У 3 больных отмечалось транзиторное повышение уровня

трансаминаз в сыворотке крови. На фоне пульс-терапии метотрексатом у 4 пациентов присоединилась вторичная инфекция, что проявлялось фебрильной температурой, повышением уровня лейкоцитов по данным клинического анализа крови, а также подтверждалось показателями прокальцитонинового теста (> 2 нг/мл в сыворотке крови). На фоне антибактериальной и заместительной терапии человеческим нормальным иммуноглобулином все проявления вторичной инфекции были купированы, и в дальнейшем пульс-терапия метотрексатом была продолжена. Таким образом, результаты исследования, позволяющие сформулировать следующие выводы: терапия циклоспорином в дозе $4,3 \pm 0,58$ мг/кг в сутки в сочетании с пульс-те-

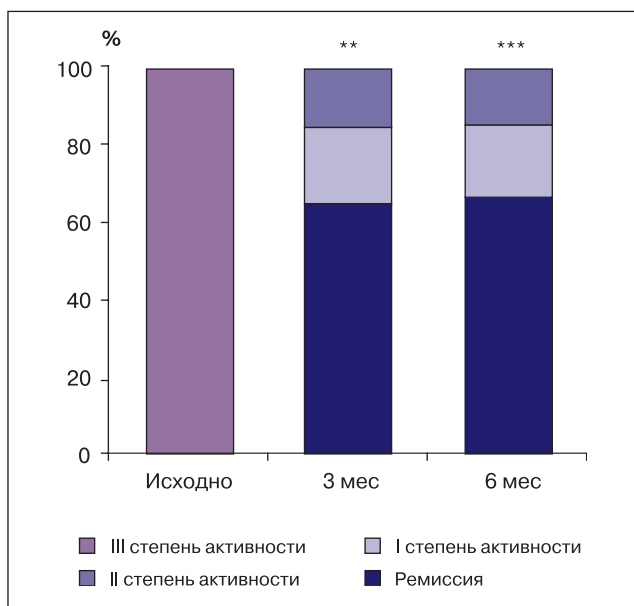
Рис. 1. Динамика функциональной активности больных ЮРА на фоне пульс-терапии метотрексатом с циклоспорином



Примечание:

** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с исходным показателем.

Рис. 2. Влияние пульс-терапии метотрексатом с циклоспорином на степень активности ЮРА



Примечание:

** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с исходным показателем.

рапией метотрексатом в дозе 50 мг/м² в неделю эффективна у больных тяжелым системным ЮРА, длительное время получавших монотерапию или комбинированную терапию метотрексатом и (или) циклоспорином в стандартной дозе. Указанная комбинация также эффективна и у детей, ранее не лечившихся иммунодепрессантами. Комбинированное применение пульс-терапии метотрексатом с циклоспорином обеспечило нормализацию лабораторных показателей, снижение активности суставного синдрома и системных проявлений ЮРА. Комбинация метотрексата в дозе 50 мг/м² в неделю с циклоспорином индуцировала развитие клинко-лабораторной ремиссии у 65% больных через 3 мес после начала терапии без параллельного назначения глюкокортикоидов для внутривенного и перорального введения. Наряду со снижением клинической активности болезни и лабораторных показателей активности схема лечения, применявшаяся в настоящем исследовании, обеспечила значительное улучшение функциональной способности больных и уменьшение степени их инвалидизации.

Результаты, полученные в ходе исследования, являются обнадеживающими. Они демонстрируют высокую эффективность пульс-терапии метотрексатом с циклоспорином, без назначения глюкокортикоидов, у больных самым тяжелым вариантом ювенильного ревматоидного артрита. Однако для разработки алгоритма проведения этой терапии необходимы дальнейшие исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ревматоидный артрит. Этиология, патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения // М.: Веди, 2007. — С. 359.
- Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия: Аутоиммунные болезни. — М., 2002. — № 5. — С. 127.
- Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. — М., 2005. — С. 25–71, 120–140.
- Dayer J. Interleukin 1 or tumor necrosis factor-alpha: which is the real target in rheumatoid arthritis? // J. Rheumatol. — 2002. — V. 65. — P. 10–15.
- Strand V., Kavanaugh A. The role of interleukin 1 in bone resorption in rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). — 2004. — V. 43, № 3. — P. 10–16.
- Matei I., Matei L. Cytokine patterns and pathogenicity in autoimmune diseases // Rom. J. Intern. Med. — 2002. — V. 40, № 1, 4. — P. 27–41.
- Walsmith J., Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis // Int. J. Cardiol. — 2002. — V. 85, № 1. — P. 89–99.
- Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. — М.: «Филоматис», 2005. — С. 196.
- Woo P., Southwood T., Prieur A. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // Arthr. Rheum. — 2000. — V. 43, № 8. — P. 1849–1857.
- Chikanza I. Juvenile rheumatoid arthritis: therapeutic perspectives // Paediatr. Drugs. — 2002. — V. 4, № 5. — P. 335–348.
- Zak M., Pedersen F. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study // Rheumatology (Oxford). — 2000. — V. 39, № 2. — P. 198–204.
- Haagsma C., van Riel P. Combination of second-line antirheumatic drugs // Ann. Med. — 1997. — V. 29, № 2. — P. 169–173.
- Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы // РМЖ (Ревматология). — 2006. — Т. 14, № 8. — С. 573–577.
- Никишина И.П., Родионовская С.Р. Метотрексат в терапии ювенильного артрита. Пособие для врачей. — М., 2006.
- Родионовская С.Р., Никишина И.П. «Эра метотрексата» в детской ревматологии // Вопр. совр. педиатр. — 2006. — Т. 5, № 3. — С. 31–39.
- Алексеева Е.И., Валиева С.И., Апаева Д.В. Эффективность и безопасность комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных тяжелым ювенильным ревматоидным артритом // Вопр. совр. педиатр. — 2006 — Т. 5, № 2 (приложение «Ревматические болезни»). — С. 19–27.
- Алексеева Е.И., Валиева С.И., Апаева Д.В. Эффективность различных режимов иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита // Вопр. совр. педиатр. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 29–34.
- Blumenauer B., Cranney A., Clinch J. et al. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis: which drugs might make a difference? // Pharmacoeconomics. — 2003. — V. 21, № 13. — P. 927–940.
- Chikanza I. Juvenile rheumatoid arthritis: therapeutic perspectives // Paediatr. Drugs. — 2002. — V. 4, № 5. — P. 335–348.
- Tugwell P., Pincus T., Yocum D. et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid Arthritis // N. Eng. J. Rheumatol. — 1995. — V. 33, № 3. — P. 137–142.
- Hetland M., Stengaard-Pedersen K., Junker P. et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study // Arthritis Rheum. — 2006. — V. 54, № 5. — P. 1401–1409.
- Marchesoni A., Battafarano N., Arreghini M. et al. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone // Rheumatology (Oxford). — 2003. — V. 42, № 12. — P. 1545–1549.
- Farooqui A., Ahmad S., Mansuri F. Efficacy of cyclosporin A in refractory rheumatoid arthritis // J. Coll. Physicians. Surg. Pak. — 2004. — V. 14, № 3. — P. 139–141.
- Ferraccioli G., Gremese E., Tomietto P. et al. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years // Rheumatol. — 2002. — V. 41. — P. 892–898.
- Ravelli A., Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 2003. — V. 21, № 5. — P. 89–93.
- Giacomelli R., Cipriani P., Matucci Cerinic M. et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis soon inhibits TNF-alpha production without decreasing TNF-alpha mRNA levels. An in vivo and in vitro study // Clin. Exp. Rheumatol. — 2002. — V. 20, № 3. — P. 365–372.
- Матвеева Н.В. Применение высоких доз метотрексата в комбинированной терапии системной формы ювенильного ревматоидного артрита: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 2007. — С. 19.