

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллина Н.Г., Сухорукова О.В., Алайцева С.В. Особенности периферической микроциркуляции у здоровых и больных с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – Т. 8. №2(30). – С.46-52.
2. Волкова Л.И., Штейнгардт Ю.Н. Основы клинической гериатрии. – Томск, 2006. – 191 с.
3. Воробьев П.А. Кого, как, чем и зачем мы лечим // Клиническая геронтология. – 2005. – №1. – С.4-12.
4. Дубровин Г.М., Ковалев П.В., Стороженко Н.В., Тихоненков С.Н. Диспансерный контроль за больными деформирующим гонартрозом // Вестник травматологии и ортопедии. – 2001. – № 3. – С.48-53.
5. Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю., Горяев Ю.А. Динамика заболеваемости остеоартрозом в Иркутске // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2005. – №7. – С.187-190.
6. Кульчицкая Д.Б., Миненков А.А., Григорьева В.Д., Федорова Н.Е. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке эффективности магнитолазерных воздействий у больных гонартрозом // Вопросы курортологии и физиотерапии и ЛФК. – 2002. – № 3. – С.10-12.
7. Пономаренко Г.Н., Шиман А.Г., Шоферова С.Д. Пунктурная физиотерапия заболеваний нервной системы. – СПб.: Изд-во Балтика, 2005. – 96 с.
8. Хитров Н.А. Лечение болевого синдрома при остеоартрозе // Современная ревматология. – 2009. – №2. – С.48-52.
9. Bergman A.G., Willen H.K., Lindstrand A.L., et al. Osteoarthritis of the knee: corellation of subchondral MR signal abnormalities with hispathologic and radiographic features // Skelet Radiol. – 1994. – Vol. 23. – P.445-448.
10. Felson D.T., Mc Laughlin S., Goggins J., et al. Bone marrou edema and its relation to progression of knee osteoarthritis // Ann. Int. Med. – 2003. – Vol. 139. – P.330-336.
11. Findlay D.M. Review: vascular pathology and osteoarthritis // J. Rheumatol. – 2007. – Vol. 46. – P.1763-1768.
12. Szekanecz Z., Koch A.E. Review: vascular involvement in rheumatic diseases: vascular rheumatology // Arthr. Res. Ther. – 2008. – Vol. 10. – P.224-230.
13. Zanetti M., Bruder E., Romero J., et al. Bone marrou edema pattern in osteoarthritic knee: correlation between MR imaging and histologic findings // Radiology. – 2000. – Vol. 215. – P.835-840.
14. Zhou S., Cui Z., Sniekers H., et al. Subchondral supply is a critical determinant of the oxygen concentration profile across cartilage: in vitro measurement and modeling. Abstract // Osteoarthritis cartilage. – 2003. – Vol. 11, Suppl. A. – P.20.

Информация об авторах: Тицкая Елена Васильевна – ведущий научный сотрудник, к.м.н., 634050, г. Томск, ул. Р. Люксембург, 1, ФГБУН «Томский НИИ курортологии и физиотерапии ФМБА России», тел. (3822) 906505, e-mail: prim@niikf.tomsk.ru; Мирютова Наталья Федоровна – руководитель отделения, д.м.н., профессор, e-mail: prim@niikf.tomsk.ru; Абрамович Станислав Григорьевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664079, м-н Юбилейный, 100, e-mail: stan_als@inbox.ru; prof.Abramovich@yandex.ru

© МАТЮНОВА А.Е., БРЕГЕЛЬ Л.В. – 2012
УДК: 616.72-002-036.12-053.3/.67-079-08:575.113.1

ТЕРАПИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Алла Егоровна Матюнова¹, Людмила Владимировна Брегель²

(¹Иркутская государственная областная детская клиническая больница, гл. врач – д.м.н., проф. Г.В. Гвак;
²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра педиатрии, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Брегель)

Резюме. Цель исследования – оценить первый опыт применения генно-инженерных биологических агентов у резистентных к стандартной базисной терапии детей с ювенильным идиопатическим артритом. Оценка эффективности лечения проведена по критериям ACR pedi 30,50,70 (число «активных» суставов (из 75 суставов), число суставов с ограничением функции (из 75 суставов), уровень СОЭ и/или СРБ, общая оценка активности болезни по мнению врача (ВАШ), оценка общего самочувствия (активности болезни) по мнению пациента или его родителей (ВАШ), оценка функциональной способности с помощью опросника (Childhood Health Assesment Questionnaire – CHAQ). Установлено, что через 6 месяцев лечения генно-инженерными препаратами, их эффект относительно числа «активных» суставов повышается на 70% по критериям ACR pedi ($p=0,02$), по числу суставов с ограничением функции – на 50% ($p=0,006$), по уровню СОЭ – на 50% ($p<0,001$), СРБ – более 90% ($p<0,001$), оценки ВАШ врачом и пациентом или его родителями на 70% ($p<0,001$), по состоянию функционального статуса на 70% ($p<0,001$).

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, базисная терапия, генно-инженерные биологические агенты.

THERAPY OF REFRACTORY JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

A.E. Matyunova¹, L.V. Bregel²

(¹Irkutsk State Regional Children's Hospital, ²Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

Summary. The results of the first experience using biological therapy for refractory juvenile rheumatoid arthritis were estimated. Nine non-responders to standart immunosuppressive agents were treated by new biological agents. We found that after 6 months of biological agents course the number of the “active joints” decreased accordingly by ACR pedi criteria ($p=0,02$), ESR and C-reactive protein level became significantly lower ($p<0,001$). The parental assessment of patients condition and patients self-estimation, and their functional ability assessment (CHAQ) improved too ($p<0,001$).

Key words: refractory juvenile rheumatoid arthritis, basic therapy, biological agents.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – это артрит неустановленной причины с началом до 16 лет продолжительностью 6 и более недель, при исключении других заболеваний (системная красная волчанка, ревматическая лихорадка, неоплазия, первичный иммунодефицит и др.) [1,2,3]. Несмотря на очевидные достижения фармакотерапии ЮИА при раннем использо-

вании базисных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата, около трети всех больных рефрактерны традиционным БПВП и нуждаются в интенсификации терапии [11]. Лечение одним или даже двумя стандартными иммуносупрессивными препаратами не всегда ограничивает развитие болезни, активность воспаления и прогрессирование костно-хрящевой деструкции,

быстро приводящей к инвалидизации детей [6,7,9].

В связи с высокой эффективностью генно-инженерных биологических агентов (ГИБП) при ЮИА у больных, резистентных к обычной терапии, в настоящее время расширяется опыт их применения [5,8,10]. ГИБП относятся к классу фармакологических агентов, созданных с помощью современных биотехнологий и действующих на отдельные иммунологические мишени – главным образом провоспалительные цитокины, в том числе фактор некроза опухоли (ФНО- α) [4]. Использование ГИБП в детской ревматологии имеет ряд особенностей, отличных от применения у взрослых больных. В значительной мере это относится к регламентирующим национальным актам, которые регулируют оборот лекарств и ограничения к применению у детей. В Российской Федерации и странах СНГ в настоящее время ингибиторы ФНО- α имеют ограниченное количество зарегистрированных показаний к применению в педиатрии. Это существенно лимитирует их использование и подразумевает необходимость сложной юридической процедуры подписания больным и/или родителями информированного согласия, получения одобрения локальным этическим комитетом, врачебной комиссией лечебного учреждения по организации лекарственного обеспечения и назначению лекарственных препаратов [5].

Результаты многолетнего исследования эффективности ГИБП позволили разработать алгоритм биологической терапии при ЮИА [1,2,3]. У больных с олиго- и полиартритом, а также ЮАС, целесообразно назначение ингибиторов ФНО- α у больных с артритом и увеитом в виде человеческих антител к ФНО- α – адалимумаба. Для достижения быстрого противовоспалительного эффекта у больных с полиартритом и ювенильным анкилозирующим спондилоартритом (ЮАС) при тяжелом суставном поражении, высокой лабораторной активности, выраженной функциональной недостаточности и болевом синдроме, целесообразно назначение инфликсимаба или адалимумаба. При тяжелом системном артрите ингибиторы ФНО неэффективны. В этих случаях больным с тяжелыми экстраартикулярными проявлениями и выраженным суставным синдромом предпочтительнее назначение ритуксимаба, больным с висцеральными проявлениями, выраженной анемией, тромбоцитозом и умеренно выраженным суставным синдромом – тоцилизумаба.

Цель работы – оценка эффективности применения генно-инженерных биологических агентов у резистентных к стандартной базисной терапии детей с ювенильными идиопатическими артритами.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ревматологического отделения областной детской клинической больницы. Регистр ювенильных артритов Иркутской областной детской клинической больницы включал 140 детей 0-17 лет. Среди 140 детей 18 (12,8%) не ответили на стандартную базисную терапию принятыми препаратами (метотрекат, циклоспорин) и /или их комбинацией в течение не менее года лечения. Терапия ГИБП применена у 9 из 140 больных (6,24%). Применение препаратов было начато после одобрения локальным этическим комитетом НЦЗД РАМН г. Москва, Иркутской областной детской клинической больницы и получения информированного согласия родителей и детей старше 14 лет (в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА). Первичное обследование включало физикальные, клинические, биохимические, рентгенологические методы.

Оценка эффективности лечения проведена по унифицированной методике, специально разработанной для оптимизации клинических исследований в детской ревматологии [5,6]. Методика оценки эффективности лечения при ЮИА в виде критериев ACR pedi 30,50,70

в педиатрической ревматологии заключается в оценке 6 показателей: число «активных» суставов (из 75 суставов), число суставов с ограничением функции (из 75 суставов), уровень СОЭ и/или СРБ, общая оценка активности болезни по мнению врача (ВАШ), оценка общего самочувствия (активности болезни) по мнению пациента или его родителей (ВАШ), оценка функциональной способности с помощью Опросника Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ. Данные показатели оценивались после 6 месяцев лечения ГИБП.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы «BIOSTAT», «STATISTICA» версии 6,0. Измеряемые величины представлены как среднее значение \pm среднее квадратичное отклонение. Статистическое сравнение признаков проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для всех видов анализа различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ эффективности базисной терапии ГИБП при наиболее резистентных формах ЮИА проводился в сравнении с наиболее часто используемым препаратом («золотого стандартом») метотрекатом изолированно, или его комбинации с циклоспорином. Всем детям первично назначалась базисная терапия следующими иммуносупрессивными медикаментами: метотрекатом в субмаксимальной и максимальной дозах (20-25 мг/м²/неделю или комбинацией метотрекат+сандиммун (3,5-4,5 мг/кг/сут.) в течение периода времени не менее 2 лет.

У 10 детей, которым были применены ГИБП в соответствии с классификацией, предложенной Международной Лигой по борьбе с ревматизмом в 1997 г. [2,3,6,10], были установлены следующие диагнозы:

- системный артрит – 2 пациента (мальчик 9 лет, получал тоцилизумаб 240 мг в/в 1 раз в 4 недели и девочка 5 лет, получает тоцилизумаб 80 мг в/в 1 раз в 4 недели);
- юношеский пауциартикулярный артрит с поражением глаз – 1 (мальчик 13 лет), получал инфликсимаб 200 мг в/в 1 раз в 8 недель;
- юношеский артрит с энтезитами – 1 (мальчик 12 лет), получал адалимумаб в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели п/к;
- юношеский серопозитивный полиартрит – 2 (девочки, 11 и 14 лет), получали абатацепт 10 мг/кг в/в 1 раз в 4 недели;
- юношеский серонегативный полиартрит – 4 (2 девочки и 2 мальчика, возраст от 8 до 14 лет), получали этанерцепт 2 раза неделю по 0,4 мг/кг массы тела п/к.

Применение ГИБП у этих детей было инициировано по жизненным показаниям в ревматологическом отделении Научного Центра здоровья детей РАМН после одобрения локальным этическим комитетом и получения информированного согласия родителей. В областной детской больнице г.Иркутска лечение детей ГИБП продолжено. Все детям проведена реакция Манту и/или Диаскин-тест, рентгенограмма грудной клетки, консультация фтизиатра.

Оценка показателей активности заболевания по критериям ACR pedi 30,50,70 проводилась следующим образом. В начале включения больных в исследование число активных суставов составляло у одного больного от 4 до 35 из 75 возможных, а число суставов с ограничениями (контрактурами) у одного больного – от 2 до 17. Оценка данных показателей в течение 6 месяцев лечения с помощью критерия Манна-Уитни показало значимое уменьшение числа активных суставов (табл. 1) ($Z=2,25$, $T=59,5$; $p=0,024$), а также числа ограниченных суставов ($Z=2,73$, $T=54,5$; $p=0,006$). Эффективность лечения по оценке критериев ACR pedi составила соответственно 76,9% для показателя числа активных суставов и 65,3% – для числа ограниченных суставов (табл. 1).

Уровень СОЭ у всех больных перед назначением

Влияние терапии ГИБП на показатели активности ЮИА

Показатель	До лечения ГИБП (n=9)	На фоне лечения ГИБП (n=9)	Критерии ACR pedi	p*
число активных суставов	14,7±4,3	3,4±0,7	>70%	0,024
число ограниченных суставов	5,76±1,7	2±0,8	>50%	0,006
СОЭ, мм/ч	45,7±12,2	16,2±6,3	>50%	<0,001
СРБ, Мг/л	52,4±29,9	2,8±1,6	>90%	<0,001
ВАШ, мм врача	75±10	20,7±12,1	>70%	<0,001
ВАШ, мм больного	68,9±10,6	16,7±10,3	>70%	<0,001
НАQ, балл	2,3±0,66	0,4±0,3	>70%	<0,001

Примечание: *критерий Манна-Уитни.

ГИБП был от 30 до 68 мм/ч (табл. 1). Показатель СРБ составлял от 96 до 24 МЕ/мл. На фоне терапии ГИБП значение СОЭ и СРБ значительно снизились ($Z=3,41$, $T=46,0$; $p<0,001$), ($Z=3,52$, $T=45,0$; $p<0,001$) соответственно. Эффективность лечения по оценке критериев ACR pedi составила соответственно 64,6% для показателя СОЭ и 94,7% для СРБ.

Оценка ВАШ врачом до начала терапии генно-инженерными препаратами составляла от 70 до 95 мм, оценка болевого синдрома родителями составила от 50 до 85 мм. На фоне лечения ГИБП отмечено улучшение показателей на 72,4% по оценке врачом, и 75,7% по оценке родителями. Сравнение данных показателей с помощью критерия Манна-Уитни (табл. 1) показало

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И. Ревматические заболевания у детей в Российской Федерации: масштаб проблемы // Актуальные вопросы детской кардиоревматологии на VIII конгрессе педиатров России. – М., 2003. – С.2-11.

2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: Рук-во для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под ред. А.А.Баранова. – М.: ВЕДИ, 2007. – 308 с.

3. Кузьмина Н.Н. Ювенильные хронические артриты (терминологические и классификационные аспекты) // Актуальные вопросы детской кардиоревматологии на VIII конгрессе педиатров России. – М., 2003. – С.22-24.

4. Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли- α при ревматоидном артрите // Рус. мед. журн. – 2008. – №24. – С.1602-1610.

5. Никишина И.П. Этанерцепт в лечении ювенильного артрита: от опыта клинических исследований до клинической

Таблица 1 значимые различия по их влиянию на снижение болевого синдрома как при оценивании врачом, так и пациентом или его родителями ($Z=3,54$, $T=45,0$; $p<0,001$) и ($Z=3,51$, $T=45,0$; $p<0,001$).

Нарушение функционального статуса – СНАQ у детей с ЮИА перед началом терапии ГИБП оценивалось от 1,25 до 3,75 баллов. Отмечено уменьшение функциональных нарушений после начала терапии ГИБП на 82,6% ($Z=3,524$, $T=45,0$; $p<0,001$).

Серьезных побочных эффектов

ГИБП не отмечено.

Таким образом, при ювенильных идиопатических артритах стандартная терапия иммуносупрессивными препаратами (метотрексат, циклоспорин) у 12,8% больных не привела к выходу в ремиссию, у них прогрессировало аутоиммунное деструктивное поражение и функциональная недостаточность суставов. Использование генно-инженерных биологических препаратов (тоцилизумаб, инфликсимаб, адалимумаб, абатацепт) существенно улучшило результаты лечения с выходом в стойкую ремиссию всех наблюдавшихся неответчиков на стандартную базисную терапию ювенильного идиопатического артрита.

практики // Рус. мед. журн. – 2010. – №27. – С.1686-1692.

6. Cassidy J.T. Juvenile rheumatoid arthritis // Textbook of Pediatric Rheumatology. – Philadelphia: WB Saunders, 2001. – P.218-321.

7. Lahdenne P. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2003. – Vol. 62. – P.245-247.

8. Lovell D. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P.763-769.

9. Ramanan A.V. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis // Archives of Disease in Childhood. – 2003. – Vol. 88. – P.197-200.

10. Schmeltinga H. A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study // Ann. Rheum. Dis. – 2001. – Vol. 60. – P.410-412.

11. Wilkinson N. Biologic therapies for juvenile arthritis // Arch. Dis. Child. – 2003. – Vol. 88. – P.186-191.

Информация об авторах: 664049, г. Иркутск, м-он Юбилейный, 100, ГБОУ ДПО ИГМАПО, кафедра педиатрии, Матунова Алла Егоровна – ревматолог, e-mail: MatunovaAE@yandex.ru; Брегель Людмила Владимировна – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, e-mail: bregel@mais.baikal.ru.

© ЛАЦ А.А., ЖДАНОВА С.Н., ОГАРКОВ О.Б., САВИЛОВ Е.Д. – 2012
УДК 579.873.21:579.253.2

ДЕЛЕЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПО RD181, RD150, RD142 ШТАММОВ ГЕНОТИПА ПЕКИН MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Анна Александровна Лац¹, Светлана Николаевна Жданова¹, Олег Борисович Огарков^{1,2}, Евгений Дмитриевич Савилов^{1,3}

(¹Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, директор – чл.-корр. РАМН, д.м.н. Л.И. Колесникова, лаборатория эпидемиологической и социально значимых инфекций, зав. – к.б.н. О.Б. Огарков; ²Иркутский областной противотуберкулезный диспансер, гл. врач – к.м.н. М.Е. Кошечев; ³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра эпидемиологии и микробиологии, зав. – д.м.н., проф. Е.Д. Савилов)

Резюме. Проведено субтипирование штаммов *M. tuberculosis* семейства Beijing (Пекин) с известной лекарственной устойчивостью по регионам различий RD181, RD150, RD142, полученных от больных туберкулезом в Иркутской области за 2009-2011 гг. Проведен поиск ассоциации между различными подсемействами штаммов Восточно-Азиатского семейства и их лекарственной устойчивостью.

Ключевые слова: *M. tuberculosis*, генотип Beijing, лекарственная устойчивость, RD181, RD150, RD142.