

Т.В. Слепцова<sup>1</sup>, Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Т.М. Бзарова<sup>1</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>, Е.В. Митенко<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Опыт применения инфликсимаба у больной с тяжелым полиартикулярным ювенильным ревматоидным артритом

## Контактная информация:

Слепцова Татьяна Владимировна, научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94, e-mail: tatyana.sl08@mail.ru

Статья поступила: 22.08.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

В статье представлено наблюдение тяжелого течения полиартикулярного варианта ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), резистентного к терапии глюкокортикоидами и классическими иммунодепрессантами. Описано успешное применение биологического агента — инфликсимаба — химерного моноклонального антитела к ФНО  $\alpha$  у пациентки с длительно текущим агрессивным артритом (длительность болезни — 5 лет). Уже через 6 нед терапии значительно уменьшились болевой синдром и экссудативные явления в суставах, купировалась утренняя скованность. Через 30 нед лечения достигнута неактивная фаза болезни: у ребенка восстановились движения в 15 из 23 пораженных суставов. Удалось полностью отказаться от внутрисуставных инъекций с введением глюкокортикоидов. Приведенный клинический пример демонстрирует высокую эффективность инфликсимаба у больной с длительно текущим ЮРА и свидетельствует о перспективности терапевтического применения блокаторов ФНО  $\alpha$  у больных с агрессивным ЮРА, резистентным к терапии классическими иммунодепрессантами.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный ревматоидный артрит, лечение, инфликсимаб, ингибиторы ФНО  $\alpha$ .

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — одно из наиболее частых и инвалидизирующих ревматических заболеваний у детей. Нередко с начала болезни формируется полиартикулярный или генерализованный суставной синдром с поражением шейного отдела позвоночника, пролиферативно-экссудативными изменениями в суставах, быстрым развитием стойких деформаций и контрактур, амиотрофии, гипотрофии [1, 2]. ЮРА, как правило, имеет прогрессирующее течение, приводит к ранней инвалидизации и снижению качества жизни пациентов [3, 4].

Тяжелое течение ЮРА является основанием для длительной иммуносупрессивной терапии у детей. Вместе с тем у больных ЮРА очень часто бывают неэффективны не только традиционно используемые в ревматологии иммунодепрессанты (метотрексат, циклоспорин, сульфасалазин, лефлуномид), но и их комбинации [1, 5]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии, основанных на современных медицинских технологиях и расшировке фундаментальных механизмов развития болезни [6, 7].

T.V. Sleptsova<sup>1</sup>, E.I. Alekseeva<sup>1, 2</sup>, T.M. Bzarova<sup>1</sup>, K.B. Isaeva<sup>1</sup>, R.V. Denisova<sup>1</sup>, E.V. Mitenko<sup>1</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health RAMS, Moscow<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

## Practice of infliximab treatment of a patient with severe poliarticular juvenile rheumatoid arthritis

This article contains observation of severe poliarticular variant of juvenile rheumatoid arthritis, resistant to glucocorticoid treatment and classic immunosuppressive therapy. There is a description of biologic treatment — with chimeric antibodies to TNF  $\alpha$  — infliximab in a patient with protracted aggressive arthritis (duration of the disease more than 5 years). After 6 weeks of treatment there was a considerable decrease in pain syndrome and joint exudation, morning constraint was arrested completely. After 30 days of treatment an inactive phase of the disease was achieved, movements were restored in 15 from 23 affected joints. We managed to stop intraarticular injections with glucocorticoids. Clinical case shown can serve as an example of high efficacy of infliximab in patient with protracted juvenile rheumatoid arthritis and testifies to the availability of a further treatment of patients with aggressive juvenile rheumatoid arthritis, that are resistant to classic immunosuppressive treatment, with TNF  $\alpha$  blockers.

**Key words:** children, juvenile rheumatoid arthritis, treatment, infliximab, TNF  $\alpha$  inhibitors.

Изучение новых лабораторных маркеров иммуновоспалительного процесса, таких как цитокины и их растворимые рецепторы, позволило разработать новые подходы к лечению ревматических заболеваний [8]. Особое значение в иммунопатогенезе хронических заболеваний человека принадлежит фактору некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  [9]. ФНО  $\alpha$  обладает цитотоксическими, иммуномодулирующими и провоспалительными свойствами, подавляющее большинство из которых могут иметь принципиальное значение в развитии клинических проявлений и патогенезе поражения суставов при ЮРА. Этот цитокин способствует развитию хронического воспаления, деструкции хрящевой и костной ткани, потере костной массы. Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО  $\alpha$  свидетельствуют о том, что он является центральным звеном иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите (РА) у взрослых и детей, а следовательно, важнейшей мишенью для биологической терапии [9, 10]. Одним из первых специфических ингибиторов ФНО  $\alpha$ , разрешенных к применению в клинической практике, является инфликсимаб [8, 9]. Препарат представляет собой химерные антитела, состоящие из вариабельной области мышинных высокоаффинных нейтрализующих моноклональных антител к ФНО  $\alpha$  (A2), соединенных с фрагментом иммуноглобулина (Ig) G человека. Внутривенно введенный инфликсимаб связывает находящийся в циркуляции и мембранно-связанный ФНО  $\alpha$  и тем самым блокирует его эффекты. Моноклональные антитела также вызывают лизис клеток, продуцирующих ФНО  $\alpha$ , за счет клеточной цитотоксичности.

Высокая специфичность антител исключает возможность их неспецифических влияний на другие иммунологические механизмы и в минимальной степени затрагивает физиологические механизмы функционирования иммунной системы. Эти свойства позволяют существенно снизить риск «генерализованной иммуносупрессии», которая характерна для таких противовоспалительных лекарственных средств, как глюкокортикоиды и цитотоксические препараты [11].

По данным клинических исследований у взрослых, больных ревматоидным артритом, и немногочисленных исследований у детей с ювенильным идиопатическим артритом, инфликсимаб оказывал быстрый и выраженный терапевтический эффект, а также тормозил прогрессирование анатомической деструкции суставов [12, 13]. У больных тяжелым, торпидным к классическим иммунодепрессантам, поли- и олигоарткулярным ЮРА инфликсимаб обеспечивал быстрый противовоспалительный эффект, проявлявшийся снижением активности суставного синдрома, лабораторных показателей активности, уменьшением степени инвалидизации, повышением функциональной активности и качества жизни пациентов [14, 15].

Как показали многочисленные исследования, терапевтическая эффективность ингибитора ФНО  $\alpha$  проявляется уже через 2 нед после начала лечения: препарат быстро уменьшает выраженность симптомов заболевания, достоверно тормозит прогрессирование костно-хрящевой деструкции [14–16].

Наиболее крупным клиническим исследованием эффективности инфликсимаба стало длительное многоцентровое двойное слепое исследование, получившее название ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy). Целью этого исследования являлся сравнительный анализ эффективности инфликсимаба

в сочетании с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у больных активным и торпидным к стандартной противоревматической терапии РА [17]. Как показали результаты исследования, снижение активности болезни в 3 раза наблюдалось у 51,8% больных с РА при применении комбинации инфликсимаба и метотрексата и лишь у 17% — на фоне монотерапии метотрексатом. Прогрессирование рентгенологических изменений в суставах отмечалось только у пациентов, лечившихся метотрексатом. У больных, лечившихся инфликсимабом в комбинации с метотрексатом, прогрессирование суставной деструкции полностью отсутствовало вне зависимости от клинического эффекта. Лечение ингибитором ФНО  $\alpha$  индуцировало ремиссию заболевания, замедляло костно-хрящевую деструкцию суставов (по данным рентгенологического исследования), повышало функциональную активность больных и качество жизни через 30, 54 и 102 нед терапии [18].

Представляет особый интерес сравнительный анализ влияния инфликсимаба и пульс-терапии метилпреднизолоном на течение заболевания у больных ревматоидным артритом [17, 18]. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что лечение инфликсимабом в сравнении с метилпреднизолоном обеспечивало снижение лабораторных и клинических показателей активности болезни и достоверное повышение качества жизни пациентов с тяжелым течением РА.

Особого внимания заслуживает двойное слепое исследование эффективности инфликсимаба в сравнении с плацебо у пациентов с РА. Даже через 12 мес после отмены инфликсимаба у больных не прогрессировали проявления синовита и признаки костно-хрящевой деструкции суставов [19].

В Аргентине двухлетнее исследование безопасности и эффективности инфликсимаба у пациентов с РА ( $n = 105$ ) показало, что на фоне терапии не только снизились лабораторные показатели активности болезни, но и повысилось качество жизни пациентов, по данным опросников HAQ и SF-36 [20].

В настоящее время имеются отдельные исследования эффективности инфликсимаба при ЮРА в дозе от 3 до 20 мг/кг массы тела [11, 16, 21]. В проведенных открытых исследованиях продемонстрирована эффективность препарата при рефрактерном ЮРА. Снижение клинических и лабораторных показателей активности наблюдалось уже после 1-го введения инфликсимаба [19, 21, 22]. Результаты ряда исследований эффективности препарата при ЮРА показали, что он наиболее эффективен у больных с поли- и пауциарткулярным вариантами болезни [13, 19].

Препарат обеспечивал быстрый противовоспалительный эффект, проявлявшийся статистически значимым снижением выраженности суставного синдрома, лабораторных показателей активности, уменьшением степени инвалидизации, повышением функциональной способности и качества жизни пациентов [4, 23].

Наш опыт применения инфликсимаба насчитывает 9 лет [13, 16, 24]. Результаты исследования показали, что препарат обладает выраженным противовоспалительным эффектом, обеспечивает снижение активности суставного синдрома и лабораторных показателей активности уже после 1-го введения. Показано, что инфликсимаб наиболее эффективен у больных суставными вариантами ЮРА: препарат индуцировал развитие клинко-лабораторной ремиссии в среднем через 1–1,5 мес от начала лечения

у 82,6% больных олигоартикулярным и 60,7% — с полиартикулярным вариантом заболевания.

Необходимо отметить, что при длительном применении инфликсимаба у пациентов с ЮРА ( $n = 270$ ) была доказана хорошая переносимость и небольшое число обратимых нежелательных реакций [22].

В приведенном ниже клиническом наблюдении представлен опыт применения инфликсимаба у больной Ц., возраст 5 лет, с тяжелым ранним началом (в возрасте 7 мес), агрессивным по течению полиартикулярным ЮРА.

Из анамнеза известно, что девочка родилась от второй беременности, протекавшей на фоне токсикоза первой половины, угрозы прерывания на 5-й нед, первых самостоятельных родов на 40-й нед гестации в головном предлежании. Родилась с массой тела 2900 г, длиной тела 50 см. Находилась на грудном вскармливании до 2-месячного возраста. Раннее физическое и психомоторное развитие протекало без особенностей. До возраста 7 мес вакцинация проводилась согласно календарю профилактических прививок. Из перенесенных заболеваний — редкие острые респираторные инфекции, краснуха. Аллергоанамнез не отягощен. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Девочка больна с января 2004 г. (с возраста 7 мес), когда впервые отмечены эпизоды повышения температуры тела до субфебрильных цифр, боли в коленных суставах при движении. В возрасте 8 мес у ребенка появилась припухлость коленных суставов, по поводу чего были назначены нестероидные противовоспалительные препараты, курсы массажа, мануальной терапии, ЛФК — с нестойким положительным эффектом. Суставной синдром прогрессировал: к 1 году девочка перестала вставать на ноги, отмечалось выраженное беспокойство, нарушение сна. В возрасте 1 года 9 мес больная госпитализирована по месту жительства с жалобами на ограничение движения в коленных и голеностопных суставах, нарушение походки и выраженную утреннюю скованность. При обследовании отмечалась гипохромная анемия, тромбоцитоз до 600 тыс., повышение СОЭ до 30 мм/ч, положительный С-реактивный белок (СРБ). У пациентки был диагностирован ювенильный ревматоидный артрит, назначена терапия метотрексатом. Временного улучшения в состоянии ребенка удалось достичь при проведении внутрисуставных инъекций с введением глюкокортикоидов. В связи с отсутствием положительного эффекта метотрексат был самостоятельно заменен на гидроксихлорохин. В дальнейшем больная получала препараты золота, гомеопатические препараты, биологические активные добавки (БАД) — без эффекта. В возрасте 3 лет девочка направлена в одну из московских клиник. При поступлении у ребенка отмечались генерализованный суставной синдром, выраженная утренняя скованность, нарушение походки. При обследовании выявлено повышение СОЭ до 30 мм/ч, гипохромная анемия, тромбоцитоз, резко положительный СРБ. Рентгенологические изменения соответствовали 2-й стадии. От терапии метотрексатом родители девочки отказались. Больной проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, внутрисуставные инъекции с введением глюкокортикоидов, также был назначен сульфасалазин в суточной дозе 35 мг/кг. В течение последующих двух лет ребенок не получал иммуносупрессивных препаратов. Была начата терапия нетрадиционными методами лечения (гомеопатия, БАД, диета). Суставной синдром прогрессировал: к марту 2008 г. (в возраст-

те 5 лет) воспалительный процесс распространился на лучезапястные, коленные суставы, межфаланговые суставы кистей; отмечалась припухлость пораженных суставов, ограничение движений в них, болевые контрактуры, утренняя скованность сохранялась на протяжении 3 ч. С возраста 5 лет девочка перестала ходить, практически себя не обслуживает. В декабре 2008 г. больная была впервые направлена в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН (через 5 лет от начала болезни).

При первом поступлении состояние ребенка расценено как тяжелое. Суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением шейного отдела позвоночника, височно-нижнечелюстных, плечевых, локтевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей и стоп; движения в указанных суставах были ограничены и болезненны. Отмечались сгибательные контрактуры обоих коленных и локтевых суставов. Девочку беспокоила утренняя скованность продолжительностью до 120 мин. Пациентка практически не ходила, себя не обслуживала и нуждалась в постоянной помощи матери. При поступлении в отделение также обращали на себя внимание выраженная амиотрофия мышц бедер и голеней, бледность кожных покровов, «тени» под глазами.

При обследовании в клиническом анализе крови отмечались: гипохромная анемия (гемоглобин — 92 г/л), лейкоцитоз — до  $11,3 \times 10^9$ /л, ускорение СОЭ — до 21 мм/ч, в иммунологическом анализе — увеличение сывороточных уровней IgG, IgM и С-реактивного белка до 2,62 мг% (при норме до 0,8; см. табл). По данным компьютерной томографии коленных суставов выявлено уплотнение мягких тканей, эпифизарный остеопороз, выраженное сужение суставных щелей, множественные эрозии эпифизов бедренных и берцовых костей. Диагноз «Юношеский полиартрит, серонегативный» (согласно МКБ-10: M08.3) не вызывал сомнений.

С целью снижения активности основного заболевания, предотвращения дальнейших деструктивных изменений в суставах, повышения функциональной способности и качества жизни ребенка назначен метотрексат в дозе до 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю. В связи с выраженным болевым синдромом девочка постоянно получала нимесулид в дозе 50 мг/сут. На фоне проводимой терапии в течение последующих 3 мес состояние пациентки без значимой положительной динамики: сохранялись экссудативные явления в пораженных суставах, выраженный болевой синдром, пациентка практически не вставала с кровати. Отмечались сгибательные контрактуры обоих коленных и локтевых суставов, ограничение движений во всех группах суставов (рис. 1 А–Г). Ребенок полностью зависел от помощи матери.

С учетом тяжелого аутоиммунного заболевания с признаками агрессивного течения (ранний возраст начала и непрерывно-рецидивирующее течение болезни, быстрое развитие генерализованного суставного синдрома и ограничение способности к самообслуживанию, высокие лабораторные показатели активности заболевания, неэффективность стандартной иммуносупрессивной терапии) девочке была начата биологическая терапия химерными моноклональными антителами к ФНО  $\alpha$  (инфликсимабом) в дозе 7,7 мг/кг массы тела (100 мг) на введение. Препарат вводился по схеме 0–2–6 нед и далее каждые 8 нед. Проведено 16 инфузий препарата. Реакции на введения не наблюдалось.

**Таблица.** Динамика показателей активности ЮРА у больной Ц. на фоне терапии инфликсимабом

| Показатель                                                      | Длительность лечения инфликсимабом |       |       |        |        |        |        |         |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|
|                                                                 | До лечения                         | 1 нед | 6 нед | 14 нед | 30 нед | 54 нед | 78 нед | 102 нед |
| Число опухших суставов                                          | 20                                 | 12    | 4     | 0      | 0      | 0      | 0      | 0       |
| Число болезненных суставов                                      | 25                                 | 18    | 16    | 5      | 0      | 0      | 0      | 0       |
| Число суставов с активным артритом                              | 25                                 | 15    | 6     | 2      | 0      | 0      | 0      | 0       |
| Число суставов с ограничением функции                           | 23                                 | 21    | 14    | 10     | 8      | 6      | 5      | 3       |
| Самочувствие (оценка пациентом или его родителем по ВАШ), баллы | 97                                 | 88    | 68    | 56     | 43     | 24     | 2      | 2       |
| Активность болезни (оценка врачом по ВАШ), баллы                | 88                                 | 74    | 43    | 38     | 24     | 0      | 0      | 0       |
| Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы        | 2,8                                | 2,7   | 2,5   | 1,7    | 1,2    | 0,7    | 0,6    | 0,3     |
| СОЭ, мм/ч                                                       | 21                                 | 10    | 9     | 5      | 2      | 13     | 12     | 4       |
| Гемоглобин, г/л                                                 | 92                                 | 95    | 107   | 104    | 100    | 110    | 128    | 134     |
| Эритроциты, $\times 10^9$ /л                                    | 4,04                               | 4,06  | 4,31  | 4,1    | 3,96   | 4,13   | 4,56   | 4,32    |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л                                     | 11,3                               | 8,9   | 8,5   | 8,9    | 9,85   | 8,6    | 11,1   | 7,8     |
| Тромбоциты, $\times 10^{12}$ /л                                 | 600                                | 552   | 437   | 421    | 419    | 312    | 377    | 324     |
| СРБ, мг%                                                        | 2,62                               | 0,964 | 0,1   | 0,1    | 0,2    | 0,2    | 0,1    | 0,1     |
| IgG, мг%                                                        | 1470                               | 1200  | 948   | 957    | 1010   | 929    | 1089   | 1134    |
| IgM, мг%                                                        | 282                                | 216   | 219   | 210    | 207    | 185    | 212    | 202     |
| Доза инфликсимаба, мг/кг                                        | –                                  | 7,7   | 7,4   | 7,1    | 6,7    | 6,3    | 5,6    | 4,8     |
| Доза метотрексата мг/м <sup>2</sup> в нед                       | 25                                 | 25    | 25    | 25     | 25     | 25     | 25     | 25      |
| % улучшения по критериям АКР                                    | –                                  | 0     | 50    | 50     | 70     | 90     | 90     | 90      |

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала; CHAQ — Childhood Health Assessment Questionnaire; СРБ — С-реактивный белок; АКР — Американская коллегия ревматологов.

**Рис. 1 А–Г.** Больная Ц., 5,5 лет, длительность болезни 5 лет. До назначения терапии инфликсимабом

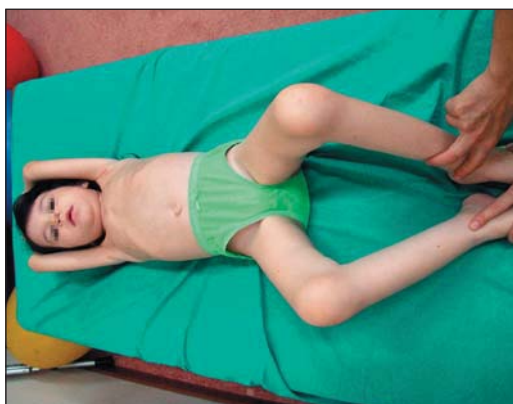
**А.** Общий вид больной до назначения инфликсимаба



**Б.** Функциональная способность коленных суставов до назначения инфликсимаба



**В.** Функциональная способность тазобедренных суставов до назначения инфликсимаба



**Г.** Функциональная способность лучезапястных суставов до назначения инфликсимаба



Эффективность терапии инфликсимабом у больной оценивалась после 1-го введения, далее каждые 3 мес. Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов

(АКР-педи) после завершения третьей инфузии инфликсимаба. Для оценки результатов исследования использовались такие показатели, как число суставов с признаками активного воспаления, число суставов с ограничением функции, СОЭ; а также общая оценка врачом активности

болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы [ВАШ], где «0» — «отсутствие активности болезни», «100» — «самая высокая активность болезни»), оценка пациентом или его родителем общего состояния здоровья (с помощью ВАШ, где «0» — «состояние здоровья ребенка очень хорошее», «100» — «состояние здоровья ребенка очень плохое»); оценка качества жизни с помощью опросника CHAQ.

Под 50% улучшением понималось как минимум 50% улучшение, по сравнению с исходным значением, не менее 3 из 6 представленных выше показателей при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 из 6 показателей. Оценивалось также 70 и 90% улучшение по указанным критериям. Эффект оценивался как «отличный» в случае достижения 70 и 90% улучшения, как «хороший» — при 50% и как «удовлетворительный» при 30% улучшении.

У пациентки регистрировалась фаза неактивной болезни и ремиссия. Критериями ремиссии являлись отсутствие суставов с признаками активного воспаления, отсутствие лихорадки, генерализованной лимфаденопатии, активного увеита, нормальные значения СОЭ и СРБ, отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни) констатировалась, если пациент удовлетворял всем перечисленным критериям. Клиническая ремиссия устанавливалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 последовательных месяцев.

На фоне лечения инфликсимабом отмечена значительная положительная динамика со стороны суставного синдрома: после 1-го введения уменьшились островоспалительные изменения в коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных суставах, мелких суставах кистей; купировались болевой синдром в 7 из 25 пораженных суставов (см. табл.). Зафиксировано увеличение объема движений в тазобедренных, коленных, локтевых, лучезапястных суставах, межфаланговых суставах кистей. Девочка начала вставать с кровати, ходить с помощью матери. Снизились лабораторные показатели активности болезни.

После 3-й инфузии (6 нед) полностью купированы экссудативные явления в локтевых, голеностопных суставах,

мелких суставах кистей и стоп, нормализовались лабораторные показатели активности болезни. Восстановились движения в 9 из 23 суставов.

Через 3 мес терапии у пациентки сохранялась лишь легкая болезненность при крайнем сгибании в коленных, локтевых, правом лучезапястном суставах; нимесулид был отменен. Уменьшились сгибательные контрактуры в коленных и локтевых суставах. Девочка стала себя обслуживать.

Через 30 нед (полгода лечения) у ребенка купированы островоспалительные явления во всех суставах. Восстановился полный объем движений в височно-нижнечелюстных, плечевых суставах, межфаланговых суставах кистей. Девочка стала собирать пальцы в кулак. Об улучшении функционального состояния больной и ее повседневной активности также свидетельствовало снижение индекса CHAQ более чем в 2 раза.

У пациентки была зафиксирована неактивная фаза болезни.

Через 54 нед лечения признаков активного воспаления в суставах не выявлялось, лабораторные показатели активности были в норме. У ребенка зарегистрирована ремиссия болезни.

Через 1 год наблюдения (54 нед) восстановились движения в шейном отделе позвоночника, через 78 нед — в левом лучезапястном суставе.

Через 1,5 года терапии (78 нед) ингибитором ФНО  $\alpha$  неполный объем движений выявлялся в коленных, тазобедренных и правом лучезапястном суставах (рис. 2 А–Г). Показатель функциональной недостаточности по опроснику CHAQ составил 0,6, что свидетельствует об умеренном снижении повседневной активности и качества жизни ребенка.

Через 18 и 24 мес лечения у ребенка сохраняется ремиссия заболевания. Походка не изменена, девочка полностью садится на корточки, собирает кисти в кулак, достает руками до плеч.

Рентгенологическое обследование через 12, 18 и 24 мес выявило уменьшение числа эрозий в эпифизах бедренных и берцовых костей.

Оценка эффективности лечения инфликсимабом по педиатрическим критериям Американской коллегии ревмато-

**Рис. 2 А–Г.** Больная Ц., 7 лет. Через 78 нед терапии инфликсимабом (1,5 года лечения)

**А.** Общий вид больной на фоне лечения инфликсимабом



**Б.** Функциональная способность коленных суставов на фоне лечения инфликсимабом



**В.** Функциональная способность тазобедренных суставов на фоне лечения инфликсимабом



**Г.** Функциональная способность лучезапястных суставов на фоне лечения инфликсимабом



логов (АКР-педи) показала, что 50% улучшение у больной зафиксировано после 3-й инфузии препарата (6-я нед), что свидетельствовало о хорошем терапевтическом эффекте. Через 30 нед терапии у ребенка регистрировалось 70% улучшение по критериям АКР-педи (отличный терапевтический эффект). Через 1 год лечения (102 нед) и в течение всего дальнейшего наблюдения у девочки отмечалось 90% улучшение. Всего проведено 16 инфузий (2 года терапии) инфликсимаба. Инфузии препарата девочка переносила хорошо, без побочных эффектов. На фоне проводимой терапии полностью купирована активность заболевания. Девочка бегают, играет со сверстниками, полностью себя обслуживает, болевой синдром ее не беспокоит. Ребенок продолжает лечение метотрексатом для внутримышечного введения в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю.

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение позволило нам продемонстрировать высокую эффективность инфликсимаба у ребенка с агрессивным по течению полиартикулярным вариантом ЮРА.

Лечение блокатором ФНО  $\alpha$  индуцировало развитие фазы неактивной болезни, повышение качества жизни уже в первые 30 нед лечения, обеспечило значительное восстановление функции в суставах. При рентгенологическом обследовании: уменьшилась число эрозий через 12 мес, что свидетельствует об отсутствии прогрессирования деструкции суставов. Назначение ингибитора ФНО  $\alpha$  ребенку с длительно текущим, резистентным к традиционным иммунодепрессантам, ЮРА значительно изменило прогноз тяжелого инвалидизирующего заболевания, позволило девочке вести такой же активный образ жизни, как и ее здоровым сверстникам.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под общ. ред. А. А. Баранова. — М.: Веди, 2007.
2. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis // *Lancet*. — 2007; 369: 767–778.
3. Алексеева Е. И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей // *Качество жизни. Медицина*. — 2008; 1: 14–17.
4. Денисова Р. В., Алексеева Е. И., Альбицкий В. Ю. и соавт. Качество жизни больных ювенильным артритом в условиях лечения химерными моноклональными антителами к ФНО  $\alpha$  // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009; 8 (3): 18–26.
5. El-Gabalawy H. S., Lipsky P. E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? // *Arthritis. Res.* — 2004; 4 (Suppl. 2): 297–301.
6. Horneff G., Augustin S. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // *Med. Monatsschr. Pharm.* — 2008; 31: 326–336.
7. Баранов А. А., Алексеева Е. И. Ревматические болезни у детей: проблемы и пути их решения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2004; 3 (1): 7–11.
8. Baranov A. A., Alekseeva E. I., Valieva S. I. et al. Biological therapy in pediatric rheumatology // *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* — 2011; (6): 27–36.
9. Bredveld F. C. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease // *Expert. Opin. Ther. Targets*. — 2007; 11: 1369–1384.
10. Bradley J. R. TNF-mediated inflammatory disease // *J. Pathol.* — 2008; 214: 149–160.
11. Gerloni V., Pontikaki I., Gattinara M., Fantini F. Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008; 67 (8): 1145–1152.
12. 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 с различными вариантами ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008; 7 (4): 30–44.
13. Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Валиева С. И. и др. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008; 7 (2): 22–29.
14. Scali J. J., Visentini S., Salomon J. et al. Rapid and deep control of inflammation in rheumatoid arthritis with infliximab and its

correlation with acute-phase reactants // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2007; 1110: 389–401.

15. Takeuchi T. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis // *Nippon. Rinsho*. — 2009; 67 (5).

16. Алексеева А. М. Эффективность и безопасность блокатора ФНО  $\alpha$  — инфликсимаба у больных ювенильным ревматоидным артритом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2008.

17. Durez P., Malghem J., Nzeusseu T. A. et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone // *Arthritis. Rheum.* — 2007; 56: 3919–3927.

18. Han C., Smolen J. S., Kavanaugh A. et al. The impact of infliximab treatment on quality of life in patients with inflammatory rheumatic diseases // *Arthritis. Res. Ther.* — 2007; 9 (5): 103.

19. Ruperto N., Lovell D. J., Cuttica R. et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis. Rheum.* — 2007; 56: 3096–3106.

20. Brunner H. I., Barron A. C., Graham T. B. et al. Effects of treatment on costs and health-related quality of life (HRQL) of children with polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis (JRA) // *Arthritis. Rheum.* — 2004; 50: 686.

21. Алексеева Е. И., Слепцова Т. В., Валиева С. И. и др. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним и поздним ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010; 9 (3): 30–42.

22. Sleptsova T., Alexeeva E., Valieva S. et al. Efficacy and safety of treatment with infliximab in patients with early and long-standing oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010; 69: 639.

23. Allaart C. F., Breedveld F. C., Dijkmans B. A. et al. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study // *J. Rheumatol. Suppl.* — 2007; 80 (10): 25–33.

24. Слепцова Т. В., Алексеева Е. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М. Сравнительный анализ эффективности моноклональных антител к ФНО  $\alpha$  у больных ранним и поздним ювенильным ревматоидным артритом // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2010; 3 (19): 58.