

А.О. Лисицин, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Р.В. Денисова, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева, Г.В. Кузнецова, А.В. Аникин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Влияние иммуносупрессивной и генно-инженерной терапии ингибитором ФНО α — инфликсимабом на минеральную плотность костной ткани у больных ювенильным артритом

Контактная информация:

Лисицин Александр Олегович, научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

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

Статья поступила: 27.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

В статье представлены результаты исследования минеральной плотности костной ткани у больных ювенильным артритом в условиях лечения иммунодепрессантами и блокатором фактора некроза опухоли (ФНО) α — инфликсимабом. Показано, что назначение иммунодепрессантов позднее, чем через 1 год после дебюта болезни является прогностически неблагоприятным фактором развития остеопороза при всех вариантах ювенильного артрита. Терапия инфликсимабом в сочетании с метотрексатом обеспечила нормализацию показателя Z-score у больных «ранним» артритом и остеопенией ($p < 0,01$), а также его повышение у пациентов с «поздним» артритом и остеопорозом ($p < 0,001$). Лечение метотрексатом с циклоспорином способствовало стабилизации костной массы, а терапия метотрексатом с циклоспорином и преднизолоном вызывала ее снижение ($p < 0,01$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что раннее применение ингибитора ФНО α инфликсимаба позволит предотвратить развитие серьезного осложнения ювенильного артрита — системного остеопороза.

Ключевые слова: ювенильный артрит, минеральная плотность кости, остеопороз, иммунодепрессанты, инфликсимаб.

Одной из наиболее частых ревматических болезней у детей является ювенильный артрит. Течение этого заболевания характеризуется деструктивным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей [1, 2]. В спектре проявлений ювенильного

артрита, а также осложнений глюкокортикоидной терапии важное место принадлежит остеопорозу. Развитие системного остеопороза сопровождается повышением риска возникновения переломов позвонков и костей периферического скелета, лечение которых является

A.O. Lisitsyn, Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, R.V. Denisova, A.M. Chomakhidze, K.B. Isayeva, G.V. Kuznetsova, A.V. Anikin

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

Influence of immunosuppressive and genetically engineered therapy with TNF α inhibitor infliximab on mineral density of bone tissue in patients with juvenile arthritis

The article presents results of a study of mineral density of bone tissue in patients with juvenile arthritis treated with immunosuppressive agents and blocker of tumor necrotizing factor (TNF) α infliximab. Administration of immunosuppressants is unfavorable factor of osteoporosis development in all types of juvenile arthritis. Therapy with infliximab combined with methotrexate provided normalization of Z-score in patients with «early» arthritis and osteopenia ($p < 0.01$), and its increase in patients with «late» arthritis and osteoporosis ($p < 0.001$). Treatment with methotrexate, cyclosporine and prednisolone induced its decrease ($p < 0.01$). Obtained data proved the fact that early administration of genetically engineered biological agent allows prevention of serious complication of juvenile arthritis — systemic osteoporosis.

Key words: juvenile arthritis, mineral density of bone, osteoporosis, immunosuppressants, infliximab.

серьезной медико-социальной проблемой, требующей значительных материальных затрат [3].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что у детей с ювенильным артритом снижение минеральной плотности кости (МПК) развивается во всех участках скелета, и именно у этих пациентов чаще, чем у здоровых сверстников, отмечаются переломы костей [4]. Кроме того, дебют ювенильного ревматоидного артрита в детском возрасте повышает риск компрессионных переломов позвонков у этих больных в последующем [5].

При ювенильном артрите развивается околосуставной и системный остеопороз [1]. Околосуставной остеопороз является наиболее ранним рентгенологическим проявлением (диагностическим критерием) болезни и связан с синтезом провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке сустава. Системный остеопороз развивается во всех участках скелета и приводит к увеличению частоты переломов костей.

До недавнего времени ведущая роль в развитии остеопороза при ревматических заболеваниях у взрослых и детей отводилась терапии глюкокортикоидами [6, 7]. Однако в последние годы стало очевидным, что при ревматических заболеваниях прогрессирование деструктивных изменений в суставах и развитие костной резорбции (системной или локальной) находится в тесной патогенетической взаимосвязи [8, 9]. В основе этих процессов лежит гиперпродукция провоспалительных цитокинов, простагландинов, протеолитических ферментов, являющихся активаторами костной резорбции, а также недостаточность продукции противовоспалительных цитокинов — ингибиторов резорбции костной ткани [10, 11]. Дисбаланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов приводит к угнетению функции остеобластов, активации остеокластов, нарушению баланса кальция в организме, повышению синтеза паратиреоидного гормона и снижению синтеза остеокальцина. Следствием этого являются снижение костеобразования, повышение костной резорбции и как результат — развитие остеопороза [11].

По данным ряда авторов, существуют корреляционные связи между скоростью потери костной массы и показателями активности ревматоидного артрита взрослых, а снижение МПК у взрослых больных ревматоидным артритом может считаться одним из индикаторов системного процесса, отражающего активность воспаления [12]. В этой связи заслуживает внимания исследование, посвященное взаимосвязи между МПК и лабораторными показателями активности ревматоидного артрита взрослых. У 60 пациенток, не лечившихся глюкокортикоидами, снижение МПК было связано с индексом тяжести заболевания, включавшим такие показатели, как длительное сохранение увеличенной СОЭ, высокий сывороточный уровень ревматоидного фактора (1/640 и более), прогрессирование функциональной недостаточности и деструктивных изменений в суставах [12].

Одной из центральных фигур в развитии событий при ревматоидном и ювенильном ревматоидном артрите является фактор некроза опухоли (ФНО) α — цитокин, который, с одной стороны, играет важную роль в регуляции дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток, а с другой — выступает в роли медиатора воспаления при многих заболеваниях человека [13, 14]. ФНО α способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной массы [15]. Показано, что при артритах «провоспалительное» действие ФНО α

связано с активацией NF- κ B — фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, что приводит к пролиферации синовиальной ткани, перемещению лейкоцитов в зону воспаления, синтезу других провоспалительных цитокинов и усилению RANKL-зависимого остеокластогенеза. ФНО α индуцирует экспрессию молекул адгезии (ICAM) и Е-селектина, которые способствуют дальнейшей инфильтрации синовиальной мембраны клетками иммунной системы. Кроме того, ФНО α индуцирует продукцию металлопротеиназы — фермента, который принимает участие в разрушении хряща и костной матрицы [16, 17]. ФНО α играет важную роль не только в инициации воспалительного процесса, но и регуляции функциональной активности остеобластов и остеокластов. Один из прорезорбтивных механизмов действия этого цитокина может быть связан с его способностью усиливать экспрессию сосудистой молекулы адгезии-1 (VCAM-1) на остеобластах. Это приводит к усилению аккумуляции предшественников остеокластов в зоне формирования костной ткани. Установлено, что остеобласты экспрессируют VCAM-1, а активированные Т клетки прикрепляются к остеобластам посредством интегриновых рецепторов (VLA-4). Оказалось также, что VCAM-1 принимает участие в процессе взаимодействия стромальных клеток и предшественников остеокластов на ранних этапах остеокластогенеза [18].

Влияние анти-ФНО терапии на состояние костной ткани у взрослых пациентов с ревматоидным артритом было изучено в нескольких исследованиях. Так, в 2008 г. были представлены результаты исследования, направленного на изучение влияния инфликсимаба на МПК (оценивалось по изменению уровня маркеров костного метаболизма) у 48 пациенток с «поздним» ревматоидным артритом. Средний возраст больных на момент включения в исследование составил 54 года, средняя продолжительность заболевания — 11,5 лет. Лечение инфликсимабом в течение 1 года сопровождалось статистически значимым снижением сывороточного уровня маркера костной резорбции — С-концевого телопептида, а также предупреждением потери костной массы в сравнении с ее исходными значениями по данным рентгеновской денситометрии [19]. Позднее были опубликованы результаты положительного влияния инфликсимаба на уровень МПК поясничного отдела позвоночника у 20 пациенток с ранним ревматоидным артритом [20] и анкилозирующим спондилитом [21]. Исследований, посвященных влиянию базисной противоревматической, а также биологической терапии на МПК у больных ювенильным артритом, в доступной литературе мы не встретили.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния срока назначения иммунодепрессантов, а также различных режимов базисной противоревматической и генно-инженерной биологической терапии на МПК у больных ювенильным артритом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН в период с июня 2008 г. по ноябрь 2009 г. На первом этапе проводилось определение МПК у 209 детей с различными вариантами ювенильного артрита, с последующим изучением зависимости МПК от срока назначения иммуносупрессивной терапии. Диагноз устанавливался на основании критериев Американской коллегии ревматологов (АКР) [2]. На втором этапе исследо-

вания проводился сравнительный анализ влияния базисной противоревматической терапии и терапии генно-инженерным препаратом ингибитором ФНО α — инфликсимабом на МПК у 42 больных «поздним» ювенильным артритом (средняя длительность болезни > 2 лет). На третьем этапе оценивалось влияние инфликсимаба на МПК у 14 больных «поздним» и 12 больных «ранним» (продолжительностью < 2 лет) ювенильным артритом.

Состояние МПК поясничного отдела позвоночника (на уровне L₂–L₄) оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Для характеристики МПК вычислялся показатель Z-score. Нормальной считалась МПК по Z-критерию в пределах одного стандартного отклонения (SD) от средневозрастного значения показателя у детей того же пола. При величине Z-score в диапазоне от -1,0 до -2,5 состояние костной ткани определялось как остеопения, менее -2,5 SD — как остеопороз.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). Описание количественных признаков выполнено с помощью медианы (25; 75-го перцентиля). Для сравнения значений количественных признаков в независимых группах использовался метод Манна–Уитни, для парных сравнений — критерий Вилкоксона. Для выявления зависимости между изучаемыми признаками применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ
Зависимость МПК от сроков назначения иммунодепрессантов

На первом этапе было обследовано 48 (23%) детей — с пауциартикулярным артритом, 55 (26%) — с юношеским полиартритом, 68 (33%) — с юношеским артритом с системным началом и 38 (18%) больных — с анкилозирующим спондилоартритом. Среди пациентов преобладали девочки (табл. 1). Средний возраст больных на момент обследования составил 12 лет (диапазон от 5 до 18 лет). У большинства обследованных детей был «поздний» юношеский артрит; более чем у половины (53%) отмечалась высокая активность ревматоидного процесса (II–III степень активности). Все больные лечились иммунодепрессантами, медиана длительности терапии которыми составила 1,5 года от начала болезни. Характеристика противоревматической терапии представлена в таблице 2.

Пациентам, включенным в исследование на первом его этапе, иммуносупрессивная терапия назначалась в разные сроки болезни. Анализ сроков назначения иммунодепрессантов показал, что у детей с нормальными значениями МПК иммуносупрессивная терапия была начата через 0,9 (0,7; 1,1) года от начала заболевания. У больных со сниженной МПК иммунодепрессанты назначались позже: у детей с остеопенией — через 1,6 (1,3; 1,8) года (по сравнению с показателем в группе детей с нормальными значениями Z-score $p < 0,05$); с остеопорозом — через 2,2 (2,0; 2,3) года от начала заболевания ($p < 0,01$). Таким образом, чем позднее были назначены иммунодепрессанты, тем более выражен был остеопороз у больных с ювенильным артритом. Об этом свидетельствуют обратная корреляция между величиной МПК и сроком назначения иммунодепрессантов ($r = -0,705$; $p < 0,001$) (рис. 1).

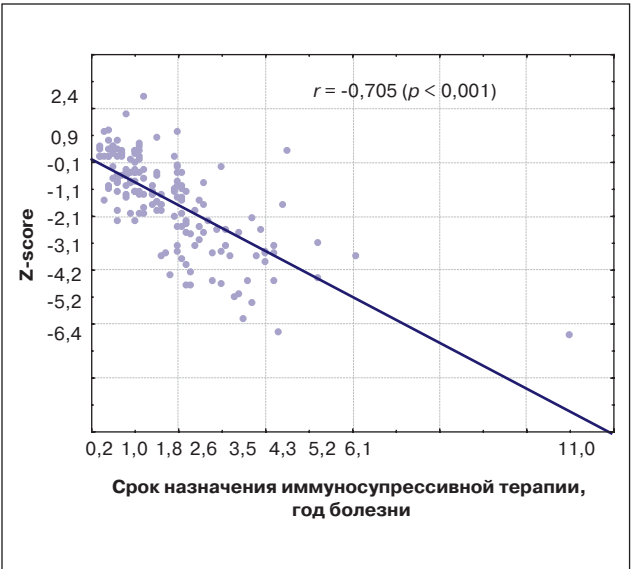
Таблица 1. Характеристика больных ювенильным артритом, включенных в исследование на первом этапе ($n = 209$)

Показатели	Значение
Мальчики/девочки, абс. (%)	85 (41)/124 (59)
Возраст на момент обследования, годы	11,8 (10,3; 13,5)
Длительность заболевания, годы	2,9 (2,6; 3,6)
Степень активности болезни, абс. (%)	
0	39 (19)
I	60 (29)
II	81 (39)
III	29 (13)
Срок назначения иммуносупрессивной терапии, годы	1,5 (1,3; 1,8)

Таблица 2. Характеристика противоревматической терапии больных ювенильным артритом, включенных в исследование на первом этапе ($n = 209$)

Препараты	Число пациентов	Доза
Преднизолон	87	5,5 (4,5; 5,5) мг/сут
Метотрексат	175	18,3 (16,7; 22,4) мг/м ² /нед
Циклоспорин	66	4,2 (3,9; 4,5) мг/кг/сут
Сульфасалазин	26	33 (31; 35) мг/кг/сут
Лефлуномид	4	20 мг/сут
Ритуксимаб	27	375 мг/м ² на введение
Инflixсимаб	57	5,2 (4,8; 5,5) мг/кг на введение

Рис. 1. Зависимость МПК у больных ювенильным артритом от срока назначения иммуносупрессивной терапии ($n = 209$)



Влияние различных режимов противоревматической терапии на МПК у больных ювенильным артритом

На втором этапе исследования сравнительный анализ влияния базисной противоревматической терапии и назначения инфликсимаба на МПК был проведен в 3 группах. Больные 1-й группы лечились метотрексатом, циклоспорином и преднизолоном, 2-й группы — метотрексатом и циклоспорином, 3-й группы — метотрексатом и ингибитором ФНО α — инфликсимабом. Длительность лечения больных иммунодепрессантами и инфликсимабом составила 18 мес. Группы детей были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности заболевания и длительности иммуносупрессивной терапии (табл. 3). Медиана длительности болезни у больных, включенных в исследование на втором этапе, составила 4 года. До назначения иммуносупрессивной и биологической терапии в течение 2 лет 3 мес (медиана) все дети получали комбинированный препарат кальция карбоната и колекальциферола (витамина D). Несмотря на прием комбинированного препарата, по данным денситометрии, у всех детей с «поздним» артритом был выявлен остеопороз.

Анализ результатов проведенной терапии показал, что у больных, лечившихся метотрексатом, циклоспорином и преднизолоном (1-я группа), была отмечена отрицатель-

ная динамика показателя МПК. В течение года терапии индекс Z-score оставался стабильным, а через 18 мес наблюдалось его статистически значимое снижение по сравнению с исходным показателем, что свидетельствует о прогрессировании остеопороза у больных, лечившихся этими препаратами (табл. 4). В группе детей, получавших метотрексат и циклоспорин (2-я группа), процесс потери костной массы стабилизировался, и статистически значимого изменения показателя МПК в течение 18 мес лечения не отмечалось (табл. 5). У пациентов, лечившихся метотрексатом и инфликсимабом (3-я группа), было выявлено увеличение МПК уже через 6 мес наблюдения. В дальнейшем положительная тенденция сохранялась. Через 12 мес лечения медиана значения индекса Z-score в группе соответствовала нетяжелому остеопорозу, а через 18 мес — остеопении (см. табл. 5, рис. 2).

Влияние терапии инфликсимабом на показатели МПК у больных «ранним» и «поздним» ювенильным артритом

Клинико-anamnestическая характеристика больных, включенных в исследование на третьем этапе, представлена в таблице 5. До начала лечения ингибитором ФНО α в течение 1,5 лет пациенты получали комбинированный

Таблица 3. Характеристика больных ювенильным артритом, включенных в исследование на втором этапе

Показатели	Больные ювенильным артритом		
	Группа 1 Терапия: метотрексат, циклоспорин, преднизолон	Группа 2 Терапия: метотрексат, циклоспорин	Группа 3 Терапия: метотрексат, инфликсимаб
Число пациентов, абс.	13	15	14
Мальчики/девочки, абс.	5/8	6/9	4/10
Возраст на момент обследования, годы	14 (13; 14,5)	13,5 (13; 15)	14,5 (14; 16)
Длительность заболевания, годы	4,3 (3,5; 4,8)	4,7 (4,4; 5,2)	4,6 (4,0; 5,2)
Длительность иммуносупрессивной терапии, годы	1,6 (1,4; 2,2)	1,8 (1,6; 2,0)	1,5 (1,3; 1,8)
Длительность лечения препаратом кальция и витамина D, годы	2,5 (2,2; 2,8)	2,1 (1,8; 2,4)	2,4 (2,0; 2,5)

Таблица 4. МПК у больных ювенильным артритом, получавших различные режимы иммуносупрессивной и анти-ФНО терапии

Значение индекса Z-score	Больные ювенильным артритом		
	Группа 1 Терапия: метотрексат, циклоспорин, преднизолон (n = 13)	Группа 2 Терапия: метотрексат, циклоспорин (n = 15)	Группа 3 Терапия: метотрексат, инфликсимаб (n = 14)
Исходно	-3,3 (-3,6; -3,1)	-2,8 (-3,0; -2,7)	-3,0 (-3,1; -2,9)
Через 6 мес	-3,4 (-3,5; -3,2)	-2,8 (-3,0; -2,7)	-2,8 (-3,1; 2,8)*
Через 12 мес	-3,3 (-4,0; -3,2)	-2,6 (-2,7; -2,5)	-2,7 (-2,9; -2,7)*
Через 18 мес	-3,8 (-4,2; -3,3)*	-2,6 (-2,6; -2,8)	-2,5 (-2,7; -2,4)**

Примечание.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — по сравнению с исходным значением в группе.



Ремикейд®
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб). Селективный иммунодепрессант. Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-251209. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышинных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНОα), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. Показания к применению. Ревматоидный артрит, болезнь Крона у взрослых, болезнь Крона у детей и подростков, язвенный колит, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, псориаз. Противопоказания. Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзогенные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. Способ применения и дозы. Лечение ревматоидного артрита: первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение язвенного колита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения. Лечение анкилозирующего спондилоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориатического артрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроением стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. До начала лечения Ремикейдом больного следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориатического артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроением стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызывать развитие острых аллергических реакций (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Время развития этих реакций различно. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больного следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1-2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее для немедленного применения в случае необходимости. Побочные явления: частые (<1:10 - >1:100): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи; вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сыпороточной болезни, головная боль, головокружение; приливы, инфекции дыхательных путей, синусит, одышка; боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия; повышение печеночных трансаминаз. Нечастые (>1:1000 - <1:100): абсцесс, целлюлит, грибковая инфекция, сепсис, бактериальная инфекция, туберкулез, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфопения, лимфоцитоз, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.ч. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндофтальмит, кератоконъюнктивит, периорбитальный отек, эхиноз/гематома, гипертония, гипотензия, обморок, пеллеи, тромбофлебит, брадикардия, сердцебиение, спазм сосудов, цианоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия, нарастающая сердечная недостаточность, носовое кровотечение, бронхоспазм, плеврит, отек легких, запор, желудочно-пищеводный рефлюкс, хейлит, дивертикулит, нарушение функции печени, холецистит, грибковый дерматит/онихомикоз, экзема, себорей, буллезная сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алоpecia, миалгия, артралгия, боль в спине, инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, вагинит, отек, боль, озноб, замедленное заживление ран, реакции в месте инъекции, анафилактические реакции. Редкие (>1:10000 - <1:1000): менингит, тахикардия, выпот, плевральный стеноз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование гранулематозных очагов, оппортунистические инфекции (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), энцефалопатический шок, сыпороточная болезнь, васкулит, панцистит, демиелинизирующее заболевание (рассеянный склероз, репругулярный неври), синдром Гийена-Барре, нервозность, чувство онемения или покалывания, эпилептические припадки, интерстициальный пневмонит/фиброз, панкреатит, васкулит (преимущественно кожный), гепатит. Хранение и транспортировка. В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8°C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности! Условия отпуска из аптек – по рецепту. Производитель: Сентокор Б.В., Эйшвейггейт 101, 2333 CV, Лейден, Нидерланды. Примечание: По вопросам качества и побочного действия обращаться в ФГУН «ГНХ им. П.А. Тарасевича Роспотребнадзора» по адресу: Москва 119002, пер. Сивцев-Вражек, д. 41, тел. (495) 241-39-22, факс (495) 241-92-38, или к представителю Производителя в России: ООО «Шеринг-Плау», часть MSD по адресу: Москва, 119049, ул. Шаболовка, 10 стр. 2, тел. (495) 916-71-00, факс (495) 916-70-94. Вниманию! Полную информацию о препарате Ремикейд® смотрите в инструкции по применению, вложенной в упаковку.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 916-71-00
Факс: (495) 916-70-94

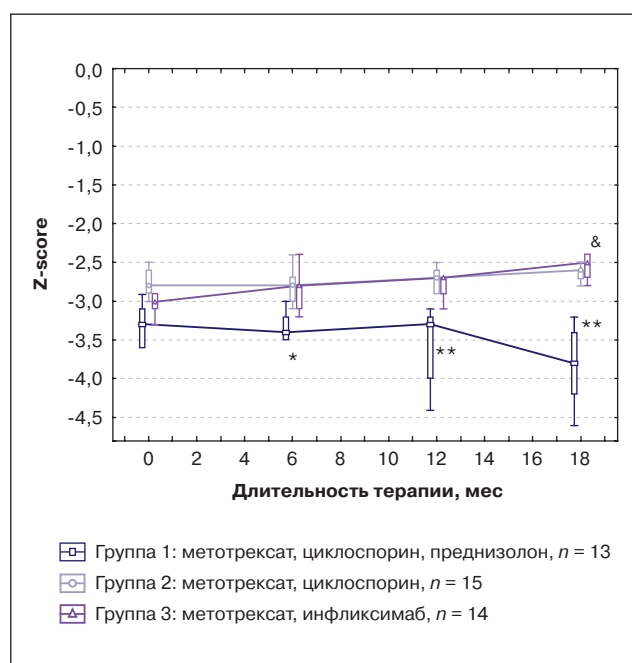
SP-PR-REM-48-07-10



Таблица 5. Характеристика больных ювенильным артритом, лечившихся инфликсимабом

Показатель	Больные ювенильным артритом	
	«Поздний» артрит, n = 14	«Ранний» артрит, n = 12
Мальчики/девочки, абс.	4/10	5/7
Возраст на момент обследования, годы	14,5 (14; 16)	12,5 (11; 14)
Длительность заболевания, годы	4,6 (4,0; 5,2)	1,4 (1,2; 2,0)
Длительность лечения препаратом кальция и витамина D, годы	2,4 (2,0; 2,5)	1,1 (0,8; 1,5)

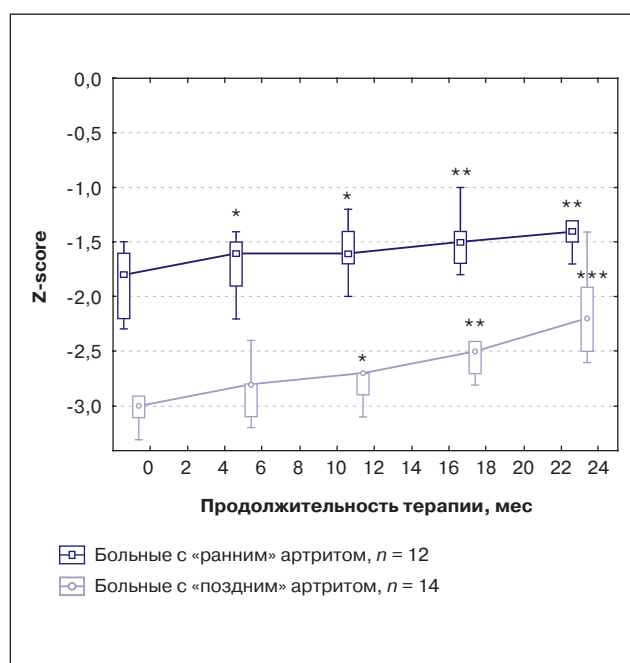
Рис. 2. Динамика МПК у больных ювенильным артритом, получавших различные режимы иммуносупрессивной и биологической терапии



Примечание.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — по сравнению с показателями в группе 2 и 3; & $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе 2.

Рис. 3. Динамика МПК у больных «ранним» и «поздним» ювенильным артритом, лечившихся инфликсимабом



Примечание.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением.

препарат кальция карбоната и колекальциферола (витамина D). Длительность лечения инфликсимабом составила 24 мес.

До назначения инфликсимаба медиана значения индекса Z-score у пациентов с «поздним» артритом составила -3,0 SD (-3,1; -2,9); у больных с «ранним» артритом -1,8 SD (-2,2; -1,6) (рис. 3). На фоне лечения инфликсимабом МПК увеличилась у больных в обеих группах. У пациентов с «поздним» артритом через 6 мес анти-ФНО терапии значение индекса Z-score составило -2,8 SD (-3,1; -2,8), через 12 мес — -2,7 SD (-2,9; -2,7), через 18 мес — -2,5 SD (-2,7; -2,4). Через 2 года лечения у 80% больных этой группы была зафиксирована остеопения, медиана значения индекса Z-score составила -2,2 SD (-2,5; -1,9) ($p < 0,001$ в сравнении с исходным значением). Примечательно, что у одного пациента с «поздним»

артритом и остеопорозом через 2 года лечения инфликсимабом МПК достигла нормальных значений (индекс Z-score был равен -1,4 SD).

У пациентов с «ранним» артритом через 6 мес анти-ФНО терапии значение индекса Z-score составило -1,6 SD (-1,9; -1,5), через 12 мес — -1,6 SD (-1,7; -1,4) ($p < 0,05$), через 18 мес — -1,5 SD (-1,7; -1,4) ($p < 0,01$). Через 2 года лечения показатели МПК у 42% больных этой группы достигли уровня нормальных значений — -1,4 SD (-1,6; -1,5) ($p < 0,01$; см. рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволили показать, что сроки назначения и характер противоревматической терапии оказывают влияние на МПК. Назначение иммунодепрессантов позднее, чем через 1 год после

дебюта болезни является прогностически неблагоприятным фактором развития остеопороза при всех вариантах ювенильного артрита. В связи с этим важной мерой профилактики снижения МПК у данного контингента больных является назначение иммуносупрессивной терапии не позднее, чем через год после дебюта заболевания. Терапия ингибитором ФНО α — инфликсимабом в сочетании с метотрексатом обеспечила нормализацию показателя Z-score у больных ранним артритом и остеопенией, а также его повышение у пациентов с поздним артритом и остеопорозом. Лечение метотрексатом с циклоспорином способствовало стабилизации потери костной массы, а терапия метотрексатом с циклоспорином и преднизолоном вызывала ее снижение. Выявленные изменения могут быть связаны с непосредственным влиянием характера различных режимов противоревматической терапии на процессы костеобразования и кост-

ной резорбции. Снижение индекса Z-score в группе детей, лечившихся метотрексатом, циклоспорином и преднизолоном, по всей видимости, опосредовано через негативное влияние глюкокортикоидов на костный метаболизм [6, 7]. В то же время повышение МПК у детей, получавших анти-ФНО терапию, может быть обусловлено снижением активности активаторов костной резорбции на фоне блокады цитокинового каскада [13–15]. Полученные результаты согласуются с данными об остеопротективном влиянии анти-ФНО терапии на костный метаболизм у больных с ревматическими болезнями [19–21]. Выявленное позитивное влияние инфликсимаба на показатели МПК у больных, включенных в исследование, подтверждает целесообразность раннего применения генно-инженерных биологических агентов для предупреждения развития серьезного осложнения ювенильного артрита — системного остеопороза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения / под ред. А. А. Баранова. — М.: Веди, 2007.
2. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of Pediatric Rheumatology 5th ed. — Philadelphia: W.B. Saunders, 2005.
3. Prieur A.M., Chedeville G. Prognostic factors in juvenile idiopathic arthritis // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2001; 3 (5): 371–378.
4. Thornton J., Ashcroft D., O'Neill T. et al. A systematic review of the effectiveness of strategies for reducing fracture risk in children with juvenile idiopathic arthritis with additional data on long-term risk of fracture and cost of disease management // *Health Technol. Assess.* — 2008; 12 (3): 1–208.
5. French A.R., Mason T., Nelson A.M. et al. Osteopenia in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis. A population based study // *J. Rheumatol.* — 2002; 29 (5): 1065–1070.
6. Quarta L., Corrado A., Melillo N. et al. Juvenile idiopathic arthritis: an update on clinical and therapeutic approaches // *Ann. Ital. Med. Int.* — 2005; 20 (4): 211–217.
7. Di Munno O., Delle Sedie A. Glucocorticoid — induced osteoporosis and rheumatic diseases. Pathogenesis, prevention and treatment // *Reumatismo.* — 2006; 58 (1): 11–21.
8. Feldmann M., Maini S. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics // *Immunological Reviews.* — 2008; 223: 7–19.
9. Гукасян Д. А., Балабанова Р. И., Смирнов А. В. Изучение взаимосвязи между минеральной плотностью костной ткани и клинико-лабораторными показателями активности ревматоидного артрита // *Научно-практическая ревматология.* — 2005; 1: 18–21.
10. Mundy G.R. Osteoporosis and inflammation // *Nutrition reviews.* — 2007; 65 (12): 147–151.
11. Насонов Е. Л., Гукасян Д. А., Насонова М. Б. Иммунопатология ревматоидного артрита и остеопороз: новые данные // *Остеопороз и остеопатии.* — 2000; 2: 47.

12. Гукасян Д. А., Балабанова Р. И., Смирнов А. В. Изучение взаимосвязи между минеральной плотностью костной ткани и клинико-лабораторными показателями активности ревматоидного артрита // *Научно-практическая ревматология.* — 2005; 1: 18–21.
13. Beutler B.A. The role of tumor necrosis factor in health and disease // *J. Rheumatol.* — 1999; 26 (Suppl. 57): 16–21.
14. Dinarello C.A., Moldawer L.L. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. Third edition. — Amgen Inc., 2002; 351.
15. Danks L., Sabokbar A., Gundle R., Athanasou N.A. Synovial macrophage-osteoclast differentiation in inflammatory arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002; 61: 916–921.
16. Насонов Е. Л. Фактор некроза опухоли α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // *РМЖ.* — 2000; 17: 18–22.
17. Barksby H.E., Milner J.M., Patterson A.M. et al. Matrix metalloproteinase 10 promotion of collagenolysis via procollagenase activation: implications for cartilage degradation in arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2006; 54: 3244–3253.
18. Rifas L. Bone and cytokines: beyond IL-1, IL-6 and TNF- α // *Calcif. Tissue Int.* — 1999; 64: 1–7.
19. Chopin F., Garner P., le Henanff A. et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008; 67 (3): 353–357.
20. Haugeberg G., Conaghan P.G., Quinn M., Emery P. Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68 (12): 1898–1901.
21. Visvanathan S., van der Heijde D., Deodhar A. et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68 (2): 175–182.