

В.А. Малиевский¹, Г.Р. Гареева¹, Д.Д. Пролыгина², Е.П. Первушина², А.Ж. Нуриахметова², Л.Ф. Ялаева²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

² Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Российская Федерация

Опыт применения инфликсимаба при ювенильных артритах в Республике Башкортостан

Контактная информация:

Малиевский Виктор Артурович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Адрес: 450000, Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел.: (347) 229-08-00 (доп. 214), e-mail: vmalievsky@mail.ru

Статья поступила: 20.09.2012 г., принята к печати: 06.12.2012 г.

В данной работе обобщен опыт применения инфликсимаба при ювенильных артритах в Республике Башкортостан. Под наблюдением находились 14 больных (6 мальчиков и 8 девочек) в возрасте от 5,0 до 19,4 лет. Препарат назначали в средней разовой дозе $5,5 \pm 1,2$ мг/кг на введение по стандартной схеме на 0–2–6-й нед, затем каждые 8 нед. Длительность терапии колебалась в пределах от 0,2 до 2,0 лет. Первичная неэффективность препарата отмечена только в 1 (7,1%) случае, у 5 (35,7%) пациентов терапия была прекращена в связи с вторичной неэффективностью, развившейся через 0,9–1,5 лет от начала терапии. Аллергические анафилактикоидные реакции на 10- и 14-й инфузии оказались причиной отмены инфликсимаба у 2 (14,3%) больных. Лечение в течение года завершили 9 (64,3%) пациентов. Положительный эффект (как минимум 30% улучшение по критериям АКР_{педи}) уже в течение 2 нед после 1-й инфузии препарата отмечался у большинства больных (12 из 14 пациентов, 85,7%). Через 6 мес лечения улучшение было достигнуто у всех больных, продолживших лечение. К концу 1-го года лечения вторичную неэффективность препарата зарегистрировали у 2 из 9 больных, продолживших лечение; у 5 больных сохранялась медикаментозная ремиссия.

Ключевые слова: дети, ювенильные артриты, инфликсимаб.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (6): 125–130)

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный артрит — наиболее часто встречающееся ревматическое заболевание у детей [1]. По данным эпидемиологического исследования, выполненного одним из авторов статьи, распространенность ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) в Республике Башкортостан составила 83,8, а первичная заболеваемость — 12,3 на 100 000 детей в возрасте до 16 лет [2].

Основу патогенетического лечения ЮИА составляет назначение иммуносупрессивных препаратов, среди которых препаратом первого ряда является метотрексат.

На сегодняшний день метотрексат рассматривают как «золотой стандарт» в лечении ревматоидного артрита и ЮИА, что обусловлено достаточно высокой его эффективностью и безопасностью при длительном применении, низкой стоимостью, несложным мониторингом, широкими возможностями комбинации с другими противоревматическими лекарственными средствами [3, 4]. В то же время анализ данных литературы показал, что эффективность метотрексата по результатам большинства исследований составляет лишь 61–75% [5]. Это побудило исследователей к разработке лекарственных препаратов, избирательно

125

V.A. Malievskii¹, G.R. Gareeva¹, D.D. Prolygina², E.P. Pervushina², A.Zh. Nuriakhmetova², L.F. Yalaeva²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republican Pediatric Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

The experience of infliximab usage in juvenile arthritis in the Republic of Bashkortostan

The experience of infliximab usage in juvenile arthritis treatment in the Republic of Bashkortostan is summarized in this article. Fourteen children (6 boys and 8 girls) at the age of 5.0–19.4 years old were included into the study. The mean single dosage of the drug 5.5 ± 1.2 mg/kg per infusion according to the standard scheme 0–2–6 weeks, then every 8 weeks. The duration of the treatment varied from 0.2 to 2.0 years. The primary inefficiency of the drug was noted in only 1 case (7.1%), in 5 patients (35.7%) the treatment was arrested due to the secondary inefficiency, which developed in 0.9–1.5 years after its beginning. Allergic anaphylactoid reactions at the 10th and 14th infusions caused the drug withdrawal in 2 children (14.3%). In one year the treatment was completed in 9 patients (64.3%). The positive effect (improvement on at least 30% according to the ACR_{pedi} criteria) in 2 weeks after the 1st infusion was registered in the majority of the patients (12 of 14 children, 85.7%). In 6 months of the treatment the improvement was achieved in all patients who continued to receive the drug. By the end of the 1st year of the treatment secondary inefficiency was found in 2 of 9 children, who continued to receive the drug; 5 patients had medicinal remission.

Key words: children, juvenile arthritis, infliximab.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (6): 125–130)

действующих на определенные иммунокомпетентные клетки и цитокины. Данный подход получил название биологической терапии, которую определяют как использование в терапевтических целях активных веществ, играющих существенную роль в естественном функционировании основных биологических систем организма — антител, цитокинов, клеточных рецепторов, их антагонистов и т.д. [6].

Первым генно-инженерным биологическим препаратом, который начали применять в России для лечения ЮА, стал инфликсимаб. Он представляет собой моноклональное антитело к фактору некроза опухолей α (ФНО α), на 75% состоящее из человеческого белка и на 25% — из мышиного. Инфликсимаб нейтрализует биологическое действие ФНО α путем связывания с его растворимыми и трансмембранными формами, подавляет связывание ФНО α с его рецепторами [7].

В отделении ревматологии Научного центра здоровья детей РАМН в течение 8 лет лечение инфликсимабом получили 270 детей, в т.ч. 180 больных ЮИА и 90 — с ювенильным анкилозирующим спондилоартритом [8]. Средняя доза препарата составила 7,0 мг/кг. Препарат индуцировал развитие ремиссии в среднем через 1,5 мес у 82% больных с олигоартритом и у 60,6% больных с полиартритом. У большинства больных с системным артритом (90%) после 4–5-го введения развивалась вторичная неэффективность, что становилось причиной для отмены препарата. Установлено, что у подавляющего большинства пациентов с олиго- и полиартритом достоверное снижение активности болезни отмечалось уже через 1 нед после начала лечения, а при позднем артрите (более 2 лет) — только через 14 нед. Удельный вес больных, продолживших лечение через 1 год от начала терапии, составил 33% при системном варианте заболевания, 72% — при поли- и 85% — при олигоартрите [9].

В детском отделении НИИ ревматологии РАМН наблюдали 55 больных, получавших инфликсимаб. Терапия была оце-

нена как эффективная (30% улучшение в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов, АКР_{педи}) 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 были зарегистрированы в 16% случаев. 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 ЮА [10].

Сообщений об опыте применения инфликсимаба в различных регионах России крайне мало, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования: обобщить опыт применения инфликсимаба при ювенильном артрите в Республике Башкортостан.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Под наблюдением в период с 2006 г. находились 14 детей с ЮИА (6 мальчиков и 8 девочек) в возрасте от 5,0 до 19,4 лет (средний возраст $14,2 \pm 4,3$ года) (табл. 1). ЮИА с системным началом диагностирован у 2 больных, серонегативный по ревматоидному фактору (РФ) полиартрит — у 7, распространенный олигоартрит — у 2, ЮИА на фоне болезни Крона — у 2, псориатический артрит — у 1 пациентки. У большинства детей (у 10 из 14; 71,4%) заболевание манифестировало в раннем и дошкольном возрасте (от 1,0 до 6,4 лет). В младшем школьном возрасте заболели 3 (21,4%) ребенка, и только у 1 больной с псориатическим артритом болезнь развивалась в старшем школьном возрасте.

Методы исследования

В качестве критериев оценки степени активности заболевания использовали число суставов с активным

Таблица 1. Демографическая характеристика больных ювенильным идиопатическим артритом, включенных в исследование

№ пациента	Пол	Вариант ювенильного идиопатического артрита	Возраст	Возраст дебюта	Длительность болезни к началу терапии
1	Мужской	Системный	19,4	9,0	7,0
2	Мужской	Системный	14,5	6,4	7,2
3	Женский	Олигоартрит распространенный	17,5	1,0	13,3
4	Мужской	Полиартрит РФ (-)	13,9	8,4	2,7
5	Женский	Псориатический артрит	18,5	13,5	3,3
6	Мужской	Олигоартрит распространенный	12,5	1,9	8,8
7	Женский	Полиартрит РФ (-)	17,8	4,0	12,3
8	Мужской	Ювенильный артрит на фоне болезни Крона	14,7	11,0	2,2
9	Мужской	Ювенильный артрит на фоне болезни Крона	17,6	4,4	12,7
10	Женский	Полиартрит РФ (-)	5,0	3,5	1,0
11	Женский	Полиартрит РФ (-)	18,0	3,0	12,9
12	Женский	Полиартрит РФ (-)	12,1	3,8	3,1
13	Женский	Полиартрит РФ (-)	8,5	2,0	0,8
14	Женский	Полиартрит РФ (-)	9,5	3,5	1,5
Средний показатель:			$14,2 \pm 4,3$	$14,2 \pm 4,3$	$14,2 \pm 4,3$

Примечание. Среднее значение представлено в виде «среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение» ($M \pm SD$); РФ — ревматоидный фактор.

артритом, число суставов с ограничением движений, оценку активности болезни врачом по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и сывороточной концентрации С-реактивного белка. В качестве интегрального показателя степени активности рассчитывали индекс DAS28 по общепринятой методике. Степень активности определяли с учетом индекса DAS28 и общей оценки врачом активности болезни по ВАШ. Функциональная способность оценивалась по опроснику CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire). Функциональный класс определяли в соответствии с классификацией Штейнброекера. В качестве критериев эффективности терапии использовали критерии Американской коллегии ревматологов АКР_{педи} и индекс функциональной недостаточности по опроснику CHAQ.

Предшествующая терапия

Всем больным до назначения инфликсимаба проводилась комбинированная противоревматическая терапия, включавшая нестероидные противовоспалительные препараты, базисные цитостатические препараты, у ряда больных — глюкокортикоидные гормоны (табл. 2). Подавляющее большинство детей с ЮИА, за исключением 2 пациентов с болезнью Крона, принимали несте-

роидные противовоспалительные средства, преимущественно нимесулид (11 из 12 человек). Цитостатические препараты принимали все больные. Наиболее часто назначаемым (11 из 14 пациентов) базисным препаратом являлся метотрексат (средняя доза $12,8 \pm 3,4$ мг/м²). У 2 пациентов данный препарат был ранее отменен в связи с непереносимостью (1 больная) и заменой на азатиоприн в связи с постановкой диагноза «болезнь Крона» (1 пациент). У 6 больных еженедельное введение метотрексата в стандартных дозах сочеталось с периодическим (1 раз в 1–3 мес) проведением пульс-терапии препаратом в средней дозе $28,8 \pm 4,5$ мг/м². Большинство больных (9 из 14; 64,3%) принимали 2 базисных препарата. Почти 1/2 обследуемых (6 из 14 пациентов) в связи с недостаточной эффективностью метотрексата дополнительно назначали циклоспорин А в средней дозе $4,3 \pm 0,7$ мг/кг. 3 пациентов одновременно с метотрексатом принимали сульфасалазин ($30,7 \pm 5,9$ мг/кг). Глюкокортикоидная терапия проводилась 10 пациентам. Стартовая доза препарата составила 0,5–0,7 мг/кг (при системном артрите — 1,0 мг/кг). У 3 пациентов преднизолон был отменен до начала терапии инфликсимабом, у 8 детей средняя поддерживающая доза составила $0,3 \pm 0,2$ мг/кг. В связи с персистирующей высокой

Таблица 2. Характеристика предшествующей противоревматической терапии

№ пациента	Нестероидные противовоспалительные препараты, мг/с (мг/кг)	Метотрексат, мг (мг/м ²)	Пульс-терапия метотрексатом, мг (мг/м ²)	Сульфасалазин, мг (мг/кг)	Циклоспорин А, мг (мг/кг)	Азатиоприн, мг (мг/кг)	Преднизолон, мг (мг/кг)	Пульс-терапия метилпреднизолоном, мг (мг/кг)
1	Нимесулид, 200 (5,0)	15 (10)	–	–	150 (4,5)	–	10 (0,28)	500 (15)
2	Диклофенак, 75 (1,5)	20 (13,3)	40 (26,6)	–	150 (3,0) в анамнезе	–	7,5 (0,14)	500 (10)
3	Нимесулид, 150 (5,0)	15 (15,0)	30 (30,0)	–	150 (5,0)	–	5 (0,15) в анамнезе	250 (8,3)
4	Нимесулид, 150 (4,3)	15 (13,3)	30 (26,5)	–	150 (4,3)	–	15 (0,5) в анамнезе	500 (15)
5	Нимесулид, 200 (3,7)	15 (10,0)	40 (26,6)	150 (27,7)	–	–	5 (0,1)	500 (9,2)
6	Нимесулид, 150 (4,0)	20 (17,2)	30 (25,8)	100 (27,0) в анамнезе	–	–	5 (0,13) в анамнезе	250 (6,7)
7	Диклофенак, 75 (1,7)	15 (10,1)	–	–	–	–	5 (0,11)	–
8	–	10 (10,1) в анамнезе	–	150 (37,5)	–	50 (1,2)	–	–
9	–	–	–	–	–	50	–	–
10	Нимесулид, 50 (4,5)	10 (20)	–	–	–	–	7,5 (0,7)	–
11	Нимесулид, 200 (5,0)	15 (10,7)	30 (21,4)	–	150 (4,0)	–	–	500 (12,5)
12	Нимесулид, 150 (4,2)	15 (12,6)	–	–	75 (4,7)	–	5 (0,3)	–
13	Нимесулид, 50 (3,8)	5 (9,1)	–	–	–	–	–	–
14	Нимесулид, 50 (3,8)	10 (15) в анамнезе	–	–	–	–	7,5 (0,5)	–
Средний показатель:		$13,7 \pm 4,3$ ($12,8 \pm 3,4$)	$33,3 \pm 3,4$ ($28,8 \pm 4,5$)	$1333,3 \pm 288,6$ ($30,7 \pm 5,9$)	$137,5 \pm 30,6$ ($4,3 \pm 0,7$)	–	$7,2 \pm 3,2$ ($0,3 \pm 0,2$)	$428,5 \pm 122,0$ ($10,9 \pm 3,3$)

Примечание. Среднее значение представлено в виде «среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение» (М $\pm$ σ ; в скобках указаны дозы препаратов из расчета на 1 м² поверхности тела / 1 кг массы тела.

активностью воспалительного процесса 7 пациентам проводили курсы пульс-терапии метилпреднизолоном.

Несмотря на проводимую комбинированную противовоспалительную и базисную терапию, у больных сохранялась умеренная или высокая степень активности болезни (табл. 3). У большинства пациентов (у 9 из 14; 64,3%) имела место высокая степень активности, у 5 человек (35,7%) — умеренная степень активности. Среднее число суставов с активным артритом составило $8,5 \pm 4,7$, суставов с ограничением функции — $10,5 \pm 7,7$. Средний показатель СОЭ — $41,3 \pm 21,4$ мм/ч, сыровороточной концентрации С-реактивного белка — $28,2 \pm 11,4$ мг/л. Общая оценка активности болезни врачом по ВАШ колебалась в пределах 36–95 мм ($66,2 \pm 17,1$), а индекс DAS28 — в пределах 3,93–7,19 ($5,6 \pm 1,1$). У большинства больных (у 11 из 14; 78,6%) отмечалась умеренная функциональная недостаточность по опроснику CHAQ (индекс функциональной недостаточности менее 0,75). Тяжелые функциональные нарушения (индекс функциональной недостаточности более 1,75) имели 3 больных (21,4%).

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ «STATISTICA 6.0». При проведении описательной статистики количественных данных в качестве меры центральной тенденции рассчитывалось среднее арифметическое (М), в качестве меры рассеяния — стандартное (среднеквадратическое) отклонение (σ). В связи с небольшим числом наблюдений, гетерогенностью группы наблюдавшихся больных с ЮИА и различной длительностью терапии статистический анализ различий между подгруппами больных не выполняли.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Внедрение генно-инженерных биологических препаратов в кардиоревматологическом отделении Республиканской детской клинической больницы г. Уфы осуществлялось в тесном сотрудничестве с федеральными медицинскими учреждениями (Научным центром здоровья детей РАМН, НИИ ревматологии РАМН, ДКБ № 38 ФМБА). В связи с нехваткой собственного опыта применения препаратов данной группы, отсутствием необходимой подготовки детских ревматологов по данному разделу лечения, отсутствием регистрации инфликсимаба для применения в детском возрасте в первые годы использования препарата всех больных направляли в федеральные медицинские учреждения. В больнице г. Уфы осуществляли отбор больных, нуждающихся в терапии генно-инженерными биологическими препаратами, их тщательное клинко-лабораторно-инструментальное обследование, включая тесты на туберкулезную инфекцию, формирование листа ожидания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи. В федеральных медицинских учреждениях осуществляли необходимое дополнительное обследование и принимали решение о выборе лекарственного средства. Основанием для назначения препарата были неэффективность проводимой базисной терапии (преимущественно 2 препаратами), персистирующая умеренная или высокая активность болезни, рецидивирование или прогрессирование суставного синдрома, присоединение экстраартикулярных проявлений (увеит), прогрессирование функциональной недостаточности. Инфликсимаб назначали с согласия Этических комитетов и Ученых советов федеральных медицинских учреждений, при наличии информированного согласия родителей и пациентов в возрасте

Таблица 3. Клинико-лабораторные показатели активности болезни

№ пациента	Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	С-реактивный белок, мг/л	Число суставов с активным артритом	Число суставов с ограничением функции	Общая оценка врачом активности болезни по ВАШ, мм	Индекс функциональной недостаточности по CHAQ	Функциональный класс	Степень активности	DAS28
1	64	5,4	8	12	72	1,62	3	3	6,44
2	70	25	6	10	95	3,0	4	3	6,56
3	50	8,2	14	24	71	1,62	3	3	7,14
4	12	4,3	18	24	72	1,75	2	3	6,35
5	30	23,9	4	3	68	1,1	2	2	4,64
6	40	35	7	11	72	1,6	2	3	5,85
7	15	1,4	7	15	69	1,5	2	3	6,37
8	40	24	16	19	88	1,25	4	3	7,19
9	36	25	6	4	43	1,25	2	2	4,91
10	95	172	5	3	54	2,16	2	3	5,79
11	40	15,8	13	7	83	1,25	2	3	5,43
12	50	32,4	6	11	45	1,37	2	2	4,13
13	17	8,3	3	2	36	0,75	2	2	3,93
14	20	14,5	6	2	59	1,25	2	2	4,8
Средний показатель:	$41,3 \pm 21,4$	$28,2 \pm 11,4$	$8,5 \pm 4,7$	$10,5 \pm 7,7$	$66,2 \pm 17,1$	$1,70 \pm 0,34$			$5,6 \pm 1,1$

Примечание. ВАШ — визуально-аналоговая шкала; CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) — опросник для оценки функционального статуса детей с ювенильными артритами; DAS28 (disease activity score) — показатель степени активности болезни. Среднее значение представлено в виде «среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение» ($M \pm \sigma$).

старше 14 лет. При назначении препарата в федеральных медицинских учреждениях обсуждалась возможность продолжения терапии в условиях Республиканской детской клинической больницы г. Уфы, благодаря чему у всех больных лечение инфликсимабом осуществлялось в полном соответствии с утвержденной схемой лечения. При получении информации о назначении препарата в федеральных медицинских учреждениях составляли годовой график лечения с указанием сроков и места госпитализации, источника приобретения препарата. Регистр больных ЮА, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами, регулярно обновлялся и ежеквартально сдавался в Министерство здравоохранения республики Башкортостан для формирования заявки на централизованное приобретение препаратов для больных-инвалидов. В больнице г. Уфы препарат приобретали за счет бюджета учреждения, сформированного из средств обязательного медицинского страхования, а также средств республиканского и федерального бюджета, выделенных на оказание высокотехнологичной медицинской помощи, специализированной медицинской помощи в соответствии с федеральными стандартами. В некоторых случаях вводили препарат, полученный в рамках оказания дополнительного лекарственного обеспечения, в т.ч. за счет дополнительных федеральных трансфертов. Применение препарата в больнице г. Уфы также осуществлялось с разрешения локального Этического комитета, врачебной комиссии, при наличии информированного согласия родителей или пациентов. Кроме того, больные регулярно повторно госпитализировались в федеральные медицинские

учреждения для мониторинга эффективности и безопасности проводимой терапии.

Препарат назначали в средней разовой дозе $5,5 \pm 1,2$ мг/кг на введение по стандартной схеме на 0–2–6-й нед, затем каждые 8 нед (табл. 4). Длительность терапии колебалась от 0,2 до 2,0 лет (в среднем — $1,2 \pm 0,5$ года). Первичная неэффективность препарата отмечена только в 1 (7,1%) случае — у больной 12 лет с серонегативным полиартритом. У 5 (35,7%) пациентов терапия была прекращена в связи с вторичной неэффективностью, развившейся через 0,9–1,5 лет от начала терапии; всего было проведено от 9 до 14 инфузий. Аллергические анафилактикоидные реакции на 10- и 14-й инфузии оказались причиной отмены инфликсимаба у 2 (14,3%) больных. Лечение в течение 1 года завершили 9 (64,3%) пациентов, почти 1/2 детей (6 из 14; 42,9%) продолжали лечение более 1,5 лет.

Положительный эффект (как минимум 30% улучшение по критериям АКР_{педи}) в течение 2 нед после 1-й инфузии препарата отмечался у большинства больных (12 из 14; 85,7%), а у 1/2 наблюдаемых было достигнуто 50% улучшение (табл. 5). Через 6 нед от начала терапии (после 2 инфузий препарата) отсутствие эффекта констатировали только у 1 (7,1%) пациента с системным артритом. Через 6 мес лечения улучшение было достигнуто у всех больных, продолживших лечение; у большинства из них (11 из 13; 84,6%) — 50% по АКР_{педи}. Значительное снижение активности болезни (достижение АКР_{педи} 70) отмечено у 9 (69,2%) больных. К концу 1-го года лечения вторичную неэффективность препарата зарегистриро-

Таблица 4. Характеристика терапии инфликсимабом

№ пациента	Возраст начала терапии, лет	Длительность терапии, лет	Разовая доза, мг (мг/кг)	Число инфузий	Статус терапии	Причина прекращения терапии
1	16,0	1,0	200 (5,7)	9	Прекращена	Вторичная неэффективность
2	13,6	0,9	300 (5,5)	9	Продолжается	—
3	14,3	1,3	200 (6,5)	10	Прекращена	Вторичная неэффективность
4	11,0	1,5	200 (5,0)	10	Прекращена	Аллергическая реакция
5	16,8	1,7	200 (4,0)	12	Продолжается	—
6	10,7	2,0	200 (3,3)	14	Продолжается	—
7	16,3	1,5	200 (4,7)	11	Прекращена	Вторичная неэффективность
8	13,2	1,5	200 (5)	11	Продолжается	—
9	17,1	0,5	150 (5,0)	4	Продолжается	—
10	4,5	0,5	70 (7,0)	4	Продолжается	—
11	15,9	1,2	200 (5,0)	9	Прекращена	Вторичная неэффективность
12	6,9	0,2	100 (6,5)	3	Прекращена	Первичная неэффективность
13	2,8	1,9	100 (7,7)	14	Прекращена	Аллергическая реакция
14	5,0	0,9	100 (7,0)	9	Прекращена	Вторичная неэффективность
Средний показатель:	$11,7 \pm 5,0$	$1,2 \pm 0,5$	$172,8 \pm 64,4$ ($5,5 \pm 1,2$)	$8,8 \pm 3,6$	—	—

Примечание. Среднее значение представлено в виде «среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение» ($M \pm \sigma$).

Таблица 5. Эффективность терапии инфликсимабом

Показатели	Исходно	Через 2 нед (n = 14)	Через 6 нед (n = 14)	Через 24 нед (n = 13)	Через 48 нед (n = 9)	Через 56 нед (n = 8)
Нет ответа	–	2 (14,3%)	1 (7,1%)	–	2 (22,2%)	3 (37,5%)
АКР _{30педи}	–	12 (85,7%)	13 (92,9%)	13 (100,0%)	7 (77,8%)	–
АКР _{50педи}	–	7 (50,0%)	12 (85,7%)	11 (84,6%)	–	5 (62,5%)
АКР _{70педи}	–	1 (7,1%)	10 (71,4%)	9 (69,2%)	5 (55,5%)	4 (50,0%)
Индекс СНАQ	1,70 ± 0,34	1,52 ± 0,30	1,21 ± 0,24	0,45 ± 0,18	0,52 ± 0,22	0,21 ± 0,1

Примечание. Среднее значение представлено в виде «среднее арифметическое ± стандартное отклонение» (M ± σ).

АКР_{педи} — критерии эффективности терапии Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology).

СНАQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) — опросник для оценки функционального статуса детей с ювенильными артритами.

В связи с прекращением введения инфликсимаба из-за развившейся неэффективности на различных сроках лечения число наблюдавшихся больных по мере увеличения длительности наблюдения уменьшалось.

вали у 2 из 9 больных (22,2%), продолживших лечение. У 5 больных (55,6%) сохранялась медикаментозная ремиссия. Следует отметить, что у 2 больных, прекративших лечение из-за аллергической реакции через 1,5 и 1,9 года, сохранялось состояние ремиссии.

Снижение индекса функциональной недостаточности также отмечалось уже через 2 нед от начала лечения. Через 6 нед (после 2 инфузий инфликсимаба) индекс функциональной недостаточности снизился до $1,21 \pm 0,24$, а через 6 мес составил $0,45 \pm 0,18$. Незначительное повышение индекса к концу 1-го года лечения было обусловлено развитием вторичной неэффективности у отдельных больных. Средний показатель индекса функциональной недостаточности у 8 больных, продолживших лечение более 1 года, снизился до $0,21 \pm 0,1$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфликсимаб стал первым генно-инженерным биологическим препаратом, который начали применять в России для лечения больных ЮИА. Отсутствие регистрации для применения в детском возрасте, потенциальный риск серьезных нежелательных явлений, отсутствие собственного опыта генно-инженерной биологической терапии обусловили осторожный подход к назначению данного препарата в нашей клинике. Учитывая вышеизложенное, в качестве потенциальных кандидатов на лечение инфликсимабом рассматривали больных с тяжелыми высокоактивными формами ЮИА, рефрактерными к комбинации 2 базисных препаратов (метотрексат + циклоспорин А или сульфасалазин). После тщательного обследования больных направляли для инициации терапии в федеральные медицинские учреждения. В дальнейшем лечение и наблюдение больных осуществля-

лось как в федеральных медицинских учреждениях, так и в Республиканской детской клинической больнице г. Уфы. Положительный эффект терапии инфликсимабом отмечался у большинства больных, в то же время у 1/2 наблюдаемых с длительностью терапии более 1 года лечение было прекращено из-за развития вторичной неэффективности или аллергической реакции, что лимитирует возможность длительного применения изучаемого препарата.

Собственный неоценимый опыт применения инфликсимаба у детей с ЮИА позволил существенно модернизировать детскую ревматологическую службу республики и разработать оптимальную модель оказания специализированной, в т.ч. высокотехнологичной, медицинской помощи детям с ревматическими болезнями на региональном уровне. На наш взгляд, обязательными компонентами этой модели являются: повышение квалификации детских ревматологов в области генно-инженерной биологической терапии, оснащение республиканских детских учреждений здравоохранения современным диагностическим оборудованием, взаимосвязь с различными узкими специалистами (иммунологами, гематологами, фтизиатрами, окулистами), ведение Регистра больных, совместная курация больных со специалистами федеральных медицинских учреждений, непрерывное взаимодействие с органами управления здравоохранения по вопросам своевременного и бесперебойного обеспечения детей генно-инженерными биологическими препаратами. Первые шаги по применению инфликсимаба дали мощный импульс для внедрения других генно-инженерных биологических препаратов в нашей клинике, где их в настоящее время получают более 50 детей с ЮИА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R. Textbook of pediatric rheumatology. Elsevier. 2011.
2. Малиевский В.А. Ювенильные артриты: эпидемиология, медико-социальные и экономические последствия, качество жизни. Автореферат дис. ... докт. мед. наук. М. 2006. 38 с.
3. Насонов Е.Л. Метотрексат: перспективы применения в ревматологии. М.: Филоматис. 2005. 200 с.
4. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Метотрексат — «золотой стандарт» лечения ювенильного ревматоидного артрита. *Вопр. совр. педиатрии*. 2011; 10 (1): 42–49.
5. Родионовская С.Р., Никишина И.П. «Эра метотрексата» в детской ревматологии. *Вопр. совр. педиатрии*. 2006; 5 (3): 31–39.
6. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. М. 2007. 179 с.
7. Михельс М., Никишина И.П., Федоров Е.С., Салугина С.О. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2011; 1.
8. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И. и др. Биологическая терапия в педиатрической ревматологии. *Вопр. совр. педиатрии*. 2011; 10 (1): 5–16.
9. Алексеева Е.И., Григорьева А.А., Денисова Р.В. Причины развития резистентности к ингибиторам ФНО α и пути их преодоления. *Вопр. совр. педиатрии*. 2009; 8 (6): 42–47.
10. Никишина И.П., Родионовская С.Р., Шаповаленко А.Н. и др. Инфликсимаб в лечении рефрактерных вариантов ювенильного артрита. *Вопр. совр. педиатрии*. 2010; 9 (1): 142–149.