

6. Кузьмина Н.Н., Никишина И.П., Салугина С.О. Современная стратегия и тактика фармакотерапии ювенильных артритов // Русский медицинский журнал. - 2003. - Т.11. № 7. - С. 419-424.
7. Лыскина А.Г., Шахбазян И.Е. Рациональная терапия ювенильного ревматоидного артрита у детей раннего возраста // Рос. педиатр. журн. - 2003. - № 1. - С. 14-17.
8. Лукьянова Е.М., Омеляненко Е.И. Ревматоидный артрит у детей. - Киев, 2002. - 176 с.
9. Насонов Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации. - М.: ГЭОТАР-медиа, 2006. - 288 с.

10. Petty R.E., Southwood T.R., Baum J., et al. Revision of the Proposed Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis. Durban, 1997 // J. Rheumatol. - 1998. - Vol.25 (10), P.1991-1994.
11. Southwood T.R. New classifications of juvenile idiopathic arthritis Scand. // 28th Scand. Congress of Rheumatol. Abstracts from themeeting in Turku, Finland, 7-10 Sept. 2000 // J. Rheumatology, 2000, - Vol. 29, (suppl. 114). - A54.

THE ANALYSIS OF DIFFERENT DISEASE-MODIFYING THERAPY METHODS IN SYSTEMIC-ONSET OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

A.E.Matyunova, L.V.Bregel

(Irkutsk State Regional Children's Hospital, Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies, Russia)

The aim of this research is to estimate the most effective method of disease-modifying therapy of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. This article represents an analysis of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis clinical course and results of immunosuppressive therapy with different combinations of disease-modifying drugs in children. Methotrexate (MTX) more effectively reduces laboratory activity and prevents erosion progression, than hydroxychloroquine plus prednisolon ($p=0,008$). Cyclosporin A prevents erosion progression in all patients and fever relapses, extraarticular changes and laboratory activity – in 86% of patients ($p=0,002$ - in comparison with MTX).

© ТУПИЦЫНА Г.В., ЗЛОБИНА Т.И., МЕНЬШИКОВА Л.В., КАЛЯГИН А.Н., СКЛЯНОВА М.В. - 2007

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБА В УСЛОВИЯХ ИРКУТСКОГО ГОРОДСКОГО РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Г.В. Тупицына, Т.И. Злобина, Л.В. Меньшикова, А.Н. Калягин, М.В. Склянова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев; Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Меньшикова; МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач – Л.А. Павлюк, городской ревматологический центр, зав. – Т.И. Злобина)

Резюме. Представлены результаты применения инфликсимаба среди больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилоартритом на базе Иркутского городского ревматологического центра. Показана высокая эффективность данного вида терапии в ведении указанных категорий больных.

Ключевые слова: антитела к ФНО- α , инфликсимаб, базисная противовоспалительная терапия, биологические агенты, лечение, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит.

Инфликсимаб (ремикейд) – это селективный антагонист ФНО- α , являющегося ключевым цитокином ревматического воспаления, который блокирует его провоспалительные и другие биологические эффекты, тем самым оказывая мощное противовоспалительное действие. Подробно данные о свойствах препарата изложены в статье Е.Л. Насонова (2007) [3].

На сегодняшний день официально зарегистрированы следующие показания к применению инфликсимаба в ревматологии: ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилоартрит (АС), псориагический артрит.

Целью нашей работы явилось изучение эффективности применения инфликсимаба у больных с РА и АС, проходивших лечение в Иркутском городском ревматологическом центре.

Материалы и методы.

В исследование были включены 16 больных с верифицированным диагнозом РА (критерии ARA, 1984), все из них женщины, в возрасте от 17 до 62 лет (средний возраст $41,2 \pm 6,8$ лет), средняя длительность заболевания составила $11,5 \pm 3,7$ лет. Среди обследованных 2 степени активности наблюдалась у 9 (56%), 3 – у 7 (44%), 1 рентгенологическая стадия была у 1 (6%), 2 – у 5 (31%), 3 – у 8 (50,0%), 4 – у 2 (13%) больных. Серопозитивны по ревматоидному фактору были 9 (56%) больных.

Критерии включения в исследование больных РА были следующими: отсутствие эффекта на фоне лечения метотрексатом в дозе 12,5–20 мг/нед. или другими базисным противовоспалительным препаратов (БПВП) в течение 3 мес., 5 и более припухших суставов, увеличение СОЭ более 30 мм/ч или СРБ более 20 мг/л, индекс DAS > 3,2, необходимость снижения дозы глюкокортикостероидов, неэффективность или побочные действия БПВП. Критерии исключения: отсутствие лечения одним или бо-

лее БПВП в полной терапевтической дозе, купирование обострений, тяжелые инфекционные заболевания (сепсис, пиелонефрит, остеомиелит, туберкулез, ВИЧ, вирусные гепатиты С и В и др.), злокачественные новообразования, беременность и лактация, сердечная недостаточность 3–4 функциональных классов.

Ремикейд вводился в дозе 3 мг/кг в виде внутривенной инфузии в дозе 3 мг/кг, продолжительность инфузии не < 2 ч. Повторные инфузии по 3 мг/кг каждая через 2 и 6 нед., далее 1 раз в 8 нед. В течение не < 2-х часов наблюдение за пациентом для выявления посттрансфузионных реакций. Всего на курс проводилось 5–8 (от 3 до 13) инфузий. В качестве второго базисного противовоспалительного препарата 14 (88%) больных получали метотрексат в дозе 7,5–15,0 мг/неделю и 1 (6%) – лефлюномид в дозе 20 мг/сут., 1 (6%) больная базисной терапии не получала. Кроме того, 14 (88%) больных получали НПВП в среднетерапевтических дозах, 6 (38%) – пероральные глюкокортикостероиды в дозе 2,5–10,0 мг/сут.

Эффективность терапии РА оценивали по снижению на 20% и более числа припухших суставов (ЧПС), числа болезненных суставов (ЧБС), снижению на 20% и более лабораторных показателей, снижение DAS до 1,2 или на 3,2, отсутствие положительной динамики через 12 недель лечения свидетельствует о неэффективности терапии и является показанием к прекращению лечения. Клинико-лабораторные показатели оценивались перед каждым введением по общепринятым методикам.

В исследование были включены 12 больных с верифицированным определенным АС (модифицированные Нью-Йоркские критерии, 1984), среди них 3 женщины и 9 мужчин. В возрасте от 20 до 54 лет ($33,0 \pm 20,5$). Длительность заболевания на момент исследования составила от 3 до 20 лет ($10,3 \pm 2,3$). У всех пациентов имели место поражение

осевого скелета, симметричный сакроилеит: 2 стадии – у 4, 3 – у 3, 4 – у 5. Имело место поражение периферических суставов – у 8, энтезиты – у 1 больных. Системные поражения наблюдались у 5 больных: у 2 – IgA-нефропатия, у 3 – лихорадка, у 1 – лимфаденопатия, у 1 – пануеит, у 1 – имел место неспецифический язвенный колит. У всех пациентов имела место высокая активность заболевания BASDAI более 4, выраженный болевой синдром в позвоночнике ВАШ более 40 мм. Все больные принимали терапию: НПВП в стандартных дозах, метотрексат – 5, сосудистые средства – 3, глюкокортикостероиды – 4 больных.

Показаниями для назначения инфликсимаба при АС являлись: определенный диагноз АС, сохранение активности болезни в течение более 4 недель, неэффективность стандартной терапии в течение 3 месяцев и более, отсутствие противопоказаний.

При АС доза инфликсимаба 3-5 мг/кг массы тела, методика применения соответствовала таковой при РА, нами использовалась доза 3 мг/кг. Длительность наблюдения составила 38-40 недель (от 3 до 15 инфузий).

Эффективность терапии инфликсимабом у больных АС оценивалась через 6-12 недель. За критерий эффективности принималось уменьшение счета BASDAI по крайней мере на 50% и/или на 2 балла по сравнению с исходным.

Значения представлялись в виде средних (М) и ошибки среднего арифметического (m), в абсолютных числах и процентах. Статистическая обработка проводилась с использованием t-критерия Стьюдента после проверки выборки на нормальность. Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Больные с РА. У большинства больных в группе РА после первой инфузии отмечалась быстрая положительная динамика: ЧПС, ЧБС, СОЭ, уровня СРБ, РФ. По критериям Американской коллегии ревматологов 20% улучшения наблюдалось у 3 больных, 50% – у 6, 70% – ещё у 6. К 3-4 инфузии АКР 20% не улучшился у только у 2, к 5-6 инфузии у всех больных отмечался наибольший положительный эффект. В дальнейшем у 3 больных возникло обострение заболевания: СОЭ возросло до 55 мм/ч, увеличилось ЧПС, ЧБС. К концу 8-9 инфузий у 11 человек из 16 произошло достоверное снижение DAS 28 с 7,23 до 4,76 (табл. 1).

Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне лечения инфликсимабом у больных РА (n=16).

Показатели	До лечения	Через 2 недели	Через 6 недель	Через 14 недель	Через 22 недели	Через 30 недель	Через 38 недель	Через 46 недель
Боль по ВАШ, мм	71,5±20,6	41,3±16,3	38,1±17,4	34,2±17,6	30,4±18,4	30,2±18,7	30,8±18,1	30,1±16,5
Утренняя скованность, мин	90,3±70,8	41,2±23,2	35,0±20,2	38,3±51,1	32,1±34,7	30,3±49,3	28,3±35,6	23,1±31,4
ЧПС	17,4±10,0	11,5±7,8	8,4±7,6	7,4±6,8	6,8±7,2	6,1±3,1	6,8±7,1	6,9±6,8
ЧБС	35,7±17,5	28,3±14,9	23,1±16,4	20,1±15,9	18,0±15,0	18,3±10,4	12,9±9,5	10,0±8,8
Тяжесть состояния по ВАШ, мм	78,7±12,8	64,3±16,8	55,3±15,4	41,3±17,3	35,3±18,1	36,2±19,8	35,2±17,2	30,1±15,1
СОЭ, мм/ч	38,1±20,3	32,1±9,7	30,2±9,5	25,4±10,3	20,5±9,1	22,5±14,8	21,4±12,1	20,1±9,8
DAS	7,2±1,8	6,5±2,0	6,1±1,7	5,7±1,8	5,4±2,1	5,4±2,0	5,0±1,4	4,8±1,9

Побочные эффекты отмечены у 3 больных РА в виде трансфузионных реакций (лихорадка, тахикардия, приступы удушья). Причём из них у 1 больного на третьей

инфузии, у 2 – на девятой инфузии. Реакции были расценены как средние и тяжелые, требующие пребывания в условиях интенсивного наблюдения, в связи с чем лечение данным пациентам было прекращено.

Лечение было прекращено через 12 недель из-за отсутствия эффекта у 1, через 46 недель (к 8 инфузии) – у 3 больных с РА. В связи с обострением заболевания 1 больному увеличена доза препарата до 5 мг/кг массы тела, рекомендовано лечение ритуксимабом – 2 больным.

Больные с АС. На фоне проводимой терапии через 12 недель у 11 человек снижение активности болезни отмечалось на 50%, у 1 – лечение было неэффективным, в связи с чем было прекращено. Достигнутый положительный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения у 8 больных. Отмечалось увеличение активности болезни после 5 инфузий – у 3 больных с длительным течением заболевания, тяжелым поражением позвоночника. Обращала на себя внимание хорошая курация периферических артритов, системных проявлений, поражения глаз. Побочных эффектов зарегистрировано не было, у всех больных отмечалась удовлетворительная переносимость препарата.

Лечение инфликсимабом в настоящее время по нашим и литературным данным является единственным методом, который быстро и стойко подавляет активность АС, тормозит развитие функциональной недостаточности, улучшает качество жизни больных [1-4].

Таким образом, данные исследования показывают высокую эффективность лечения инфликсимабом резистентных РА и АС. В случае недостаточной эффективности лечения показано увеличение дозы препарата к 5-6 инфузии или увеличения кратности инфузий. На курс лечения требуется не менее 8-10 инфузий. В связи с наличием высокого риска побочных реакций данная терапия должна проводиться в условиях специализированного лечебно-профилактического учреждения, с обученным и подготовленным персоналом при наличии реанимационного оснащения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипова О.В., Злобина Т.И., Калыгин А.Н. Опыт применения Ремикейда в ревматологическом отделении г. Иркутска. // Тезисы IV Съезда ревматологов России, Казань, 23-26 мая 2005 г. // Научно-практическая ревматология. – 2005. – №3. – Тезисы №31. – С. 10.
2. Антипова О.В., Злобина Т.И., Калыгин А.Н., Меньшикова Л.В. и др. Оценка эффективности применения инфликсимаба (ремикейда) у больных серонегативными спондилоартритами. // Современные проблемы ревматологии. Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции. / Под ред. Ю.А. Горяева, Л.В. Меньшиковой, А.Н. Калыгина. – Иркутск: РИО ГИУВа, 2005. – С. 159-164.
3. Насонов Е.Л. Новые направления в терапии ревматоидного артрита: акцент на инфликсимаб и ритуксимаб. // Материалы международной научной конференции «Современные проблемы ревматологии». // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – №7. – С. 13-19.
4. Braun J., Baraliakos X., Brandt J., et al. Persistent clinical response to the anti-TNF- α antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. // Rheumatology (Oxford). – 2005. – Vol. 44(5). – P. 670-676.

EXPERIENCE OF APPLICATION OF INFlixIMAB IN CONDITIONS OF IRKUTSK MUNICIPAL RHEUMATOLOGICAL CENTER

G.V. Tupitsina, T.I. Zlobina, L.V. Menshikova, A.N. Kalyagin, M.V. Sklyanova
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Municipal Clinical Hospital N1,
Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies, Russia)

Results of application of Infliximab among patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis on the basis of Irkutsk municipal rheumatological center are presented. High efficiency of the given kind of therapy in treatment of the specified categories of patients is shown.