

В.А. Кельцев, Л.И. Гребенкина

Самарский государственный медицинский университет

Эффективность циклоспорина при системном варианте ювенильного идиопатического артрита

Контактная информация:

Кельцев Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии Самарского государственного медицинского университета

Адрес: 443090, Самара, ул. Аэродромная, д. 43, тел.: (846) 373-70-95, e-mail: keltsev@mail.ru

Статья поступила: 30.11.2009 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

*Представлено наблюдение тяжелого течения ювенильного идиопатического артрита у ребенка, обусловленного как основным заболеванием, так и неадекватной гормональной терапией. Лечение циклоспорином способствовало раз-
витию клинико-лабораторной ремиссии заболевания, торможению процесса анатомической деструкции и активации
репарации головки бедренной кости, костной ткани в ацетабулярной области подвздошной и седалищной костей.*

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, циклоспорин, лечение.

147

Одной из актуальных проблем современной ревматологии остается ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). Это обусловлено ростом распространенности указанного заболевания, выраженным ухудшением качества жизни больного при нем, высоким уровнем инвалидизации и социально-экономическими потерями для общества. В настоящее время в связи с отсутствием этиотропного лечения ювенильного идиопатического артрита сложной и нерешенной проблемой в детской ревматологии является выбор оптимального лечения для каждого пациента с ЮИА при учете возможных факторов, определяющих пути развития заболевания у данного ребенка. Многочисленные исследования ЮИА показали, что уже на ранних стадиях болезни в суставах возникают эрозивные изменения, в последующем непрерывно прогрессирующие. Современные методы обследования позволяют определить эрозивную деструкцию костей еще до появления изменений, обнаруживаемых с помощью обычной рентгенографии. Так, магнитно-резонансное исследование может выявить «костный отек» уже на 4-й неделе

после появления первых клинических признаков заболевания, что расценивается как ранний предвестник формирующихся эрозий костной ткани.

В терапии ЮИА используется широкий спектр противоревматических средств: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, хинолиновые производные, препараты золота, сульфасалазин, цитостатики, моноклональные антитела и др. Однако результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что ни один из применяющихся в настоящее время противоревматических препаратов I и II ряда не способен эффективно контролировать течение заболевания. Последнее подразумевает обеспечение препаратом максимального восстановления функции суставов, снижения активности воспалительного синовиита, а также замедления или существенного снижения скорости прогрессирования деструктивных изменений в суставах [1–4]. Замедление процесса костно-хрящевой деструкции в ряде случаев сочетается со снижением клинической активности заболевания и лабораторных показателей, например, при

V.A. Kel'tsev, L.I. Grebyonkina

Samara State Medical University

Effectiveness of cyclosporine in systemic type of juvenile idiopathic arthritis

This is a case report of severe juvenile idiopathic arthritis in child, conditioned as by main disease as by inadequate hormonal treatment. Therapy with cyclosporine furthered development of clinical and laboratory remission of disease, inhibition of process of anatomical destruction and activation of reparation of femoral head, bone tissue in acetabular region of iliac and sciatic bones.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, cyclosporine, treatment.



использовании метотрексата. При применении циклоспорина (Сандиммун Неорал, Новартис Фарма АГ, Швейцария) торможение деструктивного процесса в суставах чаще не коррелирует с активностью лабораторных показателей. Циклоспорин является циклическим полипептидом естественного происхождения, изолированным из мицелия 2 видов грибов, и относится к иммуносупрессантам селективного действия, избирательно угнетающим пролиферацию и функцию Т лимфоцитов, особенно хелперов. Циклоспорин проникает в клетку путем диффузии, связывается с цитоплазматическим белком циклофилином, который рассматривается как внутриклеточный рецептор циклоспорина. Этот комплекс нарушает функцию ряда внутриклеточных регуляторных белков, особенно фосфатазы, что приводит к нарушению экспрессии генов, кодирующих синтез цитокинов. При этом происходит снижение продукции Т лимфоцитами и макрофагами интерлейкинов (ИЛ) 1, 2, 3, 4, 6, фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерферона γ . При назначении препарата наблюдается выраженный иммуносупрессивный эффект при отсутствии общего цитотоксического действия, в том числе — угнетения кроветворения. Циклоспорин не подавляет гемопоэз и не воздействует на функции фагоцитов, что обуславливает значительно меньшую, чем при использовании других иммуносупрессантов, частоту инфекционных осложнений. Циклоспорин оказывает ингибирующее влияние на иммунные клетки — хондроциты, остеокласты, остеобласты, которые способны самостоятельно продуцировать цитокины, стимулирующие процессы резорбции кости [5]. Он подавляет развитие экспериментального коллагенового артрита, стимулирует репарацию и нормализует процессы роста хряща и кости [6]. Назначение циклоспорина показано больным с полиартикулярным и системным вариантами ЮИА. Доза препарата — от 2,5 до 5 мг/кг в сутки в 2 приема. Циклоспорин оказывает отчетливое базисное действие, сопоставимое с таковым у солей золота и метотрексата. Благодаря своеобразию механизма действия препарат весьма эффективен у пациентов, резистентных к другим методам терапии.

К положительным качествам препарата следует отнести относительно быстрое развитие клинического эффекта (через 4–6 нед), низкую частоту цитопении и инфекционных осложнений, что, по-видимому, является отражением селективности иммуносупрессии, вызываемой препаратом.

Селективный иммуносупрессивный эффект циклоспорина, его влияние на деструктивные процессы при лечении ЮИА послужили основанием для публикации следующего клинического наблюдения.

Больной К., 17 лет. Клинический диагноз: ЮИА, системный вариант. Миокардит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия. Быстро прогрессирующее течение, серонегативный, активность II–III степени, рентгенологическая стадия III, функциональный класс III.

Ребенок от первой, нормально протекавшей беременности, роды срочные. Масса тела при рождении — 3500 г, длина — 51 см. Родители здоровы. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, частые острые респираторные инфекции (ОРИ). Аллергия не выявлена. Профилактические прививки — по возрасту.

Анамнез заболевания: В октябре 1994 г. У ребенка была травма левого голеностопного сустава. Через 2 мес на фоне ОРИ при аускультации выслушивается шум в сердце. При рентгенографии грудной клетки выявлен врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки?). Наблюдался амбулаторно кардиоревматологом в течение 6 мес. Состояние ребенка ухудшалось, нарастали слабость, недомогание, отмечены субфебрильная температура, артралгии. В 1995 г. направлен на стационарное лечение в детское отделение г. Шахтинска

(Казахстан), где был поставлен диагноз: «Ревматизм I, активная фаза II–III степени, эндомиокардит, недостаточность митрального клапана. Полиартрит. Недостаточность кровообращения 0 ст. Хронический декомпенсированный тонзиллит». Проведена антиревматическая терапия. Ребенок выписан из стационара, продолжал получать 20 мг преднизолона, рекомендовано ежемесячное введение Бициллина-5. На фоне гормональной терапии состояние ребенка стабилизировалось. Однако через 5 мес родители самостоятельно отменили прием преднизолона, после чего состояние больного резко ухудшилось, суставной синдром рецидивировал, появились мелкопятнистая сыпь, фебрильная температура, слабость, недомогание, гепатоспленомегалия. Ребенок направлен в детское отделение стационара г. Караганды (Казахстан), где исключался острый лейкоз. При выписке из стационара поставлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, суставно-висцеральная форма. Недостаточность митрального клапана. Полиартрит. Гепатоспленомегалия. Лимфаденопатия. Активность III степени. ФНС I ст.». Амбулаторно назначен преднизолон в дозе 20 мг. Со слов родителей, преднизолон ребенок получал нерегулярно, так как они боялись осложнений гормональной терапии. Лабораторные показатели свидетельствовали о высокой активности воспалительного процесса; суставной синдром нарастал.

Родители переехали на постоянное место жительства в Самару в октябре 1999 г. Впервые ребенок поступил на обследование и лечение в детское кардиоревматологическое отделение Самарского областного клинического кардиологического диспансера в ноябре 2000 г. Состояние при поступлении тяжелое: поражены все суставы верхних и нижних конечностей, шеи, челюсти, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, мелкопятнистая сыпь, фебрильная температура. Лабораторные показатели: СОЭ — 65 мм/ч, анемия, гиперлейкоцитоз, острофазовые показатели дезорганизации соединительной ткани превышали нормативные в 3–4 раза. В связи с тяжелым состоянием пациенту назначен преднизолон в дозе 30 мг/сут, метотрексат — 10 мг 1 раз в неделю, диклофенак натрия, пульс-терапия по 500 мг метилпреднизолона + 10 мг метотрексата № 5; внутрисуставно вводили бетаметазон, проводилась симптоматическая терапия. Ребенок был выписан; удовлетворительное состояние обеспечивал прием 10 мг метотрексата 1 раз в неделю и 20 мг преднизолона. В 2001 г. при попытке родителей самостоятельно прекратить прием преднизолона у ребенка развился «синдром отмены». При поступлении состояние тяжелое, практически все суставы поражены, резкие боли в правом тазобедренном суставе (больной не мог передвигаться без костылей), гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, пневмонит, кандидоз, гипохромная анемия, СОЭ — 65 мм/ч, гиперлейкоцитоз, гипертромбоцитемия, метаболический алкалоз, гипокалиемия, повышение уровня мочевины, креатинина, ЛДГ, КФК, миоглобина в крови. При рентгенографии тазобедренных суставов выявлен асептический некроз головки правой бедренной кости. Проведена комплексная терапия: пульс-терапия метилпреднизолоном + 10 мг метотрексата, преднизолон в дозе 30 мг/сут перорально. Однако в связи с непереносимостью и побочными эффектами от метотрексата был назначен сульфасалазин в возрастной дозировке, из НПВП получал диклофенак натрия внутримышечно, затем переведен на селективный препарат — нимесулид (2 раза в сутки). Переведен в местный санаторий «Волжские зори» для детей с патологией костно-суставной системы, где находился в течение 3 мес. В ноябре 2002 г. поступил в стационар в тяжелом состоянии (после перенесенной ОРИ и самостоятельной отмены преднизолона родителями ребенка) с явлениями полиартрита, контрактурами в мелких суставах кистей рук, стоп,



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



Раннее начало
лечения



Активное
динамическое
наблюдение



Комбинированная
терапия



Сандиммун®
Неорал®

ССАНДИММУН 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 лечения 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 приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полнотоксигированному касторовому маслу (например, Кремфор® ЕП). **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** 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 лечение, артериальное давление, концентрацию липидов в крови, концентрацию 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. Реактивация полиомавирусной инфекции из латентного состояния может приводить к развитию полиомавирусной нефропатии (особенно ассоциированной с ВК-вирусом) или мультифокальной лейкоэнцефалитом, обусловленной JC вирусом. 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 лекрадиолом. Опыт применения у детей ограничен. Для Сандиммуна Неорала при показаниях, не связанных с трансплантацией: соблюдать осторожность при нарушении функции почек (для нефротического синдрома см. полную информацию о препарате), при неконтролируемой гипертензии, неконтролируемых инфекциях, при злокачественных заболеваниях в настоящее время или в анамнезе, пациентов 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, ципрофлоксацин, ванкомицин, мелифалац, триметоприм (+сульфаметоксазол), НПВП, блокаторы гистаминовых H2-рецепторов; такролимус, нифидипин, перкардинтин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колхицин, дигоксин, этопозид, звероломус, сирлимус, репаглинд, производные фибровой кислоты; кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, эритромицин, азитромицин, кларитромицин, пероральные контрацептивы; дилтиазем, никардипин, верапамил, метоклопрамид, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амидарон; холиновая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз; иматиниб, нефазодон; барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафиллин, сульфадимидин в/в, октреотид, пробукол, орлистат, зверобой продырявленный, тиклопидин, сульфиниразон, тербинафин, бозентан, калийсберегающие препараты или препараты калия, метотрексат. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: нарушения функции почек, повышение артериального давления, тремор, головная боль, гиперлипидемия. Часто: нарушение функции печени, гипертрихоз, гипертрофия десен, парестезия, 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 атакия, 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. При внутривенном введении Сандиммуна в отдельных случаях отмечались анафилактические реакции. **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 медицинскому 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

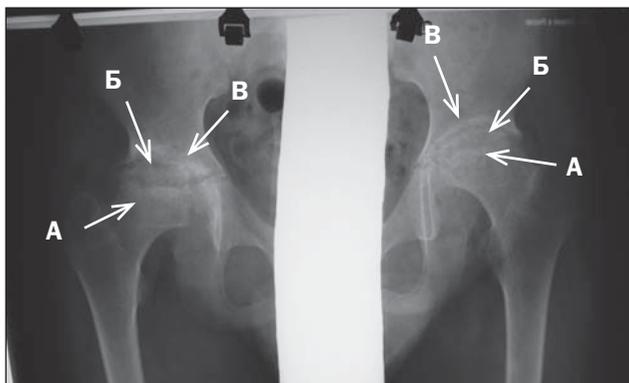
 **NOVARTIS**
INFECTIOUS DISEASES,
TRANSPLANTATION
& IMMUNOLOGY

000 «Новartis Фарма»
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел. (495) 967-1270, факс (495) 967-1268.
<http://www.novartis.ru>

 **Неорал**
ЦИКЛОСПОРИН



Рис. 1. Рентгенограмма области тазобедренных суставов (ноябрь 2002 г.)



Примечание.

Стрелками отмечены неоднородность костной структуры костей сустава (А), неровность и прерывистость контура головки (Б), нарушение конгруэнтности сустава (В).

Рис. 2. Рентгенограмма тазобедренной области (ноябрь 2006 г.)



Примечание.

Стрелками указаны контрактуры тазобедренного сустава.

150

Клиническое наблюдение

лучезапястных и голеностопных, резкими болями в обоих тазобедренных суставах. Больной был неспособен самостоятельно передвигаться, отмечались гепатоспленомегалия, фебрильная температура, миокардит. Лабораторные показатели подтвердили высокую степень активности воспалительного процесса: СОЭ — 72 мм/ч, гиперлейкоцитоз, гипертромбоцитемия, повышение острофазовых показателей крови. Иммунологические показатели крови высокие: CD4+ — 66% (норма — 35%), CD8+ — 11% (норма — 22,5%), CD4+/CD8+ — 6,0 (норма — 1,7), CD95+ — 78%

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия: Аутоиммунные болезни. — М., 2002. — С. 127.
2. Кельцев В.А. Ювенильный идиопатический артрит. — Самара: Содружество, 2005. — 214 с.
3. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Апаева Д.В. Эффективность и безопасность комбинированной иммуносупрессивной терапии Циклоспорином А и метотрексатом у больных тяжелым ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии (Приложение). — 2006; 5 (2): 19–27.

(норма — 27,5%); ИЛ 1 β — 148 пг/мл (норма — 47 пг/мл), ИЛ 6—65 пг/мл (норма — 7,5 пг/мл), ФНО α — 127 пг/мл (норма — 43 пг/мл). На рентгенограмме тазобедренных суставов — уплотнение крыши вертлужных впадин с краевыми остеофитами, сужение суставных щелей. Головка правого тазобедренного сустава деформирована, имела множественные сливные очаги кистозной перестройки костной ткани, образующие в краевых отделах глубокие узур. Этим обусловлены неоднородность костной структуры, неровность и прерывистость контура головки, нарушение конгруэнтности сустава (рис. 1). Ребенку было проведено интенсивное лечение, включавшее пульс-терапию метилпреднизолоном, НПВП, внутрисуставные инъекции бетаметазона, симптоматические средства; начат прием циклоспорина из расчета 5 мг/кг в сутки, преднизолон — по 15 мг/сут. После проведенного лечения состояние больного улучшилось. В дальнейшем пациент получал лечение только циклоспорином, преднизолон в течение 1 года был отменен.

В отделение пациент поступал для коррекции лечения 2 раза в год в состоянии медикаментозной клинико-лабораторной ремиссии. При очередной госпитализации в ноябре 2006 г. состояние относительно удовлетворительное, но отмечалась задержка физического развития: масса тела — 39,5 кг, рост — 151 см. Контрактуры в суставах сохранялись (рис. 2). Жалобы на боли в области тазобедренных суставов отсутствовали, костылями не пользовался. При рентгенологическом обследовании тазобедренных суставов отмечена выраженная (по сравнению с предыдущей рентгенограммой) положительная динамика в виде восстановления костно-хрящевой структуры ткани головки правой бедренной кости. Контур ее стали более ровные, четкие, прослеживаются по всей поверхности. Структура костной ткани более однородная.

Таким образом, тяжесть состояния ребенка была обусловлена как основным заболеванием, так и неадекватным отношением родителей к гормональной терапии, что приводило к обострению заболевания и ухудшению его прогноза. Циклоспорин назначен ребенку на поздних сроках заболевания (оно длилось уже 8 лет). Тем не менее, лечение циклоспорином способствовало развитию клинико-лабораторной ремиссии системного варианта ЮИА, торможению прогрессирования анатомической деструкции и активации репарации головки бедренной кости, костной ткани в ацетабулярной области подвздошной и седалищной костей, отсутствию признаков прогрессирования контрактур в суставах кистей рук, локтевых и голеностопных суставов. Полученные данные свидетельствуют о контролирующем влиянии циклоспорина (Сандимун Неорал) на течение ЮИА у данного больного. За весь период наблюдения побочных эффектов при лечении циклоспорином не отмечено. С учетом результатов данного клинического наблюдения, по-видимому, циклоспорин следует назначать на ранних стадиях заболевания. Это позволит в более ранние сроки индуцировать клинико-лабораторную ремиссию ЮИА и предупредить развитие его осложнений.

4. Edmonds J., Scott D., Furst D. et al. Antirheumatic drugs: A proposed new classification // Arthritis Rheum. — 1993; 36: 336–339.
5. Russell R. Bone Cell Biology. The role of cytokines and other mediators // Osteoporosis / Ed. R. Smith. London: Royal College of Physicians. — 1990. — P. 9.
6. Del Pozo E., Elford P., Perrelet R. et al. Prevention of adjuvant arthritis by cyclosporine in rats // Sem. Arthr. Rheum. — 1992; 21 (3): 23.

