

И.П. Никишина, С.Р. Родионовская, А.Н. Шаповаленко, Е.С. Федоров, Д.Л. Алексеев

Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Инфликсимаб в терапии рефрактерных вариантов ювенильного артрита

Контактная информация:

Никишина Ирина Петровна, кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории ревматических заболеваний детского возраста НИИР РАМН
Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А, тел.: (499) 614-44-64

Статья поступила: 11.01.2010 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов открывает новые возможности лечения ювенильных артритов. В статье обобщен опыт врачей детского отделения НИИР РАМН по применению инфликсимаба у больных ювенильным артритом. В анализ включено 55 больных (у 16 — системный вариант, у 23 — полиартикулярный вариант ювенильного артрита, у 16 — ювенильные спондилоартриты), получавших инфликсимаб в период 2002–2009 гг. Инфликсимаб назначался пациентам с высокой активностью болезни и рефрактерностью к современной базисной терапии. Препарат применялся внутривенно капельно в дозе 3–5 мг/кг по стандартной схеме (0, 2, 6 и далее — каждые 8 нед). Терапия инфликсимабом оценена как эффективная (30% улучшение в соответствии с критериями ACR_{pedi}) — у 80% больных, в т. ч. 30% ответ отмечен у 16%, 50% — у 29%, 70% — у 26%, 90% — у 9% больных. Нежелательные явления в виде инфузионных реакций зарегистрированы в 16% случаях. Инфекции, включая один случай развития диссеминированного туберкулеза легких, развились у 20% больных. Таким образом, терапия инфликсимабом эффективна и характеризуется благоприятным соотношением «польза–риск» при рефрактерных вариантах ювенильного артрита.

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

Последнее десятилетие ознаменовалось новыми успехами в лечении ревматических заболеваний, обусловленными внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов. Их эффективность значительно превосходит эффективность базисных противовоспалительных препаратов

ввиду способности биологических препаратов осуществлять точную адресную модуляцию иммунного ответа, связанную с блокированием патологических эффектов конкретных цитокинов. В ряду биологических препаратов особое место принадлежит лекарственным средствам, механизм действия которых проявляется

I.P. Nishina, S.R. Rodionovskaya, A.N. Shapovalenko, Ye.S. Fyodorov, D.L. Alekseyev

Scientific Center of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Infliximab in treatment of refractory juvenile arthritis

Inclusion to the clinical practice of genetically engineered biological medications opens new opportunities in treatment of juvenile arthritis. The article summarizes an experience of treatment of juvenile arthritis with infliximab in children's department of Scientific Center of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences. The analysis included 55 patients (16 children had systemic type, 23 — polyarticular type of juvenile arthritis, and 16 patients had juvenile spondylarthritis), treated with infliximab in 2002–2009 years. Infliximab was administrated in patients with high activity of the disease refractory to the modern basic therapy. Patients received intravenous infliximab 3–5 mg/kg daily according to the standard scheme (on 0, 2, 6 weeks and further every 8 weeks). Therapy with this drug was estimated as effective (improvement on 30% and more according ACR_{pedi}) in 80% of patients: 16% achieved ACR_{30} , 29% — ACR_{50} , 26% — ACR_{70} , and 9% — ACR_{90} . Unfavorable effects (infusion reactions) were detected in 16% of cases. Infections, including one case of disseminated tuberculosis, developed in 20% of patients. Thus, treatment with infliximab is effective and has good «risk–benefit» ratio in treatment of patients with refractory juvenile arthritis.

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

ингибцией фактора некроза опухолей (ФНО) α . ФНО α является одним из ключевых провоспалительных цитокинов, участвующих в запуске сложного каскада иммунологических реакций, обуславливающих многогранные негативные эффекты воспаления, как непосредственные, так и отдаленные. Возможность использования современных достижений генно-инженерных технологий в лечении ювенильных артритов представляет особую важность ввиду хронического, потенциально инвалидизирующего течения заболевания [1–6].

Применение генно-инженерных биологических препаратов в детской ревматологической практике ограничено отсутствием зарегистрированных педиатрических показаний для большинства препаратов этой группы. Из трех имеющихся на фармацевтическом рынке России ФНО-ингибиторов (инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт) только этанерцепт зарегистрирован в нашей стране к применению у детей старше 4-летнего возраста, причем только в 2009 г. Тем не менее, опыт применения в терапии ювенильного артрита инфликсимаба и адалимумаба в реальной клинической практике ведет отсчет с 2002 и 2008 гг., соответственно. Статус препаратов «*off label*» для детского возраста подразумевает необходимость довольно сложной юридической процедуры подписания пациентом и/или родителями информированного согласия, получения одобрения локальным Этическим комитетом, Ученым Советом или клинико-экспертной комиссией лечебного учреждения. Именно в силу этого обстоятельства до последнего времени наиболее оправданной и реализуемой на практике является тактика обращения к биологическим препаратам только в тех ситуациях, когда возможности иных методов лечения оказывались практически исчерпанными. Такой подход создает потенциальные условия для недостаточной эффективности биологической терапии, поскольку прямо противоречит главной концепции рациональной фармакотерапии ревматических заболеваний — стратегии «перевернутой пирамиды», т.е. опережающей тактики применения эффективных лекарственных средств на возможно более ранних стадиях болезни.

Применение биологических препаратов при ювенильном артрите требует учета еще одной важной педиатрической особенности. Отдельными зарегистрированными показаниями к применению ФНО-ингибиторов у взрослых пациентов являются ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз, псориатический артрит и энтерогенные артриты (при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите). Стандартами оказания медицинской помощи условно предполагается тождественность ревматоидного артрита взрослых и ювенильного артрита. В действительности, ювенильный артрит — это групповое обозначение ряда ревматических заболеваний детского возраста, представленных в рубрике М.08 Международной классификации болезней X пересмотра и включающих ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), ювенильный анкилозирующий спондилит (ЮАС), ювенильный хронический артрит (ЮХА) [7]. Главной особенностью течения этих заболеваний у детей является неспецифический характер

клинических проявлений и формирование типичной клинической картины конкретной нозологической формы по истечении многих лет, нередко уже во взрослом возрасте. Таким образом, под терминами ЮРА/ЮХА скрывается группа заболеваний, имеющая конкретные нозологические эквиваленты у взрослых — ревматоидный артрит, спондилоартриты, псориаз, псориатический артрит. При всех этих заболеваниях, несмотря на различия в их патогенезе, ФНО-ингибиторы показали свою высокую эффективность, что позволяет рассчитывать на аналогичный эффект и у детей. Кроме того, при ювенильном начале заболевания имеются и специфические, нехарактерные для взрослых клинические варианты, например ЮХА/ЮРА с АНФ-ассоциированным увеитом, при котором опыт применения ФНО-ингибиторов оказался весьма успешным, хотя и противоречивым.

Особую категорию пациентов, отличную от взрослых больных ревматоидным артритом, представляют больные системным вариантом заболевания, для которых, с одной стороны, наиболее характерно прогрессирующее инвалидизирующее течение с рефрактерностью ко всем видам базисной терапии, что является прямым показанием к назначению биологических препаратов, а с другой стороны, опыт использования ФНО-ингибиторов при системном ювенильном артрите нередко оказывается безуспешным [1]. Следует отметить, что национальными органами, регулирующими оборот лекарственных средств в США и Европейском Союзе, одобрено применение этанерцепта и адалимумаба при полиартикулярном, но не системном варианте ювенильного артрита, тогда как инфликсимаб не имеет зарегистрированных показаний при этом заболевании нигде в мире. Отсутствие одобрения для применения инфликсимаба у детей с ювенильным артритом объясняется расплывчатыми неконкретными результатами многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования [8], хотя, в целом, это исследование и показало эффективность и достаточную безопасность, как на стадии рандомизированной фазы, так и расширенной фазы длительного открытого применения инфликсимаба [9].

Инфликсимаб длительное время являлся единственным доступным для ревматологов России биологическим препаратом, поэтому и у детских ревматологов к настоящему времени накоплен достаточно солидный опыт применения инфликсимаба у детей с ювенильным артритом. Беспрецедентным по многочисленности группы пациентов и многоплановости изучаемых аспектов терапии инфликсимабом у детей является опыт Научного центра здоровья детей РАМН, представленный в серии публикаций [1, 10–13].

Ниже представлен анализ опыта применения инфликсимаба у детей с рефрактерным вариантом ювенильного артрита с оценкой эффективности и безопасности данной терапии.

В период с 2002 г. по ноябрь 2009 г. в детском отделении НИИР РАМН лечение с применением инфликсимаба было проведено у 55 пациентов. Динамика назначения инфликсимаба в разные календарные годы представлена в таблице 1, из которой следует, что на момент

Таблица 1. Динамика назначения инфликсимаба в детском отделении НИИР РАМН в соответствии с календарным годом

Год назначения	Число пациентов, абс.	Продолжают терапию (ноябрь 2009 г.)
2002	3	0
2003	3	0
2004	1	0
2005	0	0
2006	2	0
2007	9	4
2008	16	12
2009	21	17

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика больных ювенильным артритом, получавших терапию инфликсимабом в НИИР РАМН

Показатель	Частота, абс. (%)
Пол (мальчики/девочки)	27/28
Возраст на момент назначения терапии:	
• от 5 до 10 лет	10 (18)
• от 10 до 15 лет	21 (38)
• от 15 до 18 лет	24 (44)
Длительность заболевания на момент начала терапии:	
• до 1 года	3 (5)
• от 1 года до 5 лет	19 (35)
• от 5 до 10 лет	17 (31)
• от 10 лет и более	16 (29)
Клинические варианты ювенильного артрита:	
• системный	16 (29)
• полиартикулярный	23 (42)
• ЮАС + ЮХА, HLA-B27 ассоциированный	13 (24)
• ЮПсА	3 (5)
Увеит:	
• активный	8 (15)
• неактивный	5 (9)
Сопутствующая терапия:	
• НПВП + БПВП	24 (44)
• НПВП + ГК + БПВП	29 (53)
• Комбинированная МТ + ЦсА / МТ + Лефлуномид / МТ + ССЗ	6 (11)
• Лефлуномид	6 (11)
• ССЗ	3 (5)
• ЦсА	1 (2)
Предшествующая базисная терапия:	
• Комбинированная терапия двумя БПВП	7 (13)
• Комбинированная терапия двумя и более БПВП (МТ, ЦсА, ССЗ, ЦФ, Тауредон)	8 (15)

Примечание.

ЮХА — ювенильный хронический артрит;

ЮАС — ювенильный анкилозирующий спондилоартрит;

ЮПсА — ювенильный псориатический артрит;

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты;

БПВП — базисные противовоспалительные препараты;

ГК — глюкокортикоиды (для перорального применения);

МТ — метотрексат; ССЗ — сульфасалазин;

ЦсА — циклоспорин А; ЦФ — циклофосфан.

завершения анализа (ноябрь 2009 г.) лечение инфликсимабом продолжают 33 (58%) пациента.

Клинико-демографическая характеристика пациентов и характер предшествующей терапии отражен в таблице 2. Средний возраст на момент начала терапии составил $12,9 \pm 3,8$ лет. Согласно представленным данным, большинство больных (42%), получавших терапию инфликсимабом, страдали полиартикулярным вариантом ювенильного артрита, треть пациентов — системным вариантом, еще у трети диагностировались заболевания из группы серонегативных спондилоартритов (ЮАС, HLA-B27-ассоциированный ЮХА, ювенильный псориатический артрит — ЮПсА). У 24% детей наблюдался увеит, причем в 15% случаев — активный.

Показаниями для назначения инфликсимаба была высокая (II–III ст. активности), рефрактерность к терапии, включавшей базисные противовоспалительные препараты в адекватной дозе и при длительности лечения не менее 4 мес. Как следует из таблицы 2, у 60% пациентов длительность болезни составляла 5 и более лет. За это время были практически исчерпаны возможности традиционной фармакотерапии заболевания, включая применение комбинации противовоспалительных препаратов. Длительность заболевания в среднем по группе составляла $6,7 \pm 4,4$ лет.

Процедура назначения инфликсимаба с учетом отсутствия официально зарегистрированных показаний к применению у детей с ювенильным артритом включала наряду с обязательным клинико-лабораторным обследованием:

- проведение консилиума специалистов с определением показаний и противопоказаний к терапии;
- подписание родителями ребенка информированного согласия;
- обсуждение истории болезни и получение одобрения на применение инфликсимаба Ученым Советом и Локальным этическим комитетом НИИР РАМН.

Инфликсимаб применяли внутривенно в дозе 3–5 мг/кг массы тела по следующей схеме: 0, 2, 6 и далее каждые 8 нед. Препарат вводился внутривенно капельно в течение 2–4 ч. Скорость введения в первые 30–45 мин составляла 0,5–1,0 мл/мин (от 5 до 10 капель в минуту), в последующем она постепенно увеличивалась до 2,0 мл/мин (20 капель в минуту). При повторных инфузиях (начиная с 3-й) по индивидуальным показаниям (неблагоприятный аллергоанамнез, минимальные проявления инфузионной реакции при предыдущих введениях) осуществлялась премедикация 2–4 мг дексаметазона внутривенно струйно.

Оценка эффективности терапии также осуществлялась по унифицированной методике, специально разработанной для клинических исследований в детской ревматологии [14] — в соответствии с критериями ACR_{pedi} 30, 50, 70 («педиатрические» критерии Американской коллегии ревматологов 30%, 50% и 70% ответа на терапию). Они включают оценку 6 показателей:

- число суставов с активным артритом — (из 75 суставов);
- число суставов с ограничением функции (из 75 суставов);
- СОЭ и/или уровень С-реактивного белка;

- общая оценка врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ);
- оценка пациентом или его родителями с помощью ВАШ общего самочувствия (активности болезни);
- оценка функциональной способности с помощью опросника Childhood Health Assessment Questionnaire — CHAQ.

Динамика перечисленных показателей в процессе лечения дает основание судить о степени эффективности: 30% улучшение показателей позволяет считать эффект умеренно положительным, 50% — хорошим; 70% — очень хорошим.

Все инфузии выполнялись в стационаре с целью повышения безопасности проводимой терапии. Трем пациентам, достигшим в процессе наблюдения 18-летнего возраста, продолжение терапии осуществлялось амбулаторно в условиях Антицитокинового центра НИИР РАМН.

Мониторирование безопасности терапии осуществлялось путем клинико-лабораторного обследования до и после выполнения инфузии. Обязательным условием являлось выполнение реакции Манту, рентгенографии легких, по показаниям — компьютерной томографии легких, консультация фтизиатра до начала терапии и далее каждые 6 мес. Пациенты с положительной реакцией Манту после тщательного обследования, исключавшего наличие активного туберкулеза, получали превентивное противотуберкулезное лечение до начала терапии инфликсимабом.

В процессе наблюдения фиксировались и анализировались все неблагоприятные реакции, возникающие на фоне терапии инфликсимабом.

Из 55 больных, начавших терапию инфликсимабом, 33 продолжают лечение до настоящего времени, у 22 пациентов инфликсимаб был отменен. К моменту проведения анализа среднее число выполненных инфузий составило 7,3; 30 (55%) пациентов получили 6 и более инфузий, а 13 (24%) — 10 и более (максимально 17). В таблице 3 представлены причины отмены терапии.

Положительная динамика общего самочувствия и анализируемых параметров эффективности терапии была зарегистрирована у 53 из 55 пациентов после первых 2-х инфузий. В дальнейшем, возможно за счет увеличения интервала между инфузиями, к 3 мес терапии у части пациентов эффект был утрачен, и доля таких пациентов постепенно увеличилась к настоящему этапу наблюдения до 20% (см. табл. 3). Примечательно, что из 11 больных, у которых инфликсимаб был отменен по причине неэффективности, 8 детей страдали системным вариантом ювенильного артрита. У двух пациентов причиной отмены терапии, напротив, послужило достижение устойчивой ремиссии. Еще у двух пациентов, получавших лечение более 1 года, с первоначально хорошим ответом на терапию, наблюдался парадоксальный эффект на 11-ю и 14-ю инфузию, соответственно. При этом очередное введение препарата сопровождалось выраженным обострением симптомов заболевания, в том числе у одного пациента — с яркими системными проявлениями, включая экссудативный плеврит, перикардит, фебрильную лихорадку. Из 13 больных с увеи-

Таблица 3. Причины отмены инфликсимаба (n = 22)

Причина отмены	Частота, абс. (%)
1. Неэффективность терапии, в том числе: • эффективность < 30% по критериям ACR_{pedi} — в первые 3 мес терапии 5 (9) — через 6 мес терапии и более 6 (11) • развитие выраженного обострения артрита 2 (4) • выраженное обострение увеита 2 (4)	11 (20)
2. Развитие побочных реакций	10 (18)
3. Достижение устойчивой ремиссии	2 (4)

том, у двух больных выраженное обострение увеита непосредственно после выполнения очередной инфузии послужило причиной отмены инфликсимаба. Еще двое больных перенесли умеренно выраженное обострение увеита на фоне лечения инфликсимабом (после 4-й и 5-й инфузии), но активность увеита была купирована с помощью локальной терапии и применение инфликсимаба было продолжено.

Следует отметить, что среди пациентов, начавших терапию в 2002–2004 гг. (см. табл. 1), инфликсимаб не применялся более 10–11 инфузий, независимо от достигнутого эффекта, поскольку в тот период времени еще не было ясности о сроках применения биологических препаратов при ювенильном артрите.

Показатели эффективности терапии в динамике, оцениваемые на визите, когда выполнялась плановая инфузия, представлены в таблице 4. Таблица наглядно демонстрирует быструю динамику основных показателей активности уже после 1-й инфузии препарата.

Показатели ответа на терапию инфликсимабом в соответствии с критериями ACR_{pedi}, зафиксированные на последнем визите (на момент завершения анализа), отражены в таблице 5. Эти данные свидетельствуют, что 64% пациентов достигли 50%-го и выше уровня ответа на терапию инфликсимабом.

Стойкий положительный результат от лечения инфликсимабом сделал возможным снижение дозы пероральных глюкокортикоидов на 30–50% от исходного уровня у 5 из 29 пациентов (17%) и их полной отмены у 3 (10%) пациентов.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся на фоне терапии инфликсимабом, представлены в таблице 6. Наиболее серьезным и потенциально жизнеугрожающим осложнением терапии инфликсимабом явилось развитие туберкулеза легких с формированием первичного туберкулезного комплекса, экссудативного плеврита и последующей быстрой диссеминацией. Это состояние развилось через три месяца от начала терапии инфликсимабом у 17-летней девушки с ранее отрицательной реакцией Манту, находившейся в краткосрочном контакте с больным туберкулезом в период времени, соответствующий началу терапии. В настоящее время она продолжает курс стационарного противотуберкулезного лечения с относительно благоприятным прогнозом.

Таблица 4. Динамика критериев эффективности терапии за 12 мес применения инфликсимаба (9 инфузий)

№ инфузии	Число «активных» суставов	Число суставов с ограничением функции	СОЭ, мм/ч	Гемоглобин, г/л	Оценка врачом активности по ВАШ
I	10,7	12,6	35,3	107	62,4
II	4,9	7,5	17	116	36,5
III	4,4	6,3	16,5	119,7	30,0
IV	2,3	5,1	18,3	116	26,0
V	2,1	4,1	19	121	23,4
VI	1,2	3,8	16,9	126	20,6
VII	1,3	4,7	13,7	123	18,3
VIII	1,4	6,4	12,4	123	18,2
IX	0,3	2,0	8,2	127	10,1

Таблица 5. Эффективность инфликсимаба согласно критериям ACR_{pedi}

Уровень ответа по критериям ACR _{pedi}	Частота, абс. (%)
< 30%	11 (20)
30%	9 (16)
50%	16 (29)
70%	14 (26)
90%	5 (9)

Развитие инфекционных заболеваний, наблюдавшихся на фоне терапии инфликсимабом и не потребовавших его отмены, обусловили необходимость увеличения интервала между введениями препарата.

Несмотря на строгие меры предосторожности, инфузионные осложнения, отмечавшиеся у 9 пациентов, у 5 детей были выраженными и потребовали экстренных противошоковых мероприятий. В последующем эти обстоятельства мы рассматривали как противопоказания к дальнейшему использованию инфликсимаба. Получение информации и накопление практического опыта об эффективности и безопасности инфликсимаба у детей, страдающих ювенильным артритом, представляет исключительную важность для детских ревматологов России. Несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний для применения инфликсимаба при ювенильном артрите в детском возрасте, препарат является востребованным не только для лечения взрослых пациентов с ревматическими заболеваниями, но и детей. Это обусловлено, с одной стороны, «историческими» причинами, поскольку в нашей стране именно инфликсимаб открыл «эру» биологических препаратов в ревматологии, появившись на фармацевтическом рынке России

Таблица 6. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся на фоне терапии инфликсимабом

Нежелательные реакции (НР)	Частота, абс. (%)	Отмена инфликсимаба по причине НР
Инфузионные	9 (16)	5 (9)
Инфекции	11 (20)	5 (9)
• герпес	3 (5)	–
• ветряная оспа	1 (2)	–
• генерализованный кандидоз	2 (4)	2 (4)
• ОРВИ	3 (5)	–
• туберкулез	1 (2)	1 (2)
• нагноение копчиковой кисты	1 (2)	–
Повышение уровня трансаминаз	2 (4)	–
Аллергическая сыпь	1 (2)	1 (2)
Генерализованная токсикодермия на фоне диссеминации контагиозного моллюска	1 (2)	1 (2)

в преддверие XXI века. С другой стороны, в отношении инфликсимаба отработаны инструменты, обеспечивающие доступность препарата в рамках и дополнительного лекарственного обеспечения, и по программе высокотехнологичной медицинской помощи.

Отсутствие регламентирующих оснований для применения инфликсимаба у больных ювенильным артритом объясняется тем обстоятельством, что доказательная база эффективности и безопасности инфликсимаба основывается, главным образом, на данных открытых исследований. Результаты единственного рандомизированного контролируемого исследования инфликсимаба не позволили получить доказательств его эффективности [8, 9]. Отсутствие статистически значимых различий между группами сравнения в этом исследовании, по-видимому, обусловлено сложным дизайном исследования, объясняемым двумя обстоятельствами: 1) недопустимостью по этическим соображениям применения в педиатрической практике плацебоконтролируемых клинических исследований с рандомизацией в начале исследования; 2) невозможностью в силу потенциальной иммуногенности инфликсимаба использовать в рандомизированном исследовании традиционно для биологических препаратов «педиатрического» дизайна — с выбыванием по мере развития обострения болезни во второй фазе исследования, т.е. после рандомизации на группу пациентов, продолжающих принимать испытуемый препарат и группу плацебо.

Таким образом, данные реальной клинической практики в отношении применения инфликсимаба у больных ювенильным артритом приобретают особую ценность. Педиатры-ревматологи в различных медицинских центрах России в настоящее время располагают опытом применения инфликсимаба приблизительно у 400 детей, страдающих этим заболеванием.

8-летний опыт нашей клиники свидетельствует, что инфликсимаб обладает высокой эффективностью при рефрактерных вариантах ювенильного артрита, когда все современные возможности терапии оказались исчерпаны. Несмотря на то, что мы использовали инфликсимаб только у пациентов с высокой активностью и, преимущественно, большой давностью заболевания, только 20% пациентов не достигли показателей 30% улучшения основных показателей активности (критерии ACR_{pedi}). Вместе с тем, у трети всех пациентов наблюдалась выраженная положительная динамика, выразившаяся в достижении 70-и 90-процентного ответа на терапию.

Полученные нами результаты согласуются с данными других отечественных и зарубежных авторов [1, 10–13, 15–18] как в целом по группе больных ювенильным артритом, так и по отдельным клиническим вариантам заболевания. Системный вариант ювенильного артрита представляется наиболее уязвимым вариантом заболевания не столько в отношении получения первоначального ответа на первые инфузии инфликсимаба, сколько в плане сохранения достигнутого эффекта [1, 11, 12, 17, 18]. Феномен «вторичной неэффективности» обычно связывают с образованием нейтрализующих антител, хотя применительно к системному вари-

анту, по-видимому, большее значение имеет активация ФНО-независимых путей индукции — составляющих цитокинового каскада (интерлейкин 1, интерлейкин 6 и др.). Однако следует отметить, что среди наших пациентов с системным ювенильным артритом, получавших лечение инфликсимабом, в половине случаев мы констатировали неэффективность терапии, а у другой половины — очень хороший результат (70–90% улучшение критериев ACR_{pedi}) с возможностью радикального снижения дозы пероральных глюкокортикоидов и даже их полной отмены. В этом отношении полученные нами данные представляются более оптимистичными, по сравнению с опытом других авторов [1, 13].

Закономерно и в полном соответствии с результатами, приведенными в работах отечественных и зарубежных авторов [19, 20], мы наблюдали самый высокий процент ответивших на терапию инфликсимабом среди группы больных спондилоартритами (ЮАС, ЮХА, HLA-B27 ассоциированным, ЮПсА).

В литературе можно встретить обсуждение свойственных ФНО-ингибиторам «парадоксальных» эффектов, проявляющихся случаями впервые диагностированного на фоне терапии увеита, кожного псориаза и болезни Крона [3, 6, 21–25]. При том, эти биологические агенты могут с высокой эффективностью применяться для купирования активности указанных клинических проявлений. Среди перечисленных «парадоксальных» эффектов ФНО-ингибиторов наибольший интерес для педиатрической практики представляют взаимоотношения биологической терапии с увеитом. Из 13 наших больных ювенильным артритом, у которых до начала лечения был диагностирован увеит (активный или неактивный), у 4 в процессе терапии наблюдались его обострения, причем у двоих пациентов — столь выраженные, что это потребовало отмены инфликсимаба. Несмотря на то, что использование ФНО-ингибиторов в лечении увеитов имеет серьезное теоретическое обоснование, включая создание экспериментальных биологических моделей животных [24], практический опыт применения этой группы препаратов при увеитах, ассоциированных с ювенильным артритом, противоречив [25] и требует дальнейшего изучения.

Серьезной проблемой биологической терапии, в том числе и ФНО-ингибиторов, является потенциально высокий риск нежелательных реакций и осложнений, среди которых наибольшего внимания заслуживают инфузионные реакции и риск развития туберкулеза. Анализ данных литературы позволяет сделать вывод о значительно более редком, по сравнению со взрослыми пациентами, выявлении случаев туберкулеза на фоне терапии ФНО-ингибиторами [1, 13, 16, 17]. Наш опыт показал необходимость сохранять повышенную настороженность в отношении этого серьезного осложнения, даже если результаты предшествующих началу терапии диагностических тестов были отрицательными.

Примечательна еще одна особенность, свойственная терапии инфликсимабом — высокий процент совокупных причин отмен терапии по разным причинам, что прослеживается и в нашем исследовании, и в опыте коллег российских [13] и зарубежных коллег [9].

Таким образом, обобщение опыта применения инфликсимаба в терапии 55 больных ювенильным артритом позволяет считать инфликсимаб высокоэффективным средством лечения тяжелых вариантов заболевания и рассматривать этот препарат, как возможный способ преодоления медикаментозной рефрактерности. Результаты терапии ювенильного артрита инфликсимабом характеризуются благоприятным соотношением «польза–риск», но требуют повышенной настороженности в отношении инфекционных и инфузионных осложнений. Терапия ювенильного артрита инфлик-

симабом в редких случаях может сопровождаться развитием парадоксальных эффектов в виде непрогнозируемого обострения увеита или возникновением системных проявлений заболевания. Опыт применения инфликсимаба у детей с ювенильным артритом нуждается в дальнейшем накоплении и обобщении с целью выработки дифференцированных принципов терапии биологическими препаратами при различных клинических вариантах этого заболевания, мониторингования и предупреждения неблагоприятных реакций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Рук-во для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под общ. ред. А. А. Баранова. — М.: ВЕДИ, 2007. 308 с.
2. Cassidy J. T., Petty R. E. Textbook of pediatric rheumatology. 4 th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2001.
3. Szer I. S., Kimura Y., Malleson P. N., Southwood T. R. Arthritis in children and adolescents: Juvenile idiopathic arthritis. Oxford university press. 456 p.
4. Carrasco R., Smith J. A., Lovell D. Biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: current status // Paediatr Drugs. 2004. V. 6. P. 137–146.
5. Singer N. G., Scalzi L. V. Remittive agents in pediatric rheumatology // Curr Opin Rheumatol. 2004. V. 16. P. 571–576.
6. Wilkinson N., Jackson G., Gardner-Medwin J. Biologic therapies for juvenile arthritis // Arch Dis Child. 2003. V. 88. P. 186–191.
7. Алексеева Е. И., Никишина И. П. Ювенильный артрит. Глава В кн. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е. Л. Насонова. 2-е изд., исправленное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 231–270.
8. Ruperto N., Lovell D., Cuttica R. et al. A randomized placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. 2001. V. 56, № 9. P. 3096–3106.
9. Ruperto N., Lovell D., Cuttica R. et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis: Findings from an Open-Label treatment extension // Ann Rheum Dis. 2009 Apr 29. doi: 10.1136/ard.2008.100354.
10. Алексеева Е. И., Алексеева А. М., Бзарова Т. М. и др. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. 2006. — Т. 5, № 2. — С. 20–30.
11. Алексеева Е. И., Алексеева А. М., Валиева С. И. и др. Влияние инфликсимаба на динамику функционального класса и рентгенологические изменения хрящевой и костной ткани суставов у больных различными вариантами ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии. 2008. Т. 7, № 4. С. 30–44.
12. Алексеева Е. И., Алексеева А. М., Валиева С. И. и др. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита // Вопросы современной педиатрии. 2008. № 7. С. 42–54.
13. Алексеева А. М. Эффективность и безопасность блокатора ФНО-альфа — инфликсимаба у больных ювенильным

- ревматоидным артритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 19 с.
14. Giannini E. H., Ruperto N., Ravelli A. et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis // Arthritis Rheum 1997. V. 40. P. 1202–1209.
15. Вахлярская С. С., Кондратенко И. В., Бологов А. А. Инфликсимаб в терапии тяжелых форм ювенильного ревматоидного артрита у детей // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2008. № 2. С. 19–21.
16. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study // Ann Rheum Dis. 2003. V. 62. P. 245–247.
17. Gerloni V., Pontikaki I., Gattinara M., Fantini F. Focus on adverse events of tumor necrosis factor α blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients // Ann Rheum Dis. 2008. V. 67. P. 1145–1152.
18. Russo R. A., Katsicas M. M. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with Anti-Tumor Necrosis Factor agents // J. Rheumatol. 2009. V. 36 (5). P. 1078–1082.
19. Ramanan A. V., Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis // J Rheumatol. 2003. 30. P. 401–403.
20. Козлова А. Л., Алексеева Е. И., Валиева С. И. и др. Эффективность инфликсимаба у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8, № 2. С. 20–26.
21. Tse S. M. L., Burgos-Vargas R., Laxer R. M. Anti-Tumor Necrosis Factor Blockade in the Treatment of Juvenile Spondylarthropathy // Arthr Rheum. 2005. V. 52 (7). P. 2103–2108.
22. Saurenmann R. K., Levin A. V., Feldman B. M. et al. Risk of new-onset uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis treatment with anti-TNF α agent // J Pediatr. 2006. V. 149. P. 833–836.
23. Tynjala P., Lindahl P., Honkanen V. et al. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis // Ann Rheum Dis. 2007. V. 66. P. 548–550.
24. Rabinovic C. E. Use of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in uveitis // Curr Opin Rheumatol. 2007. V. 19 (5). P. 482–486.
25. Foeldvari I., Nielsen S., Kummerle-Deschner J. et al. Tumor necrosis factor- α blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey // J Rheumatol. 2007. V. 34. P. 1146–1150.