

Е.И. Алексеева<sup>1</sup>, А.М. Алексеева<sup>2</sup>, С.И. Валиева<sup>1</sup>, Т.М. Бзарова<sup>1</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>2</sup> Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

## Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита

В ИССЛЕДОВАНИИ АНАЛИЗИРОВАЛИ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К ФАКТОРУ НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ  $\alpha$  (ИНФЛИКСИМАБ) У ДЕТЕЙ С СИСТЕМНЫМ ( $N = 21$ ) И СУСТАВНЫМ ( $N = 59$ ) ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ (ЮА). ИНФЛИКСИМАБ ВВОДИЛСЯ ВНУТРИВЕННО В СРЕДНЕЙ ДОЗЕ  $6,8 \pm 2,3$  МГ/КГ/ВВЕДЕНИЕ ПО СТАНДАРТНОЙ СХЕМЕ (0, 2, 6, ДАЛЕЕ КАЖДЫЕ 8 НЕД). ВМЕСТЕ С АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИЕЙ ДЕТИ ПРОДОЛЖАЛИ ПОЛУЧАТЬ ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ (ЦИКЛОСПОРИН, МЕТОТРЕКСАТ, ЛЕФЛУНОМИД, ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ). В РЕЗУЛЬТАТЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БЫЛО УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ИНФЛИКСИМАБ ОБЛАДАЕТ БЫСТРЫМ ВЫРАЖЕННЫМ ГОРМОНОПОДОБНЫМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЭФФЕКТОМ УЖЕ ПОСЛЕ ПЕРВОГО ВВЕДЕНИЯ КАК У БОЛЬНЫХ С ПОЗДНИМ СИСТЕМНЫМ, ТАК И РАННИМ СУСТАВНЫМ ВАРИАНТОМ ЮА. ЛЕЧЕНИЕ ИНФЛИКСИМАБОМ КУПИРОВАЛО СУСТАВНОЙ СИНДРОМ, СНИЖАЛО ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ, УМЕНЬШАЛО СТЕПЕНЬ ИНВАЛИДИЗАЦИИ, ПОВЫШАЛО КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ. ВМЕСТЕ С ТЕМ, УЖЕ ПОСЛЕ ПЕРВЫХ 3 ИНФУЗИЙ, У 88% БОЛЬНЫХ С СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮА ЭФФЕКТ НИВЕЛИРОВАЛСЯ, НАРАСТАЛА АКТИВНОСТЬ СУСТАВНОГО СИНДРОМА, ПОВЫШАЛИСЬ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ, РЕЦИДИВИРОВАЛИ СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. НАПРОТИВ, У ПАЦИЕНТОВ, КАК С ПОЗДНИМ, ТАК И ОЧЕНЬ РАННИМ СУСТАВНЫМ ВАРИАНТОМ ЮА, ПРЕПАРАТ БЫСТРО И ДОСТОВЕРНО СНИЖАЛ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ СУСТАВНОГО СИНДРОМА, СУБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ БОЛИ И АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ. ЗНАЧИТЕЛЬНО ПОВЫСИЛСЯ ИНДЕКС КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И СПОСОБНОСТЬ К САМООБСЛУЖИВАНИЮ. ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТА НАСТУПАЛ ПОСЛЕ 1-ГО ВВЕДЕНИЯ И УДЕРЖИВАЛСЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ ВСЕГО ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ (ДО 2 ЛЕТ) У 61% ДЕТЕЙ С ПОЗДНИМ И У 93% С ОЧЕНЬ РАННИМ СУСТАВНЫМ ВАРИАНТОМ ЮА. ТАКИМ ОБРАЗОМ, ТЕРАПИЯ ИНФЛИКСИМАБОМ ЯВЛЯЕТСЯ ОБОСНОВАННОЙ, ЭФФЕКТИВНОЙ И БЕЗОПАСНОЙ У БОЛЬНЫХ С СУСТАВНЫМ ВАРИАНТОМ ЮА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ, ИНФЛИКСИМАБ, ЛЕЧЕНИЕ.

### 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 03.12.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

Согласно современным представлениям, ювенильные артриты (ЮА) являются гетерогенной группой заболеваний, имеют различную нозологическую принадлежность, а также отличительные этиопатогенетические и иммуногенетические механизмы развития. ЮА характеризуются воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1, 2]. Иммуносупрессивная терапия существенно облегчила клиническую симптоматику у многих больных ЮА, улучшила качество их жизни [3–5]. Однако некоторые пациенты остаются

E.I. Alekseeva<sup>1</sup>, A.M. Alekseeva<sup>2</sup>, S.I. Valiev<sup>1</sup>,  
T.M. Bzarova<sup>1</sup>, R.V. Denisova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Russian Academy  
of Medical Sciences, Moscow

<sup>2</sup> I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

## Infliximab effect on clinical and laboratory activity parameters in cases of various juvenile arthritis variants

THE STUDY ANALYSES EFFICIENCY AND SAFETY OF USING MONOCLONE ANTIBODIES FOR TUMOR NECROSIS FACTOR (INFLIXIMAB) FOR CHILDREN WITH SYSTEM ( $N = 21$ ) AND ARTICULAR ( $N = 59$ ) JUVENILE ARTHRITIS (JA). INFLIXIMAB WAS INJECTED INTRAVENOUSLY (AVERAGE DOSE OF  $6.8 \pm 2.3$  MG/KG/PER INJECTION) BY A STANDARD SCHEME (0, 2, 6, AND EACH 8 FOLLOWING WEEKS). TOGETHER WITH ANTI-CYTOKINE THERAPY CHILDREN STILL RECEIVED IMMUNITY DEPRESSANTS (CYCLOSPORINE, METHOTRAXSAT, LEFLUNOMID, PERORAL GLUCOCORTICOID). RESEARCH RESULTS PROVE THAT INFLIXIMAB HAS PRONOUNCED HORMONE-LIKE ANTI-INFLAMMATORY EFFECT AFTER FIRST INJECTION FOR BOTH PATIENTS WITH EARLY AND DELAYED ARTICULAR JA VARIANTS. IT RESERVED ARTICULAR SYNDROME, REDUCED LABORATORY ACTIVITY PARAMETERS, REDUCED DEGREE OF INVALIDITY, IMPROVED QUALITY OF PATIENTS' LIVES. AT THE SAME TIME AFTER THREE FIRST INFUSIONS 88% OF PATIENTS WITH SYSTEM JA THE EFFECT WAS NEUTRALIZED, ARTICULAR SYNDROME ACTIVITY INCREASED, LABORATORY ACTIVITY PARAMETERS INCREASED, SYSTEMATIC INDICATORS RECURRED. ON THE CONTRARY, PATIENTS WITH BOTH EARLY AND DELAYED JA VARIANT THE MEDICATION QUICKLY AND EFFICIENTLY REDUCED ACTIVITY OF ARTICULAR SYNDROME, PERSONAL ESTIMATIONS OF PAIN LEVELS AND DISEASE ACTIVITY. INDEX OF LIFE QUALITY WAS SIGNIFICANTLY IMPROVED, MUCH LIKE THE SELF-SERVICE ABILITY. MEDICATION EFFECT WAS REGISTERED AFTER THE FIRST INJECTION AND REMAINED OVER THE WHOLE PERIOD OF OBSERVATION (UP TO TWO YEARS) IN 61% CASES OF DELAYED AND 93% OF EARLY ARTICULAR JA VARIANT. THUS, INFLIXIMAB THERAPY IS A REASONABLE, EFFICIENT AND SAFE TREATMENT OF PATIENTS WITH BOTH EARLY AND DELAYED ARTICULAR JA.

**KEY WORDS:** JUVENILE ARTHRITIS, INFLIXIMAB, TREATMENT.

рефрактерны к проводимому лечению [6, 7]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии [8]. В последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в изучении некоторых звеньев патогенеза ЮА [9–11]. Признана центральная роль определенных иммунокомпетентных клеток и цитокинов в развитии событий, происходящих в суставах при этом заболевании [12–14]. Особое значение придается провоспалительному цитокину — фактору некроза опухолей (ФНО)  $\alpha$  [15, 16]. Он продуцируется главным образом моноцитами, макрофагами, фибробластами, а также Т и В лимфоцитами, и оказывает многочисленные иммуномодулирующие и провоспалительные эффекты [17]. ФНО  $\alpha$  способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной массы [18]. Этот цитокин индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 1, 6 и 8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [19, 20]. ФНО  $\alpha$  индуцирует экспрессию молекул адгезии (ICAM) и Е-селектин, которые способствуют дальнейшей инфильтрации синовиальной мембраны клетками иммунной системы [21–23]. Кроме того, ФНО  $\alpha$  индуцирует продукцию металлопротеиназы — фермента, который принимает участие в разрушении хряща и костной матрицы [24, 25]. Учитывая ключевую роль в развитии событий при ревматоидном артрите, анти-ФНО  $\alpha$  терапия представляет чрезвычайно важный подход к лечению этого заболевания [26–28].

Успехи в генной инженерии позволили синтезировать моноклональные антитела против ФНО  $\alpha$ . Одним из первых «биологических» агентов, который широко начал использоваться в ревматологической практике у взрослых больных, является инфликсимаб. Инфликсимаб представляет собой химерные IgG1 моноклональные антитела, которые на 75% состоят из человеческого белка и на 25% — из мышинового. Мышиный фрагмент содержит место связывания ФНО  $\alpha$ , человеческий фрагмент обеспечивает эффекторные функции. Инфликсимаб соединяется с растворимым и связанным с мембранами ФНО  $\alpha$ , а также ингибирует многие из биологических эффектов ФНО  $\beta$ .

Основным преимуществом «биологической» терапии является максимальная избирательность воздействия на иммунную систему, которая позволяет устранить необходимое звено в патогенетической цепи, не воздействуя на клетки других органов и систем. Высокая специфичность антител исключает возможность их неспецифических влияний на другие иммунологические механизмы. Инфликсимаб эффективен у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, торпидным к лечению традиционными противоревматическими препаратами [29–32]. Данные об эффективности инфликсимаба при ЮА немногочисленны [33–50]. Результаты нашего открытого исследования эффективности инфликсимаба у 37 пациентов с резистентными формами ЮА показали, что препарат был более эффективен и безопасен у пациентов с суставным вариантом заболевания [51]. В проведенном мультицентровом исследовании эффективности различных доз инфликсимаба у 122 больных полиартритом показана сходная эффективность препарата в дозе 3 мг/кг на введение и 6 мг/кг на введение, при этом число побочных эффектов было ниже при применении более высокой дозы препарата [52]. Детальных исследований эффективности инфликсимаба при различных вариантах ЮА, разной длительности не проводилось.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния терапии инфликсимабом на клинические и лабораторные показатели активности у больных различными вариантами ЮА.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клиническая и демографическая характеристика больных ( $n = 80$ ), включенных в исследование, представлена в таблице 1. Диагноз устанавливался на основании критериев МКБ-10 и Американской коллегии ревматологов (АКР) [53, 54]. На первом этапе в исследование был включен 21 пациент — I группа, с тяжелым, системным ЮА, длительностью  $6,0 \pm 3,7$  года, рефрактерным к терапии глюкокортикоидами, НПВП, и, по меньшей мере, двумя иммунодепрессантами с обязательным использованием метотрексата.

Второй этап исследования был начат после анализа эффективности инфликсимаба у пациентов с поздним системным ЮА. В исследование было включено 59 детей с олиго- и полиартритом. Во II группу включено 32 пациента с длительностью заболевания от 2 до 13 лет, в III — 27 больных ранним ЮА длительностью от 2 мес до 1-го года (табл. 1). Средний возраст пациентов I и II групп составил 10 лет, больных III группы — 6,5 лет, самому младшему ребенку было 1,5 года. Серопозитивны по ревматоидному фактору были по 1 ребенку из каждой группы.

Группы были сопоставимы по числу опухших и болезненных суставов, выраженности экссудации и боли, суставным индексам (Ричи, Томпсона–Кирвана, Лансбури) и качеству жизни (HAQ). У больных с очень ранним суставным вариантом заболевания число активных суставов (с болью, скованностью и экссудацией) и суставов с нарушенной функцией было достоверно меньше (в обоих случаях  $p < 0,05$ ). Функциональная активность этих детей по сравнению с пациентами с системным вариантом ЮА была лучше ( $p < 0,05$ ), выше была и субъективная оценка активности болезни и боли (в обоих случаях  $p < 0,05$ ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), чем в двух других группах (см. табл. 1).

Субфебрильная/фебрильная лихорадка отмечалась у 57, 22 и 33% пациентов I–III групп, лимфаденопатия — у 62, 74 и 74% соответственно. Кроме того у 43% пациентов I группы определена гепатомегалия, у 1-го больного — спленомегалия и сыпь.

Активность заболевания по шкале DAS4 (индекс активности болезни) была достоверно выше в группе больных системным вариантом, чем с суставными вариантами ЮА (табл. 1).

Анализ состава периферической крови показал, что у большинства больных каждой группы наблюдались гипохромная анемия, лейкоцитоз и повышение уровней IgM и G в сыворотке крови. У 48% больных из I группы, у 56% — II и у 33% пациентов из III группы был выявлен нейтрофилез. Число тромбоцитов периферической крови и СОЭ было достоверно выше у больных с системным вариантом ЮА ( $p < 0,01$ ), уровень гемоглобина и цветовой показатель — у детей с суставными вариантами заболевания ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

Таким образом, активность суставного синдрома, степень инвалидизации, выраженность анатомических изменений у больных I и II групп достоверно не отличались, несколько меньше активность суставного синдрома была у больных с очень ранним суставным вариантом ЮА. Лабораторные показатели активности (СОЭ, число тромбоцитов, сывороточная концентрация С-реактивного белка — СРБ) были достоверно выше у пациентов с системным ЮА (I группа).

Показанием для назначения инфликсимаба являлось наличие тяжелого рецидивирующего ЮА, торпидного к терапии глюкокортикоидами (ГК) и иммунодепрессантами, выраженная гормонозависимость у больных I группы;

**Таблица 1.** Демографическая и клиническая характеристика больных ЮА, включенных в исследование

Показатель	I группа	II группа	III группа
Девочки/мальчики	12/9	17/14	22/6
Возраст, годы	10,3 ± 4,7	10,2 ± 3,8*	6,4 ± 5,5*
Длительность заболевания, годы	6,0 ± 3,4	5,0 ± 3,5*	0,6 ± 0,3*
DAS4 ≤ 2,4, абс. (%)	6 (29)	16 (52)	12 (43)
2,4 < DAS4 ≤ 3,7, абс. (%)	4 (19)	7 (22)	12 (44)
DAS4 > 3,7, абс. (%)	11 (52)	8 (26)	4 (14)
Число суставов с экссудацией	7,4 ± 7,4	5,0 ± 4,5	4,8 ± 4,1
Индекс экссудации	2,0 ± 0,8	2,1 ± 0,6	2,1 ± 0,6
Число болезненных суставов	10,1 ± 8,9	6,5 ± 6,7	6,2 ± 7,4
Индекс боли	1,9 ± 0,8	1,7 ± 0,6	1,9 ± 0,5
Индекс Ричи	18,4 ± 18,0	9,8 ± 11,3	8,3 ± 9,4
Индекс Томпсона–Кирвана	229 ± 165	213 ± 105	208 ± 110
Индекс Лансбури	86 ± 56	67 ± 41	59 ± 38
Число активных суставов	12,1 ± 9,0	7,3 ± 6,5	6,4 ± 7,4*
Число суставов с нарушением функции	12,7 ± 9,5	8,5 ± 7,4	5,9 ± 6,6*
Субъективная оценка боли	4,5 ± 3,1	4,7 ± 2,5	6,1 ± 1,8*, **
Субъективная оценка активности болезни	5,5 ± 2,8	5,4 ± 2,5	7,4 ± 1,8*, **
Функциональная активность	31,5 ± 24,2	23,0 ± 15,5	18,0 ± 16,4*
Индекс качества жизни	1,5 ± 1,0	1,3 ± 0,9	1,4 ± 0,8

Примечание:

\*, \*\* — достоверное ( $p < 0,05$ ) отличие при сравнении с показателем в I и во II группах.

**Таблица 2.** Лабораторные показатели у больных ЮА, включенных в исследование

Показатель	I группа	II группа	III группа
Эритроциты, $10^{12}$ /л	4,43 ± 0,53	4,51 ± 0,42	4,36 ± 0,39
Гемоглобин, г/л	101 ± 14	112 ± 17*	111 ± 11*
Цветовой показатель	0,69 ± 0,09	0,76 ± 0,11*	0,76 ± 0,07*
Лейкоциты, $10^9$ /л	11,8 ± 6,3	9,3 ± 3,2	10,0 ± 3,3
Нейтрофилы, %	61 ± 11	64 ± 12	53 ± 13**
Лимфоциты, %	31 ± 10	28 ± 10	38 ± 13*, **
Тромбоциты, $10^9$ /л	606 ± 217	449 ± 141*	475 ± 188*
СОЭ, мм/ч	47 ± 14	34 ± 18*	35 ± 17*
СРБ, мг%	8,2 ± 6,0	4,9 ± 5,2*	3,6 ± 4,7*
IgM, мг%	186 ± 95	186 ± 84	165 ± 79
IgG, мг%	1388 ± 675	1677 ± 787	1247 ± 375**

Примечание:

\*, \*\* — достоверное ( $p < 0,05$ ) отличие при сравнении с показателем в I и во II группах.

рефрактерность к проводимой терапии у больных II группы и очень ранний суставной ЮА с быстро нарастающей инвалидизацией у больных III группы.

Критериями включения в исследование были нормальный уровень мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ, отсутствие значимых очагов хронической инфекции. При наличии инфекции проводилось соответствующее лечение. Всем больным перед назначением инфликсимаба

проводилось тщательное обследование на наличие туберкулеза, включающее туберкулиновый тест (реакция Манту), рентгенографию грудной клетки, при необходимости компьютерную томографию грудной клетки. При сомнительном результате туберкулинового теста (гиперемия, папула более 5 мм) ребенок консультировался фтизиатром, проводился тест с разной концентрацией туберкулина. В случае исключения туберкулезной инфекции

и разрешения фтизиатра больному начиналось лечение инфликсимабом.

Всем пациентам перед началом, а в дальнейшем до и после каждого введения препарата проводилось полное клинико-лабораторное обследование. Контроль клинического и биохимического анализа крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые 2 нед. Качество жизни оценивалось по специальной анкете [55].

Инфликсимаб назначался на фоне лекарственных препаратов, которые дети получали еще до включения в исследование: 5 больных лечились циклоспорином (средняя доза —  $3,8 \pm 0,4$  мг/кг массы тела в сутки), 48 (60%) — метотрексатом ( $9,9 \pm 2,5$  мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю), 16 (20%) циклоспорином ( $3,9 \pm 0,5$  мг/кг массы тела) в сочетании с метотрексатом ( $9,6 \pm 0,5$  мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю), 4 (5%) — циклоспорином ( $4,3 \pm 0,5$  мг/кг массы тела в сутки) с лефлуномидом (10–20 мг/сут), 3 (4%) детей — лефлуномидом (10–20 мг/сут) с метотрексатом ( $7,7 \pm 2,1$  мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю). Пероральные ГК получали 7 детей в средней дозе 0,37 мг/кг массы тела в сутки.

Инфликсимаб назначался в средней дозе  $6,8 \pm 2,3$  мг/кг массы тела на введение ( $2,1$ – $18$  мг/кг массы тела на введение) по стандартной схеме (0, 2, 6 и далее каждые 8 нед). Препарат вводился внутривенно капельно в течение 3–4 ч. Условием для назначения инфликсимаба было наличие информированного согласия обоих родителей и разрешение локального этического комитета Научного центра здоровья детей РАМН.

Оценка эффективности терапии проводилась по следующим критериям: число опухших, болезненных и активных суставов, величина СОЭ, сывороточные концентрации IgG, СРБ, качество жизни. Результат лечения оценивался по педиатрическим критериям Американской Коллегии Ревматологов (снижение на 30, 50 и 70% показателей субъективной оценки боли и болезни по визуальной аналоговой шкале — ВАШ, HAQ, числа активных суставов, суставов с нарушенными функциями и СОЭ), а также по индексу активности DAS4 на основании указаний Европейской лиги ревматологов [56]. Длительность наблюдения составила от 6 нед до 2,5 лет.

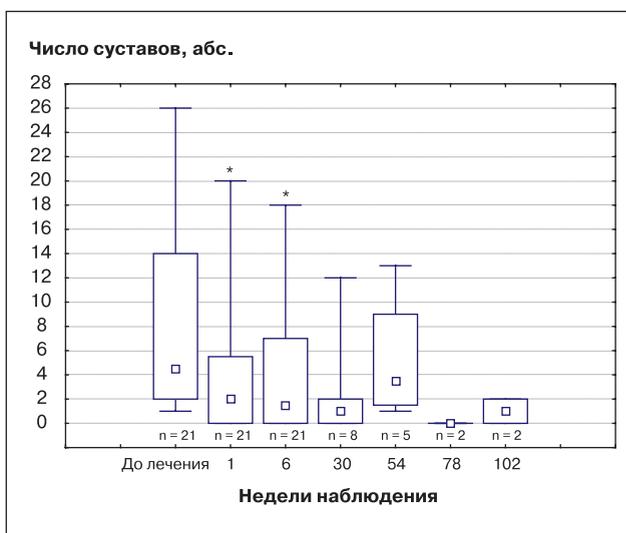
Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с использованием программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Количественные признаки представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. Сравнение независимых количественных переменных проводилось с помощью U-теста Манна–Уитни, зависимых переменных — используя тест Вилкоксона. Качественные признаки представлены в виде частоты события (% наблюдений). Их сравнение проводили с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Динамика показателей суставного синдрома.** Уже после первой инфузии инфликсимаба во всех 3 группах больных выявлена статистически достоверная (в среднем через неделю) и выраженная положительная динамика со стороны показателей активности суставного синдрома, субъективной оценки боли и болезни по ВАШ, индексов качества жизни и самообслуживания по HAQ.

В I группе наблюдалось достоверное уменьшение числа опухших суставов (рис. 1), выраженности экссудации, числа болезненных суставов (рис. 2), индекса боли, числа активных суставов (рис. 3) и числа суставов с нарушением функции (рис. 4). Снизились все суставные индексы: Ричи, Томпсона–Кирвана и Лансбури (табл. 3). Пациенты отме-

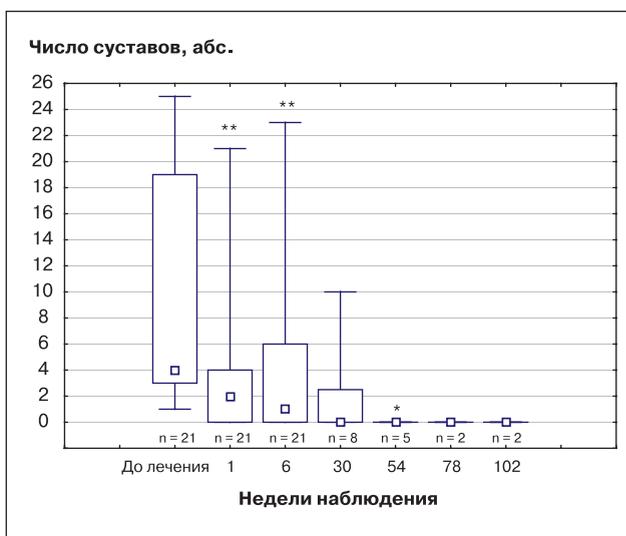
**Рис. 1.** Изменение числа опухших суставов у больных системным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

\* — достоверное ( $p < 0,001$ ) различие по сравнению с исходным значением.

**Рис. 2.** Изменение числа болезненных суставов у больных системным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом

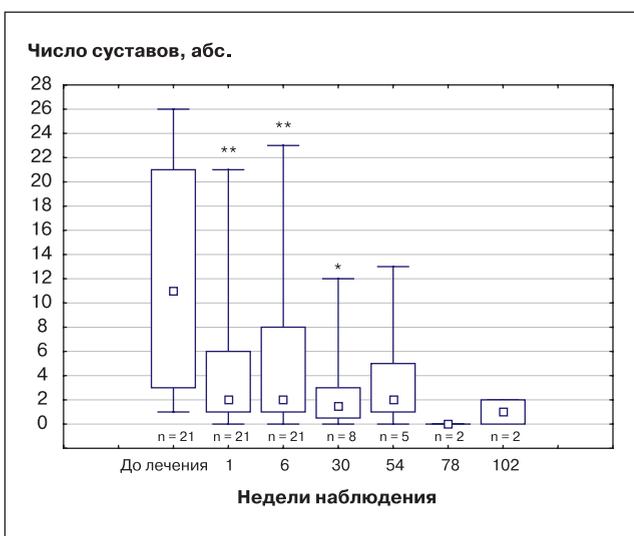


Примечание:

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$  — достоверное отличие по сравнению с исходным значением.

тили значительное улучшение самочувствия: снизились по ВАШ субъективная оценка боли и оценка активности болезни. Наросла функциональная активность суставов, улучшилось качество жизни. После первого введения у 38% детей купировались экссудация в суставах и болевой синдром, у 24% перестали выявляться активные суставы (с болью и/или скованностью и/или экссудацией). Третье введение препарата на 6-й нед лечения проведено всем больным. К этому моменту состояние 6 больных ухудшилось. У них вновь выросли экссудативные изменения в суставах и болевые ощущения. У остальных детей также наблюдалась тенденция к нарастанию активности болезни, о чем свидетельствует нарастание средних значений индексов Ричи, Томпсона–Кирвана и Лансбури (см. табл. 3). После 3-го введения препарата (6 нед наблюдения) у 12 больных состояние ухудшилось. Ухудшение, как пра-

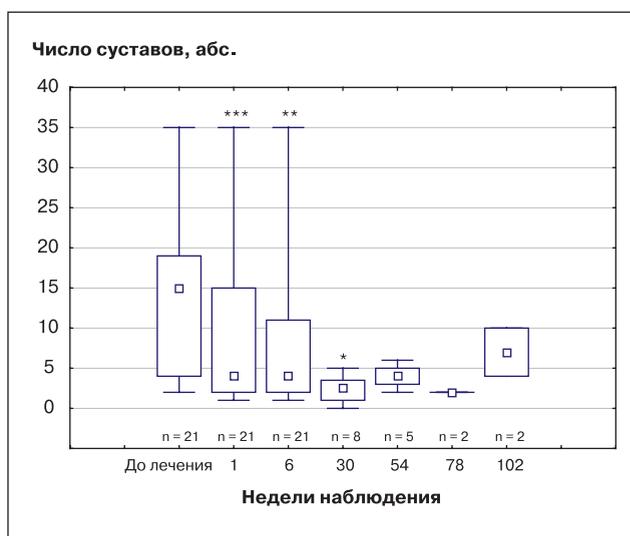
**Рис. 3.** Изменение числа активных суставов у больных системным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$  — достоверное отличие по сравнению с исходным значением.

**Рис. 4.** Изменение числа суставов с нарушением функции у больных системным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

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

**Таблица 3.** Изменение показателей активности заболевания у больных с системным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом

Показатель	Исходно (n = 21)	Через 1 нед (n = 21)	Через 6 нед (n = 21)	Через 30 нед (n = 8)	Через 54 нед (n = 5)	Через 78 нед (n = 2)	Через 102 нед (n = 2)
Индекс экссудации	2,0±0,8	0,9±0,8***	1,0±0,9***	0,9±0,8	1,6±0,9	0	1,0
Индекс боли	1,9±0,8	0,7±0,7***	1,0±1,0***	0,5±0,6*	0*	0	0
Индекс Ричи	18,4±18,0	2,9±3,5***	6,5±11,9***	1,8±3,6	0*	0	0
Индекс Томпсона–Кирвана	229±165	116±126***	125±160**	32±66	0*	0	0
Индекс Лансбури	86±56	39±48***	42±52***	17±34*	0*	0	0
DAS4	3,8±1,4	2,2±1,0****	2,3±1,2***	1,6±0,9	1,3±0,5*	0,9	1,0
Субъективная оценка активности болезни	5,5±2,8	3,1±2,0***	3,4±2,8**	1,1±1,0**	1,3±0,5	0	0
Субъективная оценка боли	4,5±3,1	2,2±1,5***	2,7±2,7**	2,0±1,3**	0,4±0,6*	0	0
Функциональная активность	31,5±24,2	19,2±14,5***	21,1±18,4***	8,3±8,4**	7,2±7,1*	5,0	2,5
Индекс качества жизни	1,5±1,0	1,1±0,6***	1,0±0,9**	0,5±0,5*	0,5±0,4	0,4	0,4
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,43±0,53	4,31±0,43	4,48±0,54	4,61±0,40	4,29±0,13	4,05	4,58
Гемоглобин, г/л	101±14	99±11	104±11	101±9	105±14	99	113
Цветовой показатель	0,69±0,09	0,70±0,11	0,70±0,11	0,68±0,10	0,74±0,09	0,74	0,76
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	11,8±6,3	10,1±4,3	10,4±4,3	11,9±3,9	11,8±2,6	7,6	9,1
Нейтрофилы, %	61±11	48±17	57±11	56±8	60±10	63	50
Лимфоциты, %	31±10	40±17*	33±11	35±7*	37±11	33*	40
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	606±217	622±252	529±197	599±198	488±93	380	260
СОЭ, мм/ч	47±14	42±14	37±13*	34±19	28±14	15	23
СРБ, мг%	8,2±6,0	2,8±3,9	6,2±5,8	3,8±3,9	4,6±1,2	0,1	0,6
IgM, мг%	186±95	205±84*	211±74	212±34*	218±43	216*	337
IgG, мг%	1388±675	1285±471	1359±366	1420±359	1750±537	1305	1140

Примечание:

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

вило, наступало через 7–8 нед после введения препарата и проявлялось увеличением числа активных суставов и рецидивированием системных проявлений, как правило, лихорадки. Это послужило основанием для отмены препарата. Шестое введение инфликсимаба проведено 8 пациентам, у которых наблюдался хороший эффект от лечения и статистически значимое снижение активности суставного синдрома. У 3 пациентов после 6-го введения состояние ухудшилось, и препарат был отменен. Девять инфузий препарата проведено 5 больным. К 9 введению у 4 пациентов вновь выросли экссудация в суставах без болевого компонента, увеличилось число опухших суставов, а также суставов с нарушением функций. Однако по данным субъективной оценки боли и активности болезни состояние детей не ухудшилось. В течении 2 лет терапию получили 2 ребенка. У одного из них к концу 2-го года наблюдения вновь появились экссудативные изменения в суставах. У больных с поздним суставным ЮА наблюдалась быстрая и отчетливая положительная динамика показателей активности суставного синдрома. Уже после 1-го введения инфликсимаба достоверно уменьшилось число опухших суставов (рис. 5), выраженность экссудации, число болезненных суставов (рис. 6), индекс боли, число активных суставов (рис. 7) и суставов с нарушением функции (рис. 8). Отмечалось снижение суставных индексов Ричи, Томпсона–Кирвана и Лансбури (табл. 4). Субъективная оценка

боли по визуальной аналоговой шкале снизилась в 3 раза и активности болезни — в 1,5 раза. Наросла функциональная активность суставов, улучшилось качество жизни. После 1-го введения инфликсимаба у 29% больных опухшие суставы не выявлялись, у 39% — купировался болевой синдром, у 13% пациентов — не определялся ни один активный сустав, полностью восстановились функции суставов. К 3-му введению инфликсимаба (6 нед наблюдения) активность суставного синдрома продолжала достоверно снижаться (см. табл. 4). Пациенты продолжали отмечать значительное улучшение самочувствия: снизилась субъективная оценка боли по визуальной аналоговой шкале и достоверно улучшилась функциональная активность суставов. Достоверно улучшалось качество жизни. К 3-му введению инфликсимаба опухшие суставы не определялись уже у 61% детей, болезненные — у 58%, активные — у 38,7%, полное восстановление функции в суставах отмечено у 32% пациентов. Через 4 нед после 3-го введения препарата у 1 ребенка вновь выросли экссудация и болевой компонент в суставах, в связи с чем, пациент выбыл из исследования. После 5-го введения препарата состояние ухудшилось еще у 3 детей. Через 4–6 нед после инфузии у них вновь обострился суставной синдром, и дальнейшее лечение было отменено. Шесть инфузий инфликсимаба получили 27 больных. У 70% из них суставной синдром практически купировался, о чем

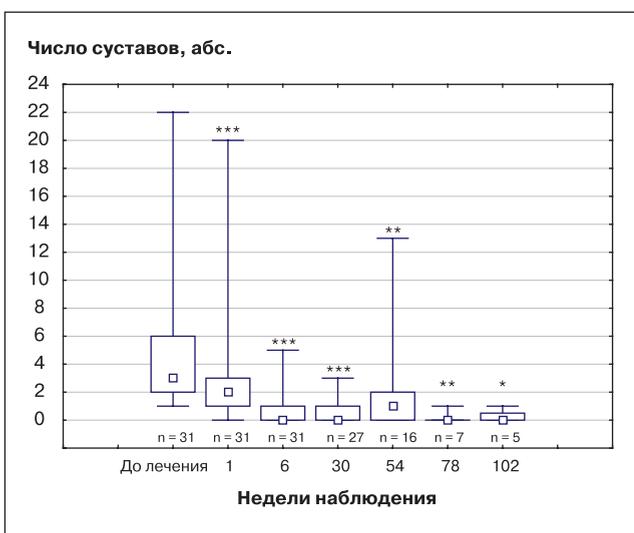
**Таблица 4.** Изменение показателей активности заболевания у больных с поздним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом

Показатель	Исходно (n = 31)	Через 1 нед (n = 31)	Через 6 нед (n = 31)	Через 30 нед (n = 27)	Через 54 нед (n = 16)	Через 78 нед (n = 7)	Через 102 нед (n = 5)
Индекс экссудации	2,1±0,6	0,9±0,6***	0,7±0,8***	0,6±0,9***	0,7±1,0**	0,3±0,8**	0,5±1,0*
Индекс боли	1,7±0,6	0,8±0,7***	0,5±0,6***	0,3±0,6***	0,3±0,4***	0**	0*
Индекс Ричи	9,8±11,3	2,4±2,9***	1,5±2,4***	0,6±1,3***	1,2±3,5**	0**	0*
Индекс Томпсона–Кирвана	213±105	81±108***	56±101***	18±38***	50±103**	0**	0*
Индекс Лансбури	67±41	27±34***	21±31***	6±12***	12±26**	0**	0*
DAS4	2,9±1,3	1,6±1,1***	1,0±0,8***	1,0±0,6***	1,0±0,9***	0,7±0,3**	0,7±0,3**
Субъективная оценка активности болезни	4,7±2,5	3,1±1,8***	1,9±1,7***	0,8±1,1***	0,7±1,2***	0**	0,2±0,4*
Субъективная оценка боли	5,4±2,5	1,8±1,5***	1,1±1,1***	0,6±0,9***	0,4±0,8***	0**	0*
Функциональная активность	23,0±15,5	16,3±15,6***	9,5±11,4***	6,6±10,0***	8,9±13,0***	2,1±2,5**	1,2±2,7*
Индекс качества жизни	1,3±0,9	0,7±0,7***	0,4±0,6***	0,3±0,6***	0,2±0,5**	0,2±0,4**	0,02±0,04*
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,51±0,42	4,58±0,42	4,68±0,30	4,50±0,30	4,63±0,32	4,54±0,52	4,61±0,26
Гемоглобин, г/л	112±17	115±17**	121±15***	124±13***	128±13***	122±5*	120±22
Цветовой показатель	0,76±0,11	0,76±0,12	0,79±0,11***	0,83±0,09***	0,86±0,07**	0,81±1,00	0,78±0,14
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	9,3±3,2	7,9±2,4**	8,3±3,5	7,9±2,5*	9,0±3,0	7,4±3,5	7,8±4,1
Нейтрофилы, %	64±12	50±18***	53±16**	56±16*	56±15	53±11*	43±9
Лимфоциты, %	28±10	42±17***	37±12***	36±14**	39±15*	35±14*	40±20
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	449±141	437±118	361±93***	370±105**	357±89*	350±157	400±167
СО <sub>2</sub> , мм/ч	34±18	21 ±17***	12±12***	13±13***	15±12**	9±7**	10±7*
СРБ, мг%	4,9±5,2	2,0±2,7***	0,9±1,6***	1,2±3,4***	0,5±1,0**	0,6±0,09*	0,2±0,2
IgM, мг%	186±84	216±142*	207±139	182±95	197±86	185±79	112±33
IgG, мг%	1677±787	1414±725**	1291±542***	1273±386**	1231±417	1408±372	1241±350

Примечание:

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

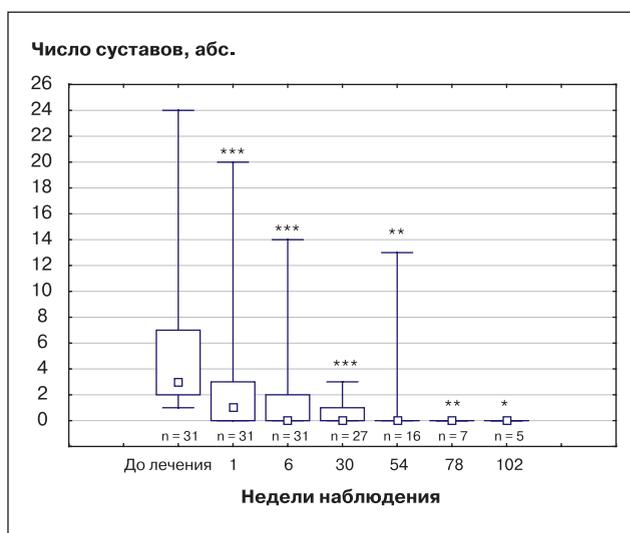
**Рис. 5.** Изменение числа опухших суставов у больных поздним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

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

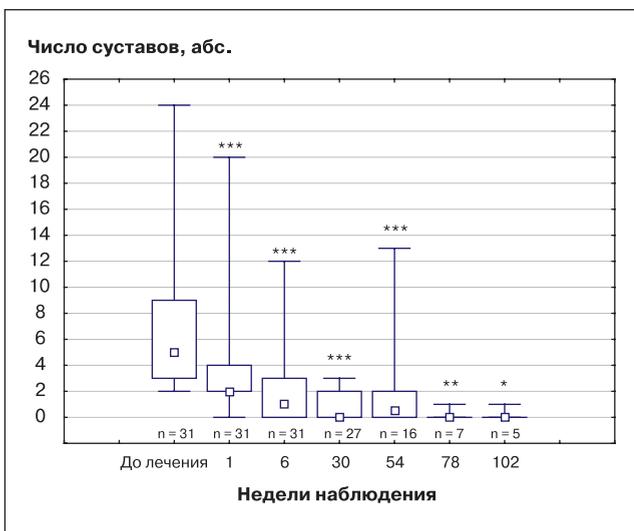
**Рис. 6.** Изменение числа болезненных суставов у больных поздним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

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

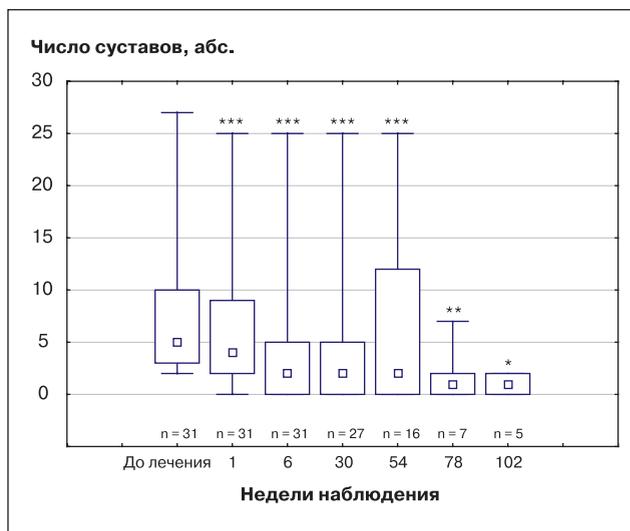
**Рис. 7.** Изменение числа активных суставов у больных поздним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

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

**Рис. 8.** Изменение числа суставов с нарушением функции у больных поздним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

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

свидетельствует отчетливая положительная динамика всех показателей активности (см. табл. 4). Отмечено достоверное снижение оценки боли и активности болезни, выросли функциональная активность и качество жизни пациентов. Через 1–4 нед после 6-го введения инфликсимаба у 2 пациентов вновь появились экссудация, боли и нарушение движений в суставах, в связи с чем, они были исключены из исследования. Еще 1 ребенок выбыл через 6 нед после 8-го введения препарата. Девять инфузий препарата (1 год наблюдения) в настоящее время прове-

дено 16 (52%) больным, из них у 8 — сохранялась ремиссия суставного синдрома, продолжала улучшаться функциональная активность, не страдало качество жизни. У 6 пациентов отмечалась умеренная активность суставного синдрома по типу моно- или олигоартрита, у 1 ребенка — по типу полиартрита. На 2-м году наблюдения 7 и 5 детям проведено 12 и 15 введений инфликсимаба, соответственно. Лишь у 1 ребенка на фоне лечения инфликсимабом продолжал рецидивировать моноартрит без болевого компонента и ограничения движений в нем.

В группе больных с очень ранним суставным вариантом ЮА уже после 1-й инфузии инфликсимаба достоверно снизились: число опухших (рис. 9), болезненных (рис. 10), активных суставов (рис. 11), суставов с нарушенными функциями (рис. 12). Уменьшились выраженность экссудации и боли в суставах, снизились все суставные индексы (Ричи, Томпсона–Кирвана, Лансбури) (табл. 5). Почти у половины детей был купирован болевой синдром, в 2,5 раза — уменьшились субъективная оценка активности болезни и боли по визуальной аналоговой шкале, в 3 раза — выросла функциональная активность, в 2 раза — улучшился показатель индекса качества жизни. К 6-й нед лечения у всех пациентов продолжали снижаться все показатели клинической активности. Более чем у 70% пациентов суставной синдром полностью купировался, у половины — восстановились функции в суставах. У большинства (64%) больных отсутствовала боль по ВАШ, у 40% — активность болезни, у половины пациентов не страдали функциональная активность и качество жизни. Шесть введений препарата (полгода наблюдения) в настоящее время получили 23 ребенка, из них у 91% больных была отмечена ремиссия суставного синдрома, не страдают функциональная активность, качество жизни, субъективные показатели по ВАШ (см. табл. 5). Лишь у 2 пациентов рецидивирует экссудация в суставах по типу моноартрита, у одного из них — с умеренным ограничением функции и минимальным бо-

левым компонентом. Состояние у 1 ребенка к 6-му введению ухудшилось, вновь появились скованность, артралгии, ограничение движений, ухудшилось качество жизни, в связи с чем, больной прекратил дальнейшее лечение. Девять введений препарата (1 год лечения) проведено 13 (46%) пациентам, у всех больных отмечалась ремиссия заболевания, о чем свидетельствуют все показатели клинической активности. Лишь у 1 ребенка сохранялось умеренное ограничение движения в суставе. Через 78 нед (1,5 года лечения) у 1 из 7 пациентов, продолживших лечение, появились экссудация, боль в суставах и ограничение движений. В течение 2 лет лечение инфликсимабом получили 4 пациента с ремиссией заболевания, из них у 3 препарат в связи с этим отменен; ремиссия сохранялась в течение последующих 6 мес наблюдения.

**Динамика системных проявлений.** Анализ динамики системных проявлений показал, что после 1-го введения инфликсимаба их выраженность уменьшилась практически у всех больных первой группы. Однако у одного больного сохранялась лихорадка. К 6 нед наблюдения у 4 больных вновь появилась лихорадка; лихорадочный синдром наблюдался уже у 5 больных. К 30 нед у 1 больного вновь начала рецидивировать сыпь. У 2 детей, лечившихся 2 года инфликсимабом, системных проявлений не наблюдалось. В группе с поздним суставным вариантом ЮА после 1-го введения инфликсимаба лихорадка купировалась у 71% боль-

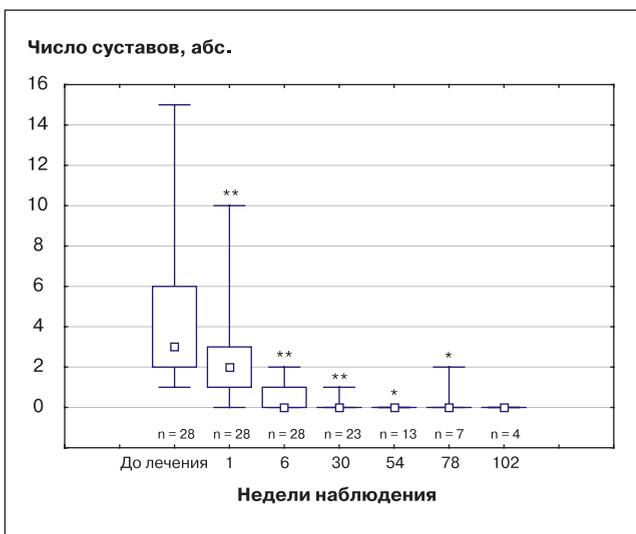
**Таблица 5.** Изменение показателей активности заболевания у больных с очень ранним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом

Показатель	Исходно (n = 28)	Через 1 нед (n = 28)	Через 6 нед (n = 28)	Через 30 нед (n = 23)	Через 54 нед (n = 13)	Через 78 нед (n = 7)	Через 102 нед (n = 4)
Индекс экссудации	2,1±0,6	1,1±0,5***	0,4±0,6***	0,2±0,6***	0**	0,3±0,8**	0
Индекс боли	1,9±0,5	0,5±0,5***	0,1±0,3***	0,1±0,5***	0***	0,1±0,4**	0
Индекс Ричи	8,3±9,4	1,8±3,1***	0,3±0,9***	0,2±0,9***	0**	0,3±0,8*	0
Индекс Томпсона–Кирвана	208±110	78±93***	14±47***	12±44***	0**	27±72*	0
Индекс Лансбури	59±38	23±30***	4±12***	3±11***	0**	7±18*	0
DAS4	2,7±0,9	1,6±0,7***	0,8±0,3***	0,6±0,3***	0,5±0,3**	0,8±0,5*	0,6±0,4
Субъективная оценка активности болезни	7,4±1,8	3,4±2,0***	1,3±1,5***	1,4±0,4***	0***	0,3±0,8**	0
Субъективная оценка боли	6,1±1,8	2,6±2,0***	0,6±0,8***	0,1±0,3***	0***	0,3±0,8**	0
Функциональная активность	18,0±16,4	6,6±7,2***	2,8±4,4***	0,9±2,1***	0***	0,9±2,3*	0
Индекс качества жизни	1,4±0,8	0,7±0,7***	0,1±0,2***	0,01±0,06***	0***	0,01±0,04**	0
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,36±0,39	4,37±0,38	4,52±0,35	4,51±0,43	4,34±0,27	4,41±0,38	4,47±0,19
Гемоглобин, г/л	111±11	112±11	120±9***	125±13**	122±17	121±16	122±23
Цветовой показатель	0,76±0,07	0,76±0,06	0,80±0,07**	0,84±0,09**	0,85±0,15	0,83±0,08*	0,82±0,14
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	10,0±3,3	8,3±2,2**	8,2±2,6**	8,5±2,1	7,2±2,1**	8,1±0,9*	6,7±1,9
Нейтрофилы, %	53±13	43±17***	41±11***	43±16*	41±11*	54±12	46±10
Лимфоциты, %	38±13	48±15***	47±15***	44±14*	47±10	40±12	43±10
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	475±188	442±121	386±107**	354±58*	373±94**	358±85	364±69
СО <sub>2</sub> , мм/ч	35±17	24±16***	9±5***	7±6***	6±5**	10±6**	13±8
СРБ, мг%	3,6±4,7	0,7±1,0***	0,3±0,4***	0,2±0,2***	0,2±0,3**	0,2±0,2**	0,4±0,5
IgM, мг%	165±79	166±65	151±51	170±82	215±170	145±53	271±209
IgG, мг%	1247±375	1224±383	1056±259**	1143±346	1303±369	1198±323	1281±346

Примечание:

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

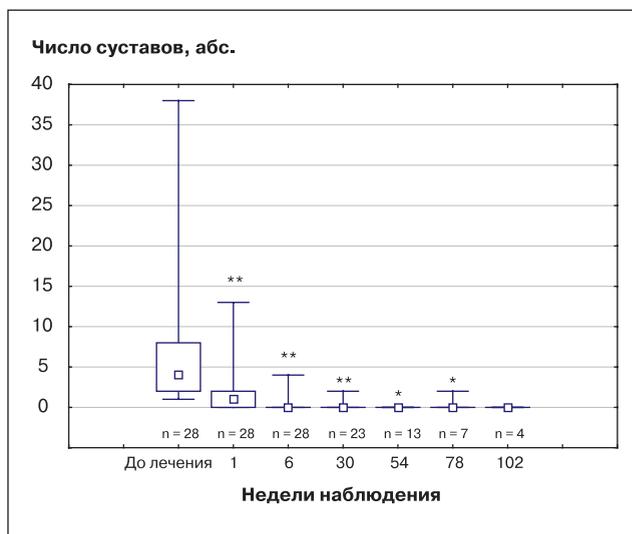
**Рис. 9.** Изменение числа опухших суставов у больных очень ранним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

\* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$  — достоверное отличие по сравнению с исходным значением.

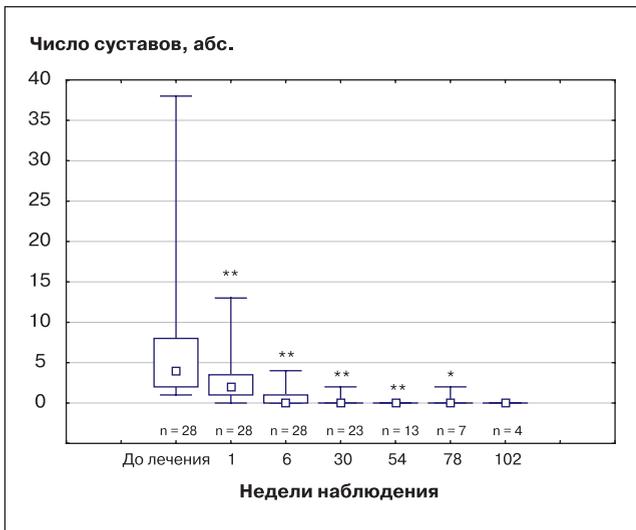
**Рис. 10.** Изменение числа болезненных суставов у больных очень ранним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

\* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$  — достоверное отличие по сравнению с исходным значением.

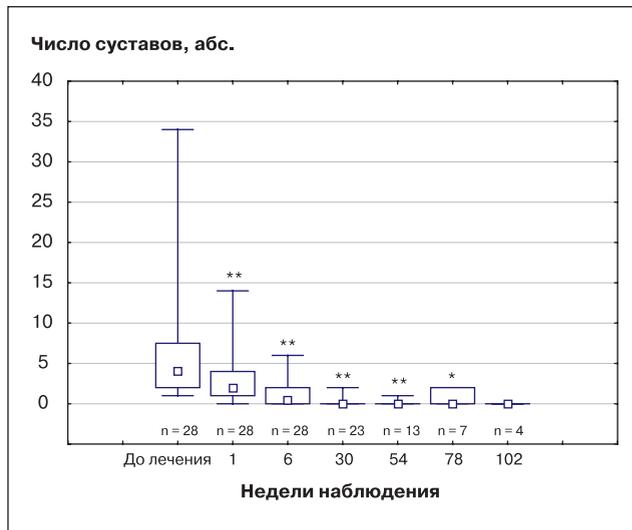
**Рис. 11.** Изменение числа активных суставов у больных очень ранним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

\* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$  — достоверное отличие по сравнению с исходным значением.

**Рис. 12.** Изменение числа суставов с нарушением функции у больных очень ранним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

\* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$  — достоверное отличие по сравнению с исходным значением.

ных, к 30 нед у 1-го пациента наблюдался низкий субфебрилитет, к 54 нед — лихорадящих детей не было; лимфаденопатия купирована у всех детей. В группе с очень ранним суставным вариантом ЮА лихорадка была купирована у всех детей уже после 1-го введения препарата, лимфаденопатия — через 1 год лечения.

**Динамика лабораторных показателей активности болезни.** В группе с системным вариантом ЮА после 1-й инфузии инфликсимаба наблюдалось достоверное снижение числа нейтрофилов у 29% больных ( $p < 0,001$ ) и повы-

шение уровня лимфоцитов у 19% ( $p < 0,01$ ) (см. табл. 3). К 6-й нед наблюдения у 3 пациентов наблюдался умеренный нейтрофилез. СОЭ достоверно снизилась к 6-й нед наблюдения. Однако в дальнейшем положительной динамики этого показателя не было. Сывороточный уровень СРБ нормализовался у детей, продолживших лечение инфликсимабом до 30-й нед, однако он вновь вырос с 6-й нед терапии. В течение всего периода наблюдения у больных с системным ЮА сохранялись тромбоцитоз и гипохромная анемия. Концентрации IgM и IgG в сыворотке крови име-

*ЭФФЕКТ, ПРЕВОСХОДЯЩИЙ ОЖИДАНИЯ*



Полную информацию о препарате Ремикейд®, включая данные о показаниях и противопоказаниях, приготовлении инфузионного раствора, способе применения и режимах дозирования, особых указаниях, а также информацию о побочном действии, смотрите в Инструкции по применению, вложенной в упаковку

SP-RU-REM 84-11-07

 Шеринг-Плау

За дополнительной информацией обращайтесь  
в Представительство Шеринг-Плау Централ Ист АГ  
119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2  
Тел.: (495) 916-71-00  
Факс: (495) 916-70-94

 Ремикейд®  
ИНФЛИКСИМАБ

*ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ*

ли тенденцию к повышению, и к 30-й нед наблюдения уровень IgM был достоверно выше его первоначальных значений. В течение 2 лет наблюдения у 2 пациентов, продолживших лечение, сохранялись анемия. У 1 пациента к концу 2-го года лечения вырос уровень СОЭ и сывороточной концентрации СРБ.

В группе с поздним суставными вариантами ЮА быстрое и достоверное снижение СОЭ наблюдалось уже после 1-го введения препарата (см. табл. 4). У 13 (42%) пациентов наблюдалась тенденция к снижению числа нейтрофилов и увеличению числа лимфоцитов. Лейкоцитоз сохранялся у 7 больных. Достоверно снизились СОЭ и сывороточная концентрация СРБ. К 6-й нед достоверно повысились уровень гемоглобина и цветовой показатель. Снизились число тромбоцитов, лейкоцитов, сывороточные уровни СРБ и концентрация IgG. Продолжало достоверно уменьшаться число нейтрофилов и повышаться число лимфоцитов. У 6 больных сохранялся нейтрофилез. К 6-му введению инфликсимаба повышенный сывороточный уровень СРБ и нейтрофилез сохранялись у 5 больных, к году терапии — у 3 детей сохранялись повышенное СОЭ и у 2 — концентрация СРБ в сыворотке крови. Продолжали достоверно повышаться уровень гемоглобина и значение цветового показателя. На 2-м году наблюдения признаки анемии сохранялись у 1 ребенка. Ни у кого из больных СОЭ не превышала 20 мм/ч. Повышенная сывороточная концентрация СРБ была зафиксирована однократно у 1 ребенка.

В группе пациентов с очень ранним суставным вариантом ЮА после 1-го введения препарата достоверно снизились СОЭ, сывороточная концентрация СРБ (см. табл. 5). У 45% больных наблюдалась тенденция к снижению числа нейтрофилов и увеличению числа лимфоцитов. У 8 (29%) детей сохранялся умеренный лейкоцитоз. К 6-й нед продолжали снижаться — число нейтрофилов, повышаться — число лимфоцитов. СОЭ нормализовалось у 93% пациентов, число лейкоцитов — у 75%, высокий уровень СРБ в сыворотке крови определялся лишь у 1 ребенка. Достоверно выросли уровень гемоглобина и значение цветового показателя, снизились число тромбоцитов и уровень IgG в сыворотке крови. К 6-му введению у большинства больных (77%) нормализовались показатели со стороны красной и белой крови, число тромбоцитов. СОЭ и СРБ в сыворотке крови нормализовались почти у всех пациентов. К году наблюдения лишь у 2 детей сохранялись признаки анемии. На 2-м году наблюдения признаки анемии и умеренный тромбоцитоз отмечены у 2 больных. Через 2 года лечения небольшое повышение СОЭ и СРБ зафиксировано в 1 случае.

**Индивидуальный эффект лечения, оцененный по шкале активности болезни DAS.** На фоне лечения инфликсимабом отмечено достоверное снижение индексов активности DAS4 во всех 3 группах пациентов с ЮА. Однако в I группе у детей, продолживших лечение, снижение активности наблюдалось лишь к 30 нед наблюдения (см. табл. 3), во II — уже к 6 нед (см. табл. 4), у большинства больных III группы — через 1 нед лечения. Показатели активности в группах с суставными вариантами были достоверно ниже весь период наблюдения.

**Эффективность инфликсимаба по критериям Американской ассоциации ревматологов.** По критериям АКР у больных системным вариантом ЮА после 1-го введения препарата в половине (57%) случаев наблюдалось 30% снижение показателей СОЭ, субъективной оценки боли и болезни по ВАШ, индекса качества жизни, числа активных суставов, суставов с нарушенными функциями. Менее чем у 1/3 пациентов отмечалось 50% улучшение, у 1 больного — эффекта не отмечалось. К 3-й инфузии препарата

(6 нед наблюдения) у 38% пациентов наблюдалось 30 и 50% улучшение по критериям АКР, у 24% — достигнуто 70% улучшение, что соответствует клинико-лабораторной ремиссии. У 38% больных улучшения по критериям АКР не наблюдалось. К 6-му введению препарата (30 нед) у 4 и 2 пациентов зафиксировано 50 и 70% улучшение соответственно. У 1 ребенка сохранялся низкий ответ по АКР. Отсутствие улучшения наблюдалось у 1 пациента. Через 1 год наблюдения (к 9-му введению препарата) у 4 больных отмечено отчетливое улучшение по критериям АКР, у 1 ребенка — минимальное. Через 1,5 года лечения у 2 пациентов сохранялось 70% улучшение, через 2 года эффект у 1 из них отсутствовал.

У больных с поздним суставным вариантом ЮА после 1-го введения инфликсимаба 30, 50 и 70% улучшение отмечено в 42, 32 и 23% случаев соответственно. У 1 пациента отчетливого улучшения отмечено не было. К 3-й инфузии препарата (6 нед наблюдения) у 45% пациентов было достигнуто 70% улучшение по критериям АКР, у 42% больных — 50% улучшение и у 10% детей — 30% улучшение. У 1 ребенка положительного эффекта лечения отмечено не было. К 6-му введению препарата (30 нед) у 71% пациентов, получивших лечение инфликсимабом, сохранялось 70% улучшение, у 3 и 4 больных — 30 и 50% улучшение. Через 1 год наблюдения (к 9-му введению) 70% критерии улучшения зафиксированы у 9 (56%) пациентов, 30 и 50% — у 1 и 5 больных, продолживших лечение инфликсимабом. У 1 ребенка эффекта не отмечено. Через 1,5 и 2 года у всех пациентов отмечалось 70% улучшение.

В группе с очень ранним суставным вариантом ЮА после 1-го введения инфликсимаба у половины (57%) больных отмечалось 70% улучшение, у 32% — 50% и у 10% пациентов 30% по критериям АКР. К 3-ей инфузии препарата (6 нед наблюдения) у 92% пациентов было достигнуто 70% улучшение, у 2 больных — 50% улучшение. К 6-му введению препарата (30 нед) у 95% пациентов, получивших лечение инфликсимабом, сохранялось 70% улучшение, у 1 больного — 50% улучшение. Через 1 год наблюдения (к 9-му введению) 70% критерии улучшения зафиксированы у 13 пациентов. Через 1,5 и 2 года у всех пациентов отмечалось 70% улучшение.

**Побочные эффекты и отмена препарата.** За 24 мес исследования побочные эффекты на введение инфликсимаба проявлялись в виде низкого субфебрилитета у 5 (6%) больных, головной боли — у 2 (3%), тошноты/рвоты — у 2 (3%) детей (рис. 13). Данные симптомы купировались самостоятельно. У 4 (5%) пациентов наблюдалось повышение креатинина, мочевины и билирубина в сыворотке крови, печеночных ферментов, что потребовало инфузионного введения глюкозо-солевых растворов. К серьезным побочным эффектам относились аллергические реакции у 13 (16%) больных: анафилактический шок — у 3 (4%) пациентов, боли в животе, тошнота, рвота, головная боль, затруднение дыхания — у 1 ребенка, покраснение лица — у 3 (4%), удушье, кашель — у 3 (4%), крапивница — у 3 (4%) пациентов. В первых двух случаях потребовалось внутривенное введение ГК с отменой инфликсимаба, у остальных больных возобновили введение инфликсимаба после предварительной инфузии метилпреднизолона.

Инфликсимаб отменен из-за неэффективности у 16 (76%) больных с системным ЮА: у 5 вследствие первичной неэффективности после 3-й инфузии, у остальных — вследствие вторичной неэффективности в разные сроки. У 4 больных (25%) инфликсимаб был отменен в связи с тяжелыми трансфузионными реакциями. Во II группе инфликсимаб отменен вследствие первичной неэффек-

**Рис. 13.** Побочные эффекты инфликсимаба, наблюдаемые у больных ЮА (в %)



тивности у 1 больного, у 11 — вследствие вторичной неэффективности в разные сроки. В III группе инфликсимаб отменен в связи с развитием резистентности у 1 ребенка после 6-го введения препарата, у 1 ребенка — через полгода в связи с ремиссией (самостоятельная отмена), у 2 больных через 2 года лечения в связи с развитием стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

На фоне лечения инфликсимабом в течение 2 лет отмечено 2 случая острой респираторной вирусной инфекции, бронхит и пневмония наблюдались у 1 пациентки, грибковое поражение ногтей в 1 и *herpes labialis* в 2 случаях. Признаки гастроэнтероколита обнаружены при проведении эзофагогастродуоденоскопии у 3 пациентов. Вульвовагинит наблюдался у 1 ребенка. Во всех случаях была назначена адекватная терапия и отмены инфликсимаба не требовалось.

Таким образом, настоящее исследование представляет данные о лечении инфликсимабом 80 пациентов с разны-

ми вариантами ЮА. На сегодняшний день это одно из первых исследований эффективности антицитокиновой терапии у детей с ЮА в России. Результаты исследования показали, что инфликсимаб обладает быстрым выраженным гормоноподобным противовоспалительным эффектом уже после первого введения при всех вариантах ЮА. Лечение инфликсимабом купировало суставной синдром, снижало лабораторные показатели активности, уменьшало степень инвалидизации, повышало качество жизни больных, включенных в исследование. Несмотря на первоначальный хороший эффект после первых 3 инфузий у 88% больных поздним системным ЮА развивалась вторичная неэффективность инфликсимаба, нарастала активность суставного синдрома, повышались лабораторные показатели активности болезни, рецидивировали ее системные проявления после 7–8 нед наблюдения.

При системном ЮА ремиссия развилась в среднем через 7 мес лечения лишь у 2 больных, через 1 год — у 1 ребенка. После 6 введений инфликсимаба у 1 больного развилась частичная ремиссия, после чего препарат был самостоятельно отменен. У 81% больных инфликсимаб отменен из-за неэффективности, у 19% детей в связи с побочными эффектами. Противоположная картина наблюдалась у больных суставными вариантами ЮА. В группах как с поздним, так и очень ранним суставным вариантом заболевания препарат быстро и достоверно снижал все показатели активности суставного синдрома, а также показатели, отражающие субъективную оценку боли и активности болезни, повышал индекс качества жизни. Эффект препарата наступал после 1-го введения и удерживался на протяжении всего периода наблюдения у 61% с поздним и у 93% с очень ранним суставным вариантом ЮА. Наиболее эффективным был инфликсимаб у больных с очень ранним ЮА. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать лечение инфликсимабом больных олиго- и полиартикулярными вариантами ЮА, при которых он максимально эффективен, в условиях высокоспециализированного ревматологического стационара при наличии разрешения этического и фармакологического комитета и информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 10 лет.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cush J.J. Rheumatoid arthritis // Clin. Symp. — 1999. — № 51. — P. 40.
- Harris E.D. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy // N. Engl. J. Med. — 1990. — № 322. — P. 1277–1289.
- Edmonds J.P., Scott D.E., Furst D.E. et al. Antirheumatic drugs: a proposed new classification // Ibid. — 1993. — № 36. — P. 336–339.
- Pincus T., Ferraccioli G., Sokka T. et al. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying antirheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 // Rheumatology. — 2002. — № 42. — P. 1346–1356.
- Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. — М., 2002. — С. 13.
- Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Критерии агрессивного течения ревматоидного артрита у детей // Тер. арх. — 1998. — № 5. — P. 37–41.
- Woo P., Wedderburn L.R. Juvenile chronic arthritis // Lancet. — 1998. — № 351. — P. 969–973.
- Woo P. The cytokine network in juvenile chronic arthritis // Rheum. Dis. Clin. North. Am. — 1997. — V. 23, № 3. — P. 491–498.
- Sewell E., Trentham D. Pathogenesis of rheumatoid arthritis // Lancet. — 1993. — № 341. — P. 283–286.

- Moore T.L. Immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis // Curr. Opin. Rheumatol. 1999. — № 11. — P. 377–383.
- Firestein G.S. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: how early is early? // Arthritis Res Ther. — 2005. — V. 7, № 4. — P. 157–159.
- Miossec P. The role of the Th1 and Th2 dichotomy in the pathogenesis of juvenile chronic arthritis // Rev. Rhum. — 1997. — V. 64, № 10. — P. 138–139.
- Aarvak T., Chabaud M., Kallberg E., Miossec P., Natvig J.B. Change in the Th1/Th2 phenotype of memory T-cell clones from rheumatoid arthritis synovium // Scan. J. Immunol. 1999. — № 50. — P. 1–9.
- Mangge H., Kenzian H., Siegfried G. et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis & Rheumatism. — 1995. — № 38. — P. 211–220.
- Feldman M., Brennan F., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // Ann. Rev. Immunol. — 1996. — № 14. — P. 397–440.
- Dinarello C.A., Moldawer L.L. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. — Amgen Inc., 2000. — P. 282.
- Beutler B.A. The role of tumor necrosis factor in health and disease // J. Rheumatol. — 1999. — V. 26, № 57. — P. 16–21.
- Brahn E., Peacock D., Banquero M., Lui D. Effects of tumor necrosis alpha (TNF- $\alpha$ ) on collagen arthritis // Lymphokine Cytotinic Res. — 1992. — № 11. — P. 253–256.

19. Nawroth P.P., Bank I., Handley D., Cassimerris J. et al. Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptor to induce release of interleukin 1 // *J. Exp. Med.* — 1986. — № 163. — P. 1363–1375.
20. Haworth C., Brennan F.M., Chantry D., Turner M., Maini R.N., Feldmann M. Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid arthritis: regulation by tumor necrosis factor- $\alpha$  // *Eur. J. Immunol.* — 1999. — № 21. — P. 2575–2579.
21. Mannel D.N., Echtenacher B. TNF in the inflammatory response // *Chem. Immunol.* — 2000. — № 74. — P. 141–161.
22. Tak P.P., Taylor P.C., Breedveld F.C., et al. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis. Rheum.* — 1996. — № 39. — P. 1077–1081.
23. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тилз Г.П. и др. Растворимые молекулы адгезии (P-селектин, ICAM-3) при ревматоидном артрите // *Тер. арх.* — 1999. — № 5. — P. 17–20.
24. Shingu M., Nagai Y., Isayama T., Naono T. et al. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells // *Clin. Exp. Immunol.* — 1993. — № 94. — P. 145–149.
25. Black R.A., Rauch C.T., Kozlosky C.J. et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumor-necrosis factor- $\alpha$  from cells // *Nature.* — 1997. — № 385. — P. 729–733.
26. Charles P., Elliot M.J., Davis D., et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF- $\alpha$  therapy in rheumatoid arthritis // *J. Immunol.* — 1999. — № 163. — P. 1521–1528.
27. Butler D.M., Maini R.N., Feldmann M., Brennan F.M. Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures: comparison of monoclonal anti TNF- $\alpha$  antibody with interleukin 1 receptor antagonist // *Eur. Cytokine Netw.* — 1995. — № 6. — P. 225–230.
28. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // *РМЖ.* — 2000. — № 17. — P. 18–22.
29. Lipsky P.E., Desiree M.D., van der Heijde et al. Infliximab and Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Medicine.* — 2000. — № 343. — P. 1594–1601.
30. Elliot M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis // *Lancet.* — 1994. — № 344. — P. 1105–1110.
31. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Therapeutic efficacy of multiplay intravenous infusion of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1998. — № 41. — P. 1552–1563.
32. Лукина Г.В. Антицитокиновая терапия ревматоидного артрита: Автореф. дис... докт. мед. наук. — М., 2004.
33. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R. et al. Randomized trial of infliximab (IFX) plus methotrexate (MTX) for the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis (JRA). European League Against Rheumatism, June 8–11, 2005. Vienna, Austria. Poster SAT0325.
34. Vougiouka O., Rizou S., Grafakou O. Infliximab and etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. The Athens experience // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — № 60. — P. 176.
35. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — № 62. — P. 245–247.
36. Scarazatti M., Beltramelli M., Dell'Era L. et al. Infliximab in juvenile idiopathic arthritis [abstract] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — № 60. — P. 180.
37. Vinje O., Obiora E., Forre O. Juvenile chronic polyarthritis treated with infliximab // *Ann Rheum Dis.* 2000. — 59. — P. 713–49. [Abstract 11.25].
38. Gerloni V., Pontikaki I., Gattinara M. et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody (infliximab) in persistently active refractory juvenile idiopathic arthritis. Results of an open label prospective study // *Arthritis Rheum.* — 2005. — V. 52, № 2. — P. 548–553.
39. Chaturvedi V.P. Pilot study of chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha anti-body (infliximab) with methotrexate in polyarticular juvenile idiopathic arthritis [abstract]. American College of Rheumatology 66-th Annual Scientific Meeting, October 24–25, 2002. New Orleans, LA. Abstract LB12.
40. Honkanen V.E., Tynjala P., Vahasalo P., et al. Infliximab in juvenile arthritis: 1-year follow-up [abstract]. American College of Rheumatology 66th Annual Scientific Meeting, October 24–25, 2002. New Orleans, LA. Abstract 1272.
41. Honkanen V., Lappi M., Koskinen L. et al. Infliximab treatment in the refractory chronic uveitis of juvenile idiopathic arthritis (JIA) [abstract]. American College of Rheumatology 65th Annual Scientific Meeting, November 11–6, 2001. San Francisco, CA. Abstract 1438.
42. Masatlioglu S., Gogus F., Cevirgen D. et al. Infliximab in the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2002. — № 46. — S481.
43. Crandall W.V., Mackner L.M. Infusion reactions to infliximab in children and adolescents: frequency, outcome and predictive model // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — № 17. — P. 75–84.
44. Elliot M.J., Woo P., Charles P. et al. Suppression of fever and the acute-phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$  (cA2) // *Br. J. Rheumatol.* — 1997. — № 36. — P. 589–593.
45. Billiau A.D., Cornillie F., Wouters C. Infliximab for systemic onset juvenile idiopathic arthritis: experience in 3 children // *J. Rheumatol.* — 2002. — № 29. — 1111–1114.
46. Kimura Y., Imundo L.F., Li S.C. High dose infliximab in the treatment of resistant systemic juvenile rheumatoid arthritis [abstract]. American College of Rheumatology 65th Annual Scientific Meeting, November 11–16, 2001. San Francisco, CA. Abstract 1316.
47. Foeldvari I., Kruger E., Schneider T. Acute, non-obstructive, sterile cholecystitis associated with etanercept and infliximab for the treatment of juvenile polyarticular rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* — 2003. — № 62. — P. 908–909.
48. Tutar E., Ekici F., Nacar N. et al. Delayed maculopapular, urticarial rash due to infliximab in two children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis // *Rheumatol.* — 2004. — № 43. — P. 674–675.
49. Armbrust W., Kamphuis S.S., Wolfs T.W. et al. Tuberculosis in a nine-year-old girl treated with infliximab for systemic juvenile idiopathic arthritis // *Rheumatol.* — 2004. — № 43. — P. 527–529.
50. Mangge H., Heinzl B., Grubbauer H-M. et al. Therapeutic experience with infliximab in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis and uveitis // *Rheumatol. Int.* — 2003. — № 23. — P. 258–261.
51. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Бзарова Т.М., и др. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — № 2. — С. 20–30.
52. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R., Wilkinson N., Woo P. et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2007. — № 56. — P. 3096–3106.
53. Долгополова А., Бисярина В., Алексеев А. // *Вопросы ревматологии.* — 1979. — № 4. — P. 3–7.
54. Arnet F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* — 1988. — V. 31. — P. 315–324.
55. Чичасова Н.В., Насонова М.Б., Степанец О.В., Насонов Е.Л. Основные подходы к оценке активности ревматоидного артрита // *Тер. арх.* — 2002. — № 5. — P. 60–63.
56. Van der Heijde D.M.F.M., Van't Hof M.A., Reil P.L.C.M. et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of disease activity score // *Ann. Rheum. Dis.* — 1990. — № 49. — P. 916–920.