

Т.М. Бзарова, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, А.О. Лисицин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения циклоспорина в сочетании с разными режимами введения метотрексата у больной тяжелым системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 02.06.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

142

В статье представлен случай раннего дебюта и тяжелого течения системного варианта ювенильного ревматоидного артрита, рефрактерного к монотерапии метотрексатом и блокаторами фактора некроза опухоли α . Описано успешное применение циклоспорина в дозе 4,4 мг/кг в сут в сочетании с разными режимами введения метотрексата. Комбинированная терапия циклоспорином в дозе 4,4 мг/кг массы тела с метотрексатом в дозах 15 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно и 50 мг/м² поверхности тела в неделю внутривенно в течение 8 нед с дальнейшим снижением дозы до 25 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно индуцировала развитие ремиссии болезни в сроки от 2 до 6 мес, обеспечила восстановление функции суставов, повысила качество жизни. Циклоспорин в сочетании с пульс-терапией метотрексатом в более ранние сроки купировал экстраартикулярные проявления болезни и уменьшил островоспалительные изменения в суставах.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, циклоспорин, метотрексат.

T.M. Bzarova, Ye.I. Alekseeva, S.I. Valiyeva, A.O. Lisitsin

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Experience of severe system type of juvenile rheumatoid arthritis treatment with cyclosporine in combination with different methotrexate regimen

The article presents the case report of early debut and severe course of system type of juvenile rheumatoid arthritis, refractory to methotrexate and blockers of tumor necrotizing factor α monotherapy. Successful treatment with cyclosporine in daily dose 4.4 mg/kg of body weight combined with different regimen of methotrexate was described. Combined treatment with cyclosporine in daily dose 4.4 mg/kg of body weight and methotrexate in dose 15 mg/m² of body surface once weekly intramuscularly and 50 mg/m² of body surface once weekly intravenously during 8 weeks with further dose decrease to 25 mg/m² of body surface intramuscularly induced remission development in 2–6 months, provided restoration of joints function, increased quality of life. Cyclosporine combined with pulse-therapy with methotrexate in more early stages stopped extra articular signs of disease and reduced acute inflammatory joint's lesions.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, cyclosporine, methotrexate.

Воспалительные ревматические болезни относятся к числу наиболее тяжелых форм хронической патологии человека. Одним из наиболее часто встречающихся и тяжелых ревматических заболеваний у детей является ювенильный ревматоидный артрит. Ювенильный ревматоидный артрит — тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание, характеризующееся развитием хронического синовита и экстраартикулярных проявлений, полиорганной недостаточности, деструкции хрящевой и костной ткани суставов. Нередко уже в дебюте болезни формируется полиартикулярный или генерализованный суставной синдром с поражением шейного отдела позвоночника, пролиферативно-экссудативными изменениями в суставах, развитием стойких деформаций и контрактур, амиотрофии, гипотрофии. Заболевание, как правило, имеет прогрессирующее течение, приводит к ранней инвалидизации и снижению качества жизни пациентов [1].

Достижение контроля над течением болезни представляется возможным только благодаря патогенетической терапии, направленной на различные механизмы ее развития. При этом контроль над течением ювенильного ревматоидного артрита подразумевает подавление активности воспалительного синовита, максимальное восстановление функции суставов, замедление прогрессирования костно-хрящевой деструкции, контроль над системными проявлениями и уменьшение психологических ограничений, связанных с болезнью. В настоящее время к противоревматической терапии предъявляются требования достижения ремиссии или хотя бы очень низкой активности ревматоидного процесса [2].

Лечение системных форм ювенильного ревматоидного артрита является одной из наиболее сложных проблем детской ревматологии. Глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты не только не обеспечивают контроля над активностью и прогрессированием заболевания, но и вызывают развитие тяжелых, зачастую необратимых побочных эффектов [3]. Часто монотерапия одним из болезнь-модифицирующих препаратов не обеспечивает полного контроля над суставным синдромом, системными проявлениями и лабораторными показателями активности болезни [4–11], что служит поводом к поиску новых эффективных схем терапии. Одним из возможных терапевтических подходов является применение комбинаций различных длительно действующих противоревматических средств. Некоторые исследования доказывают весьма высокую эффективность комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом при ревматоидном артрите взрослых и ювенильном ревматоидном артрите, рефрактерных к монотерапии каждым из этих препаратов, как в отношении клинических, так и лабораторных показателей активности [12–14]. Об этом свидетельствует представленный ниже клинический случай.

Больная Д., 8 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с октября 2005 г. Ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей с гестозом 1-й половины, роды срочные. Масса при рождении составила 3170 г, длина тела — 49 см. Из родильного дома девочка была переведена

на второй этап выхаживания с диагнозом — перинатальная энцефалопатия (синдром угнетения). С возраста 6 мес ребенок находился на искусственном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику. Реакция Манту — отрицательная. Перенесенные заболевания: редкие острые респираторные инфекции (ОРИ), на первом году жизни — острый фарингит, на втором году — атопический дерматит, в возрасте 4-х лет — ветряная оспа. Наследственный анамнез по заболеваниям соединительной ткани не отягощен.

Девочка заболела в апреле 2004 г., в возрасте 4-х лет, когда через 2 нед после перенесенных ОРИ и ветряной оспы появились периодическая лихорадка, увеличение размера паховых лимфатических узлов. Через 1 мес присоединились общая слабость, мышечная гипотония, бледность кожных покровов, единичные пятнисто-папулезные высыпания на коже в области плечевых суставов, генерализованная лимфаденопатия, боль в паховой области, боль и припухлость в области коленных суставов. В клиническом анализе крови: СОЭ — 64 мм/ч, уровень Hb — 68 г/л, число эритроцитов — $2,7 \times 10^{12}/л$. В иммунологическом анализе крови: С-реактивный белок (СРБ) — резко положительный (+++). Ребенок был обследован в стационаре по месту жительства. Исключались иерсиниоз, псевдотуберкулез, туляремия, сыпной тиф, бруцеллез, токсоплазмоз, гепатит В, хламидиоз, патология щитовидной железы. Лечилась нестероидными противовоспалительными препаратами, антибактериальными препаратами, без эффекта. Состояние девочки постепенно продолжало ухудшаться, ребенок потерял в весе, усилился болевой синдром в суставах, сформировались деформация и дефигурация локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных, мелких суставов кистей, нарастала инвалидизация. Девочке был установлен диагноз: юношеский артрит с системным началом (M08.2 согласно МКБ-X) и была начата терапия метотрексатом *per os* в дозе 5 мг/м² поверхности тела в неделю. Для определения тактики дальнейшего ведения больная была направлена в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

Впервые в отделение девочка поступила в июне 2006 г., через 1 год от начала заболевания. При поступлении обращали на себя внимание признаки хронической интоксикации, общая слабость, бледность кожных покровов, «тени» под глазами, лимфаденопатия, увеличение размеров печени на 2 см, селезенки — на 1,5 см. Суставной синдром носил полиартикулярный характер, отмечалось значительное ограничение движений во всех группах суставов за счет экссудативно-пролиферативных изменений. В клиническом анализе крови: анемия — Hb 87 г/л, число лейкоцитов — $9,6 \times 10^9/л$, тромбоцитоз — число тромбоцитов $615 \times 10^9/л$, значительное повышение СОЭ — до 57 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: повышение сывороточной концентрации всех иммуноглобулинов — IgG до 1726 мг% (норма 823–869), IgM до 445 мг% (норма 94–100), СРБ — до 8,22 мг% (норма до 0,8), циркулирующих иммунных комплексов — до 1020 мВ (норма до 352). При рентгенологическом исследовании коленных суставов опреде-

Рис. 1. Общий вид больной до терапии (А) и на фоне комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом (Б)



Рис. 2. Функциональная способность локтевых и лучезапястных суставов до терапии (А) и на фоне комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом (Б)



лялся околосуставной остеопороз, выявлены единичные эрозии суставных поверхностей. На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторных и инструментальных методов исследования диагноз был подтвержден. Доза метотрексата была повышена

до $7,5 \text{ мг/м}^2$ поверхности тела, путь введения изменен на внутримышечный. На фоне проводимой терапии динамики в состоянии девочки не было. Сохранились лихорадка, сыпь, суставной синдром по-прежнему носил полиартикулярный характер, персистировали лабораторные показатели высокой активности болезни.

Недостаточный эффект монотерапии метотрексатом в низких дозах был нами ожидаем, так как по данным большинства авторов наибольшая эффективность невысоких доз препарата отмечена при олигоартикулярном, в меньшей степени — при полиартикулярном варианте ювенильного ревматоидного артрита [4–9]. Многие исследователи приводят данные о недостаточной эффективности метотрексата в низких и стандартных дозах при системных вариантах ювенильного ревматоидного артрита как в отношении суставного синдрома, так и системных проявлений заболевания [4–9].

Учитывая раннее начало заболевания, признаки агрессивного течения ревматоидного артрита (полиартикулярный суставной синдром, высокие иммунологические показатели активности), неэффективность проводимой ранее стандартной иммуносупрессивной терапии, была начата биологическая терапия препаратом моноклональных антител к фактору некроза опухолей (ФНО) α — инфликсимабом, в дозе 4 мг/кг массы тела на введение по схеме: 0, 2, 6 нед и далее каждые 8 нед. Было проведено 3 инфузии препарата. После первого введения инфликсимаба состояние девочки значительно улучшилось: прекратились подъемы температуры, вырос объем движений во всех пораженных суставах, снизились лабораторные показатели активности. На фоне второй инфузии препарата отмечалось развитие аллергической реакции в виде тошноты, рвоты, резких болей в животе, которые купировались после введения глюкокортикоидов. Инфузия была продолжена. После третьего введения инфликсимаба состояние девочки оставалось стабильным в течение 5 нед, затем вновь появились лихорадка, экссудативные изменения в суставах. В октябре 2005 г. девочка повторно госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН с обострением заболевания. При поступлении обращали на себя внимание признаки хронической интоксикации, общая слабость, бледность кожных покровов, «тени» под глазами, лимфаденопатия, гепатомегалия, генерализованный суставной синдром со значительным ограничением движений во всех группах суставов. При обследовании: в клиническом анализе крови выявлено увеличение СОЭ до 22 мм/ч , повышение уровня СРБ до $7,04 \text{ мг\%}$.

В связи с развитием аллергической реакции, а также вторичной неэффективностью инфликсимаба, что характерно для 80% больных системным ЮРА [15], было принято решение прекратить антиФНО-терапию.

Терапия метотрексатом была продолжена, доза препарата повышена до 15 мг/м^2 поверхности тела в неделю, путь введения внутримышечный. Метотрексат в указанной дозировке больная получала в течение 3-х мес. Через 3 мес состояние ребенка сохранялось тяжелым за счет поражения суставов и системных проявлений. При контрольном обследовании отмечались выраженная мышечная и общая гипотрофия, резкая бледность и сла-

бость (рис. 1, А). Температура тела в утренние часы поднималась до 38,2°C. Девочка жаловалась на утреннюю скованность продолжительностью до 120 мин. В лучезапястных, локтевых, мелких суставах кистей рук были выражены экссудативные изменения (рис. 2, А). Резко ограничены и болезненны движения во всех суставах, включая коленные (рис. 3, А), голеностопные, тазобедренные (рис. 4, А), челюстно-височные сочленения и шейный отдел позвоночника. Пальцы рук были веретенообразно деформированы (рис. 5, А), в области лодыжек и ахилловых сухожилий выявлялись экссудативные изменения. В коленных, локтевых суставах сформировались сгибательные контрактуры. Отмечалось ограничение функциональной активности больной: уши, лопатки, плечи кистями рук не доставала, не садилась на корточки, пальцы в кулаки не собирала, самостоятельно себя не обслуживала, была значительно нарушена походка. При обследовании в клиническом анализе крови: лейкоцитоз до $17 \times 10^9/\text{л}$, выраженный тромбоцитоз до $1090 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 70 мм/ч. Было выявлено повышение сывороточных концентраций всех иммуноглобулинов — IgG до 1426 мг%, IgM до 345 мг%, циркулирующих иммунных комплексов — до 1847 мВ, СРБ — до 14,2 мг% (см. табл.).

Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности монотерапии метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю. От назначения преднизолона в отделении традиционно отказались в связи с высоким риском развития тяжелых необратимых последствий глюкокортикоидной терапии [3]. Было принято решение о проведении комбинированной иммуносупрессивной терапии метотрексатом с циклоспорином.

Циклоспорин относится к селективным иммуносупрессантам: он ингибирует синтез интерлейкина (ИЛ) 2 — основного цитокина, стимулирующего пролиферацию Th1 лимфоцитов, тем самым приводя к значительному снижению синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ 6, ФНО, интерферона γ). Он также ингибирует синтез ИЛ 3, ИЛ 4 и ИЛ 6, что способствует подавлению реакций гуморального иммунитета. Угнетение реакций клеточного и гуморального иммунитета приводит к значительному снижению активности воспалительного процесса. Все это обуславливает высокую эффективность циклоспорина у больных системными вариантами ювенильного ревматоидного артрита. Описан выраженный контролирующийся эффект препарата в отношении системных проявлений ювенильного ревматоидного артрита (лихорадки, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии) и активности суставного синдрома. Кроме того, циклоспорин обладает способностью значительно тормозить прогрессирование анатомической деструкции в суставах, что было показано многими исследованиями [16–22]. Он стимулирует репаративные процессы в хрящевой и костной ткани, обеспечивает развитие ремиссии острого коксита, предотвращает или приостанавливает развитие асептического некроза головок бедренных костей и способствует восстановлению их структуры [16, 18, 20, 21].

Однако, тот факт, что клиническое улучшение часто не сопровождается снижением лабораторных показате-

Рис. 3. Функциональная способность коленных суставов до терапии (А) и на фоне комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом (Б)



Рис. 4. Функциональная способность тазобедренных суставов до терапии (А) и на фоне комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом (Б)



Рис. 5. Состояние мелких суставов кистей до терапии (припухлость, А) и на фоне комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом (купирование припухлости, Б)



лей, является основанием для применения циклоспори-на в комбинации с метотрексатом. Эффективность этой комбинации была доказана в исследованиях у взрослых больных ревматоидным артритом, а также в собственных исследованиях у детей с системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита [23–28]. Результаты наших исследований показали, что уже через 6 мес от начала лечения у всех больных, включенных в исследование, отмечалась выраженная положительная динамика показателей активности суставного синдрома: достоверно уменьшились число припухших и болезненных суставов, а также число системных проявлений на одного больного [29]. У пациентов перестали рецидивировать лихорадка, сыпь, серозит, кардит, пневмонит. К концу первого года комбинированной терапии отмечено достоверное снижение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ. На фоне применения комбинации циклоспори-на с метотрекса-том значительно выросла функциональная активность пациентов. Глобальная оценка эффективности комби-нированной терапии циклоспорином и метотрексатом показала, что у 50% больных через 12 мес терапии была зафиксирована клинико-лабораторная ремиссия, у 15% пациентов — I степень активности, активность

соответствовала II степени у 20% детей. Третья степень активности болезни сохранялась лишь у 15% больных. В дальнейшем у детей, продолжающих лечение, наблюдалось снижение общей активности процесса: через 24 мес после начала комбинированной терапии клинико-лабораторная ремиссия отмечалась у 55% пациентов, I степень активности заболевания — у 25%, II степень активности — у 5% больных, III степень активности — по-прежнему сохранялась у 15% детей [30].

Учитывая все вышеизложенное, ребенку была назна-чена комбинированная терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю и циклоспори-ном (Сандиммун, Новартис Фарма, Швейцария) в дозе 4,4 мг/кг массы тела в сутки.

Анализ темпов развития эффекта показал, что уже через 2 мес от начала лечения в состоянии девочки отмети-лась явная положительная динамика: купировались лихо-радка, утренняя скованность, артралгии, уменьшились экссудативные изменения и значительно вырос объем движений во всех группах суставов, выросла общая активность больной. Через 4 мес от начала терапии уже купировались экссудативные изменения в суставах и утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах. Значительно снизилась активность болезни и через 6 мес была зафик-сирована ремиссия заболевания, которая сохранялась в течении 2-х лет (см. табл.). Значительно улучшилось качество жизни ребенка, и в сентябре 2007 г. девочка начала ходить в школу.

Однако, пациентка начала практически ежемесячно болеть ОРВИ. В декабре 2007 г. после нескольких эпи-зодов ОРВИ у ребенка отмечено развитие обострения основного заболевания. Появились экссудативные изменения в коленных суставах, подъемы температуры тела до 38,5°C. Девочка была осмотрена ЛОР-врачом, диагностирован хронический тонзиллит и хронический аденоидит. Ребенку была рекомендована плановая аденонозилэктомия, от проведения которой временно решено было воздержаться до достижения клинико-лабораторной ремиссии основного заболевания. Была проведена антибактериальная терапия в сочетании с инфузиями иммуноглобулина человеческого нормаль-ного. Острые явления тонзиллита и аденоидита купиро-вались. На время антибактериальной терапии метотрек-сат отменялся.

После отмены антибактериальных препаратов девочке была продолжена комбинированная терапия метотрекса-том в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю и цикло-спорином в дозе 4,4 мг/кг массы тела в сутки. Однако, несмотря на продолжение лечения в течение месяца, нарастала активность заболевания. Увеличилось число активных суставов, суставной синдром постепенно стал носить полиартикулярный характер, в процесс вовле-кались локтевые, лучезапястные, голеностопные, мел-кие суставы кистей и стоп, нарастала функциональная недостаточность. У ребенка вновь появились регуля-рные подъемы температуры тела до 38,5°C, выросла ане-мия, повысились лабораторные показатели активности болезни (см. табл.). Учитывая развитие обострения юве-нильного ревматоидного артрита, вторичную неэффек-

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



Раннее начало
лечения



Активное
динамическое
наблюдение



Комбинированная
терапия



Сандиммун®
Неорал®

САНДИММУН® Неорал® (SANDIMMUN® NEORAL®)

Сандиммун® (SANDIMMUN®)

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Циклоспорин. Сандиммун® Неорал®, Капсулы мягкие 10 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл, Сандиммун®, Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл (содержит полиоксид-этилированное касторовое масло). **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга; профилактика отторжения аллотрансплантатов solidных органов: почек, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких и поджелудочной железы; профилактика и лечение болезни «трансплантата против хозяина» (БТХ), для Сандиммуна Неорала – лечение эндогенных увеитов; нефротического синдрома; тяжелой формы активного ревматоидного артрита; тяжелой формы псориаза; тяжелой формы atopического дерматита. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от показаний и пути введения. См. инструкцию по применению препарата. **ПЕРЕХОД ОТ САНДИММУНА К САНДИММУНУ НЕОРАЛУ.** Рекомендуемое соотношение доз составляет 1:1. См. инструкцию по применению препарата для соблюдения специальных мер по обеспечению безопасности применения в трансплантологии и при аутоиммунных заболеваниях. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к циклоспорино или любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна-концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксидэтилированному касторовому маслу (например, Кремофор® ЕП). **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Сандиммун® Неорал® должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии, и только после ознакомления с полной информацией о препарате. У больных, перенесших трансплантацию, следует тщательно мониторировать функцию почек и печени, артериальное давление, концентрации липидов в крови, концентрации циклоспорина в крови. Следует избегать избыточной иммуносупрессии, поскольку это может привести к развитию лимфопролиферативных заболеваний, других злокачественных заболеваний, а также повысить риск развития инфекционных заболеваний. Пациентам следует воздержаться от терапии ультрафиолетом и избегать повышенной инсоляции. Не следует использовать калийсодержащие препараты или калийсберегающие диуретики; следует избегать потребления с пищей большого количества калия. Рекомендуется мониторирование концентрации калия и магния в сыворотке. Следует соблюдать осторожность при лечении больных с гиперурикемией, в случаях вакцинации (следует избегать применения живых аттенуированных вакцин), при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий; при одновременном назначении с лекрадиолом. Опыт применения у детей ограничен. Для Сандиммуна Неорала при показаниях, не связанных с трансплантацией: соблюдать осторожность при нарушениях функции почек (для нефротического синдрома см. полную информацию о препарате), при неконтролируемой гипертензии, неконтролируемых инфекциях, при злокачественных заболеваниях в настоящее время или в анамнезе, у пациентов пожилого возраста. Не следует применять при беременности за исключением случаев крайней необходимости. При лечении Сандиммуном и Сандиммуном Неоралом следует отказаться от

грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Аминогликозиды, амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, мелфалан, триметоприм (+сульфаметоксазол); НПВП; блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов; такролимус, нифидипин, лерканидипин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колхицин, дигоксин, этопозид, зверолюкс, сирополумус, репаглинд, производные фибровой кислоты; кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, эритромицин, азитромицин, кларитромицин; пероральные контрацептивы; дилтиазем, нифедипин, верапамил, метопролол, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амидарон; холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз; иматиниб, нефазодон; барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфамидин в/в, окретоид, пробукол, орлистат, зверолюк продырявленный, тиклопидин, сульфиниразол, тербинафин, бозентан, калийсберегающие препараты или препараты калия, метотрексат. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: нарушения функции почек, повышение артериального давления, тремор, головная боль, гиперлипидемия. Часто: нарушение функции печени, гипертрихоз, гипертерфия десен, парестезии, чувство усталости, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея; гиперкалиемия, гиперурикемия, гипомagnesемия, мышечные судороги, миалгии. Иногда: признаки энцефалопатии, такие, как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, акитация, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия; увеличение массы тела, отеки, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Редко: панкреатит, нарушение менструального цикла, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, моторная полинейропатия, микроangiопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия. Очень редко: отек зрительного нерва, включая диск зрительного нерва, с возможным нарушением зрения, вторичным по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии. При внутривенном введении Сандиммуна в отдельных случаях отмечались анафилактические реакции. **ФОРМЫ ВЫПУСКА.** Сандиммун. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл в ампулах по 1 мл по 10 шт. в упаковке. Сандиммун® Неорал, Капсулы 10 мг по 60 шт. в упаковке, Капсулы 25 мг по 50 шт. в упаковке, Капсулы 50 мг по 50 шт. в упаковке, Капсулы 100 мг по 50 шт. в упаковке. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 50 мл во флаконе по 1 шт. в упаковке. **ПРИМЕЧАНИЕ.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

САНДИММУН®

Новartis Фарма АГ, Швейцария

САНДИММУН® НЕОРАЛ®

Раствор для приема внутрь

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма С.А.С., Франция

Капсулы

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия

Упаковано

Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия или ЗАО «Скопинский фармацевтический завод», Россия



000 «Новartis Фарма»

115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.

Тел. (495) 967-1270, факс (495) 967-1268.

<http://www.novartis.ru>



Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом у больной Д.

Показатели	Декабрь 2005 г.	Февраль 2006 г.	Апрель 2006 г.	Июнь 2006 г.	Декабрь 2007 г. (до начала пульс-терапии МТ и ЦС)	Январь 2008 г.	Февраль 2008 г.	Июнь 2008 г.
Системные проявления	Лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия	Лимфаденопатия	Лимфаденопатия	Нет	Лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия	Нет	Нет	Нет
Длительность утренней скованности, мин	120	Нет	Нет	Нет	90	Нет	Нет	Нет
Число активных суставов, абс.	24	10	8	0	18	4	0	0
Субъективная оценка активности заболевания по ВАШ*, баллы	10	6	4	0	4	4	0	0
Субъективная оценка боли по ВАШ*, баллы	10	6	3	0	4	4	0	0
СОЭ, мм/ч	70	42	22	3	42	22	15	6
Гемоглобин, г/л	87	107	110	123	92	97	102	132
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,15	4,53	4,29	5,17	4,16	4,47	4,86	5,64
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	1090	915	872	384	722	532	513	433
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	17,0	11,6	9,9	9,9	9,6	9,0	9,8	8,6
СРБ, мг%	14,2	8,4	1,24	< 0,1	5,4	1,89	< 0,1	< 0,1
ЦИК (мВ)	1847	1220	814	425	833	986	874	368

Примечание.

* ВАШ — визуальная аналоговая шкала (min 0 — max 10); СРБ — С-реактивный белок; ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы; МТ — метотрексат; ЦС — циклоспорин.

тивность терапии метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю и циклоспорином в дозе 4,4 мг/кг массы тела в сутки, возникла необходимость коррекции иммуносупрессивной терапии.

К 2007 г. в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН уже в течение 1,5 лет проводилось исследование эффективности терапии циклоспорином в сочетании с пульс-терапией метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю у больных с тяжелым системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита, торпидным к глюкокортикоидам, стандартным дозам метотрексата и комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю [30]. Результаты исследования показали, что у 65% пациентов через 3 мес от начала терапии была зафиксирована неактив-

ная фаза болезни, у 20% — активность заболевания снизилась до I степени, и лишь у 15% больных сохранилась II степень активности. У пациентов, получавших терапию циклоспорином и пульс-терапию метотрексатом, снижение активности болезни и нарастание функциональной активности наступало достоверно в более ранние сроки, чем в группе больных, получавших комбинированную терапию циклоспорином и метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю [30]. Наличие системных проявлений у нашей больной, прогрессирование суставного синдрома, нарастание инвалидизации, вторичная неэффективность лечения циклоспорином с метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю, положительные результаты исследования послужили основанием для начала пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю

в сочетании с циклоспорином в дозе 4,3 мг/кг массы тела. Было проведено 8 внутривенных инфузий метотрексата. Уже через 1 мес от начала комбинированной терапии была отмечена положительная динамика, прекратились подъемы температуры тела, уменьшилась длительность утренней скованности, ребенок самостоятельно начал передвигаться с утра, движения в суставах стали безболезненными, вырос объем движений в них. Через 2 мес купировались экссудативные изменения в суставах, полностью исчезла утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах (рис. 1, Б; 2, Б; 3, Б; 4, Б; 5, Б). У ребенка снизились и нормализовались лабораторные показатели активности болезни (см. табл.). Через 8 нед доза метотрексата была снижена до 25 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно. Ребенок продолжал лечиться циклоспорином дозе 4,3 мг/кг массы тела. Через 6 мес была зафиксирована ремиссия заболевания.

После достижения клинко-лабораторной ремиссии девочке была проведена плановая адено tonsилэктомия. ОРИ пациентка болеть перестала. Девочка продолжает ходить в школу. Ремиссия ювенильного ревматоидного артрита сохраняется до настоящего времени (1,5 года от начала пульс-терапии метотрексатом в сочетании с циклоспорином; рис. 6).

Таким образом, анализ представленного клинического случая демонстрирует очень тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение системного варианта ювенильного ревматоидного артрита, характеризующееся генерализованным поражением суставов, системными проявлениями, быстрой инвалидизацией, низким уровнем качества жизни, высоким индексом функциональной недостаточности и торпидностью к монотерапии метотрексатом и блокатором ФНО α.

Девочке проводилось два режима комбинированной терапии циклоспорином с метотрексатом в различных дозировках. Первый режим терапии циклоспорином с метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно обеспечил развитие ремиссии через 6 мес, которая сохранялась в течение 2-х лет. Однако, частые ОРИ, аденоидит спровоцировали обострение заболевания, несмотря на антибактериальную терапию. Циклоспорин с метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю были уже не эффективны. Продолжали рецидивировать системные проявления и суставной синдром, значительно повысились лабораторные показатели активности. Учитывая неэффективность первого режима терапии и положительные результаты исследования эффективности пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю в комбинации с циклоспорином в дозе 4,4 мг/кг массы тела было принято решение воздержаться от назначения глюкокортикоидов и проводить пульс-терапию метотрексатом с циклоспорином.

Применение второго режима комбинированной терапии в значительно более короткие сроки (на 4 нед лечения) обеспечило прекращение рецидивирования системных проявлений болезни, что является принципиальным для детей с этим вариантом ювенильного ревматоидного артрита. К 6 мес лечения циклоспорином в дозе 4,3 мг/кг

Рис. 6. Девочка через 1,5 года от начала пульс-терапии метотрексатом с циклоспорином



массы тела с метотрексатом в дозе 25 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно у ребенка была зафиксирована ремиссия заболевания, которая сохраняется уже 1,5 года.

Необходимо отметить, что оба режима комбинированной терапии позволили воздержаться от назначения глюкокортикоидов *per os* и внутрисуставного введения бетаметазона, а следовательно, избежать таких тяжелых последствий для ребенка, как гормонозависимость, низкорослость, остеопороз, отставание в половом развитии и т.д.

Результаты лечения больной Д. позволяют сделать вывод о том, что комбинированная терапия циклоспорином в дозе 4,3 мг/кг массы тела с метотрексатом в дозах 15 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно и 50 мг/м² поверхности тела в неделю внутривенно в течение 8 нед с дальнейшим снижением дозы до 25 мг/м² поверхности тела в нед внутримышечно индуцирует развитие ремиссии болезни в сроки от 2 до 6 мес, обеспечивает восстановление функции суставов и может быть альтернативой глюкокортикоидной терапии у больных тяжелым вариантом ювенильного ревматоидного артрита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Szer I.S., Kimura Y., Malleson P.N. et al. Arthritis in children and Adolescents. Juvenile Idiopathic Arthritis. — Oxford: University Press, 2006. — 456 p.
2. Cassidy J., Petty R. eds. Textbook of paediatric rheumatology, 5th Ed. — Elsevier Saunders, 2005.
3. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 13–18.
4. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ревматоидный артрит. Этиология, патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. — М.: Веди, 2007. — 359 с.
5. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия «Аутоиммунные болезни». № 5. — М., 2002. — 127 с.
6. Reiff A., Shaham B., Wood B.P. et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 1995. — V. 13, № 1. — P. 113–118.
7. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // JAMA. — 2005. — V. 294, № 13. — P. 1671–1684.
8. Tambic-Bukovac L., Malcic I., Prohic A. Personal experience with methotrexate in the treatment of idiopathic juvenile arthritis // Rheumatism. — 2002. — V. 49, № 1. — P. 20–24.
9. Ravelli A., Viola S., Migliavacca D. et al. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis // J. Pediatr. — 1999. — V. 135, № 3. — P. 316–320.
10. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // Arthr. Rheum. — 2000. — V. 43, № 8. — P. 1849–1857.
11. Chikanza I.C. Juvenile rheumatoid arthritis: therapeutic perspectives // Paediatr. Drugs. — 2002. — V. 4, № 5. — P. 335–348.
12. Ferraccioli G.F., Gremese E., Tomietto P. et al. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years // Rheumatol. — 2002. — № 41. — P. 892–898.
13. Tugwell P., Pincus T., Yocum D. et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis // N. Eng. J. Rheumatol. — 1995. — V. 333, № 3. — P. 137–142.
14. Garrood T., Scott D.L. Combination therapy with disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis // Bio. Drugs. — 2001. — V. 15, № 8. — P. 543–561.
15. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 42–54.
16. Guthrie B., Rouster-Stevens K.A., Reynolds S.L. Review of medications used in juvenile rheumatoid arthritis // Pediatr. Emerg. Care. — 2007. — V. 23, № 1. — P. 38–46.
17. Wallace C.A. Current management of juvenile idiopathic arthritis // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. — 2006. — V. 20, № 2. — P. 279–300.
18. Papadopoulos N.G., Alamanos Y., Papadopoulos I.A. et al. Disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: a longterm observational study // J. Rheumatol. — 2002. — V. 29, № 2. — P. 261–266.
19. Aletaha D., Smolen J.S. The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1,300 consecutive DMARD courses // Rheumatology (Oxford). — 2002. — V. 41, № 12. — P. 1367–1374.
20. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Сандиммун-Неорал — новое качество жизни для больных с тяжелым системным ювенильным ревматоидным артритом // Терапевтический архив. — 1999. — Т. 71, № 5. — С. 26–29.
21. Gerloni V., Cimaz R., Gattinara M. et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study // Rheumatol (Oxford). — 2001. — V. 40, № 8. — P. 907–913.
22. Drosos A.A., Voulgari P.V., Katsaraki A. et al. Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective study // Rheumatol. Int. — 2000. — V. 19, № 3. — P. 113–118.
23. Sarzi-Puttini P., D'Ingianna E., Fumagalli M. et al. An open, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis // Rheumatol. Int. — 2005. — V. 25, № 1. — P. 15–22.
24. Darmawan J., Rasker J.J., Nuralim H. Ten-year radiographic outcome in patients with rheumatoid factor positive rheumatoid arthritis treated with aggressive immunosuppressive combination therapy // J. Rheumatol. Suppl. — 2004. — № 69. — P. 66–69.
25. Marchesoni A., Battafarano N., Arreghini M. et al. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone // Rheumatol (Oxford). — 2003. — V. 42, № 12. — P. 1545–1549.
26. Gerards A.H., Landewe R.B.M., Prins A.P.A. et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — № 62. — P. 291–296.
27. Fox R.I., Morgan S.L., Smith H.T. et al. Combined oral cyclosporin and methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis elevates methotrexate levels and reduces 7-hydroxy-methotrexate levels when compared with methotrexate alone // Rheumatol. — 2003. — № 42. — P. 989–994.
28. Giacomelli R., Cipriani P., Matucci Cerinic M. et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis soon inhibits TNF-alpha production without decreasing TNF-alpha mRNA levels. An in vivo and in vitro study // Clin. Exp. Rheumatol. — 2002. — V. 20, № 3. — P. 365–372.
29. Giacomelli R., Cipriani P., Matucci Cerinic M. et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis soon inhibits TNF-alpha production without decreasing TNF-alpha mRNA levels. An in vivo and in vitro study // Clin. Exp. Rheumatol. — 2002. — V. 20, № 3. — P. 365–372.
30. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Валиева С.И. Опыт пятнадцатилетнего применения циклоспорина в детской ревматологии // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 6. — С. 104–117.