

В.А. Кельцев, Л.И. Гребенкина, С.А. Пыркова, Н.С. Пряничникова, С.А. Горюнов, Н.В. Лагода

Самарский государственный медицинский университет

Оценка эффективности и безопасности лечения детей, больных полиартикулярной формой ювенильного идиопатического артрита, инфликсимабом в сочетании с метотрексатом по сравнению с терапией метотрексатом

Contacts:

Kel'tsev Vladimir Alekseevich, PhD, professor, Head of the Department of Theoretical Pediatrics of Samara State Medical University

Address: 208/6, Sadovaya Street, Samara, RF, 442001, Tel.: (846) 373-70-95, e-mail: keltsev@mail.ru

Article received: 27.03.2012, Accepted for publication: 12.04.2012

В статье анализируются результаты исследования эффективности и безопасности лечения инфликсимабом и метотрексатом 28 больных по сравнению с результатами терапии метотрексатом 41 пациента в возрасте от 8 до 17 лет с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита. Длительность наблюдения составила 1 год. Инфликсимаб вводился внутривенно по схеме: на 0-й, 2-й, 6-й нед и далее — через каждые 8 нед в дозе 3,0 мг/кг массы тела на одно введение. Через 46 нед клиническая ремиссия, снижение и нормализация лабораторных показателей активности заболевания, полное восстановление функции в суставах, повышение качества жизни наблюдалось у 57,7% больных, лечившихся инфликсимабом с метотрексатом, и у 16%, получавших метотрексат.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, лечение, инфликсимаб, метотрексат.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является наиболее частым ревматическим заболеванием у детей и характеризуется преимущественным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточ-

ности различной степени выраженности [1]. В основе возникновения и прогрессирующего течения ЮИА лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые проявляются определенной клинической картиной, снижением

V.A. Keltsev, L.I. Grebenkina, S.A. Pyrkova, N.S. Pryanitchnikova, S.A. Goryunov, N.V. Lagoda

Samara State Medical University

Evaluation of efficacy and safety of complex treatment with Infliximab and Methotrexate comparing with Methotrexate monotherapy of children with juvenile polyarticular idiopathic arthritis

In this study the results of the investigation of complex treatment with Infliximab and Methotrexate efficacy and safety of 28 patients comparing with Methotrexate treatment of 41 patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis at the age of 8–17 years are analyzed. The follow-up period was 1 year. Infliximab was administered according to the following scheme: 0, 2, 6 weeks and then every 8 weeks. The dosage of Infliximab in children with early onset of juvenile idiopathic arthritis was 3,0 mg/kg per infusion. Clinical remission, decrease and normalization of laboratory markers, complete restoration of joints function and improvement of life quality in 57,7% were established after 46 weeks of treatment with Infliximab and Methotrexate comparing with 16% in children treated with Methotrexate monotherapy.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, treatment, Infliximab, Methotrexate.

качества жизни и нередко тяжелой инвалидизацией пациента [2]. Достижение контроля над заболеванием возможно только благодаря патогенетическому лечению, направленному на различные механизмы его развития [3–7]. Патогенетическая иммуносупрессивная терапия существенно улучшает клиническое состояние и качество жизни многих больных ЮИА [8]. Однако у ряда пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной [9–13]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии, основанных на современных медицинских технологиях и расшифровке фундаментальных механизмов развития болезни. Появление новых лабораторных маркеров иммуновоспалительного процесса, таких как цитокины и их растворимые рецепторы, позволило разработать эффективные подходы к лечению ревматических болезней. Особое значение в иммунопатогенезе хронических заболеваний человека принадлежит фактору некроза опухоли альфа (ФНО α) [14]. Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО α свидетельствуют о том, что он является центральным компонентом иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите у взрослых и детей и, следовательно, важнейшей мишенью для биологической терапии [7, 14–17].

Одним из первых специфических ингибиторов ФНО α , разрешенных к применению в клинической практике, является инфликсимаб. Препарат представляет собой химерные антитела, состоящие из вариабельной области мышинных высокоаффинных нейтрализующих моноклональных антител к ФНО α (A2), соединенных с фрагментом IgG человека [15]. Внутривенно введенный инфликсимаб связывает находящийся в циркуляции и мембран-связанный ФНО α и тем самым блокирует его эффекты. Моноклональные антитела также вызывают лизис клеток, продуцирующих ФНО α . Высокая специфичность антител исключает возможность их влияния на другие иммунологические механизмы и в минимальной степени изменяет функционирование иммунной системы. Эти свойства позволяют существенно снизить риск «генерализованной иммуносупрессии», которая характерна для некоторых других противовоспалительных лекарственных средств, таких как глюкокортикоиды и цитотоксические препараты. По данным клинических испытаний у взрослых с ревматоидным артритом и немногочисленных исследований у детей с ювенильным идиопатическим артритом, инфликсимаб оказывает быстрый и выраженный терапевтический эффект, а также тормозит прогрессирование анатомической деструкции суставов [18–22]. Терапевтическая эффективность ингибитора ФНО α проявляется уже через 2 нед от начала лечения. При этом уменьшается выраженность симптомов заболевания, тормозится процесс прогресси-

рования костно-хрящевой деструкции [18–22]. Препарат обеспечивает быстрый противовоспалительный эффект, проявляющийся статистически значимым снижением выраженности суставного синдрома, лабораторных показателей активности, уменьшением степени инвалидизации, повышением функциональной способности и качества жизни пациентов [23, 24].

Учитывая неуклонно прогрессирующее течение ювенильного идиопатического артрита, быстрое развитие деструкции суставов, раннюю инвалидизацию и значительное снижение качества жизни пациентов, было проведено настоящее исследование. Целью его явилась сравнительная оценка эффективности и безопасности инфликсимаба в комбинации с метотрексатом по сравнению с терапевтической эффективностью только метотрексата у пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время в исследование включено 69 пациентов с полиартикулярным серонегативным вариантом ЮИА. Для постановки и верификации диагноза использовались классификационные критерии ювенильного идиопатического артрита ILAR (Дурбан, 1997, Эдмонтон, 2001). Контрольную группу составили 30 здоровых детей данного региона проживания тех же возрастных групп, что и больные дети.

Терапевтический эффект метотрексата исследовался у 41 больного с полиартикулярным вариантом ЮИА.

Инфликсимаб назначался больным с неэффективностью метотрексата в дозе 15–25 мг/м² в нед внутримышечно в течение 3 мес и более; с прогрессированием суставного синдрома; с высокими лабораторными показателями активности болезни; с нарастанием функциональной недостаточности суставов и необходимостью эффективного терапевтического воздействия для предотвращения инвалидизации пациентов. Дополнительными критериями включения в исследование были нормальный сывороточный уровень мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ; отсутствие значимых очагов острой и хронической инфекции. При наличии инфекции проводилось соответствующее лечение. Всем больным перед назначением инфликсимаба проводилось тщательное обследование на наличие туберкулеза, включающее туберкулиновый тест (реакция Манту) и рентгенографию грудной клетки. При исключении туберкулезной инфекции больному начиналось лечение инфликсимабом. Контроль клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые 2 нед.

Группы больных, лечившихся метотрексатом, и инфликсимабом с метотрексатом по возрасту полу, длительности заболевания были сопоставимы.

Идентификацию лимфоцитов и их субпопуляций проводили стандартным методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител

к их поверхностным антигенам (CD). С помощью данного метода можно осуществлять одномоментное определение двух и более поверхностных молекул на каждой из исследуемых клеток. Это позволяет получить информацию о субклассе лимфоцитов, стадии их дифференцировки и активации.

Мононуклеарные клетки выделяли из гепаринизированной крови (25 ЕД/мл) с помощью центрифугирования в градиенте плотности Фиколл-верографина ($S = 1,077 \text{ г/см}^3$) по стандартной методике (Фримель, 1987 г.).

Для идентификации фенотипа лейкоцитов использовали моноклональные антитела к CD-антигенам лимфоцитов человека и меченные FITC Fab — фрагменты антимышиных иммуноглобулинов производства НПФ «МедБиоСпектр», Россия.

Определяли субпопуляции Т лимфоцитов: Т хелперы/индукторы (CD4+), Т цитотоксические/супрессорные клетки (CD8+), натуральные киллеры (CD16+), зрелые В лимфоциты (CD19+) и лимфоциты, экспрессирующие специализированный рецептор сигналов к индукции апоптоза — Fas-антиген (CD95+).

Учет результатов проводили с помощью люминисцентного микроскопа, определяя процент светящихся клеток из 200 подсчитанных.

Для оценки функционального состояния системы гуморального иммунитета использовали количественное определение иммуноглобулинов сыворотки крови. Исследование основных классов иммуноглобулинов (А, G, М) осуществлялось методом простой радиальной иммунодиффузии в агаровом теле по Манчини (Manchini G. et al., 1965) в модификации Фехея (Fehey et al., 1965) с использованием моноспецифических антисывороток против иммуноглобулинов человека. Цитокины (ИЛ 1 β , ИЛ 4, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ФНО α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-наборов для *in-vitro* диагностики (ТОО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) по прилагаемым инструкциям, результаты выражали в пг/мл.

Индивидуальная эффективность терапии у детей оценивалась по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР педи) (снижение на 30, 50 и 70% показателя состояния здоровья по оценке пациентом и/или родителями по ВАШ, показателя активности болезни по оценке врачом по ВАШ, индекса качества жизни по SNAQ, числа суставов с активным артритом, числа суставов с нарушением функции и СОЭ). Продолжительность сравнительного клинического исследования составила 12 мес, т. к. большинство исследуемых препаратов начинают оказывать базисное действие в период от 6 нед до 6 мес. Кроме того, достоверно оценить динамику рентгенологических, иммунологических и функциональных показателей на фоне базисной терапии можно только в течение года.

Функциональная активность пациентов ЮИА оценивалась по функциональному классу в соответствии с критериями Штейнброккера [25]. Инфликсимаб назначался с разрешения этического комитета Самарского областного клинического кардиологического диспансера и при наличии информированного согласия родителей пациента или ребенка в возрасте старше 14 лет.

Эффект терапии инфликсимабом оценивался через 1, 6, 14, 30 и 46 нед лечения. Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% улучшения по критериям АКР педи. Под этим понималось как минимум 50% улучшение по сравнению с исходным значением не менее 3 из 6 выше представленных показателей при возможном наличии ухудшения на 30% не более чем 1 из 6 показателей. Оценивалось также 70% улучшение. Эффект оценивался как отличный в случае достижения 70% улучшения, как хороший — 50% и как удовлетворительный — при достижении 30% улучшения. Критериями ремиссии являлись отсутствие суставов с признаками активного воспаления, лихорадки, генерализованной лимфаденопатии, активного увеита при нормальных значениях СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, отсутствии активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни) констатировалась, если пациент удовлетворял всем перечисленным критериям. Клиническая ремиссия устанавливалась в случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 последовательных мес. Безопасность терапии инфликсимабом оценивалась путем учета нежелательных явлений, регулярного контроля гематологических и биохимических показателей. Отмена инфликсимаба являлась критерием исключения из исследования. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). Достоверность различий количественных показателей между двумя независимыми группами оценивалась по критерию Манна-Уитни, между двумя зависимыми группами — по Уилкоксоу. 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

В исследование было включено 69 больных с полиартикулярным вариантом ЮИА в возрасте от 8 до 17 лет. Из них 41 (8 мальчиков, 33 девочки) пациент лечился метотрексатом и 28 (10 мальчиков и 18 девочек) — комбинацией метотрексата с инфликсимабом. До назначения инфликсимаба все дети лечились метотрексатом в дозе 15–25 мг/м² в нед внутримышечно в течение 3 мес и более без эффекта. Пациенты, получавшие

Таблица 1. Динамика показателей активности заболевания у больных ЮИА, лечившихся метотрексатом и комбинацией метотрексата с инфликсимабом

Показатель	Лечение	Наблюдение в неделях					
		До лечения	1-я	6-я	14-я	30-я	46-я
Число суставов с активным артритом, абс.	Метотрексат	5 (4; 9)	4 (3; 8)	3 (3; 7)	3 (3; 7)	2 (2; 6)	2 (2; 6)
	Метотрексат + инфликсимаб	6 (5; 11)	1 (0; 2)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**
Число суставов с нарушением функции, абс.	Метотрексат	6 (5; 11)	6 (5; 11)	5 (5; 10)	4 (4; 9)	3 (3; 9)	3 (3; 8)
	Метотрексат + инфликсимаб	7 (6; 11)	1 (0; 4)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**
Самочувствие (оценка пациентом или его родителем по ВАШ), мм	Метотрексат	70 (62; 90)	65 (54; 80)*	60 (50; 76)*	60 (51; 72)*	57 (54; 71)*	55 (52; 70)*
	Метотрексат + инфликсимаб	65 (54; 75)	43 (22; 68)**	24 (11; 49)**	15 (0; 34)**	0 (0; 23)**	0 (0; 22)**
Активность болезни (оценка врачом по ВАШ), мм	Метотрексат	76 (56; 68)	71 (54; 68)	68 (51; 60)	60 (47; 54)*	59 (46; 55)*	58 (44; 56)*
	Метотрексат + инфликсимаб	75 (60; 87)	37(22; 54)*	11 (1; 23)**	11 (0; 23)**	0 (0; 12)**	0 (0; 4)*

Примечание. * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ — по сравнению с показателями до лечения; ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

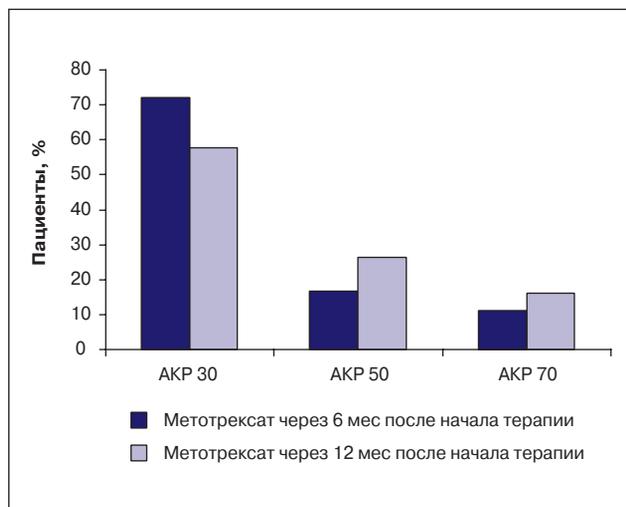
глюкокортикоиды, в исследование не включались. Инфликсимаб назначали на фоне лечения метотрексатом, дозы которого оставались неизменными минимум в течение 4 нед. Инфликсимаб вводился внутривенно через инфузомат в условиях ревматологического отделения по следующей схеме: инфузии на 0-й, 2-й, 6-й нед и далее — через каждые 8 нед в дозе 3 мг/кг массы тела больного.

Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о том, что инфликсимаб оказывает быстрое положительное влияние на показатели активности суставного синдрома, субъективной оценки общего самочувствия и активности болезни по визуальной аналоговой шкале, функциональной способности по опроснику СНАQ. У всех больных полиартикулярным вариантом ЮИА выраженный противовоспалительный эффект наблюдался после 1-й инфузии инфликсимаба (табл. 1). Число суставов с активным артритом после 1-го введения инфликсимаба сократилось на 36%, после 3-й инфузии (6 нед терапии) активный суставной синдром сохранялся у 32% больных. Через 30 нед суставы с признаками активного артрита выявлялись лишь у 11% детей с ЮИА. До начала терапии статистически значимого различия между детьми в группах больных ЮИА по числу суставов с нарушением функции не отмечалось. Динамика улучшения функциональной способности суставов при лечении больных метотрексатом и метотрексатом с инфликсимабом была различной (рис. 1, 2). У детей, получавших метотрексат, уменьшение числа суставов с нарушением функции наблюдалось с 14 нед терапии ($p < 0,01$), тогда

как у пациентов, лечившихся метотрексатом с инфликсимабом, восстановление функции в суставах зафиксировано уже после 1-го введения блокатора ФНО α ($p < 0,001$). Через 14 нед терапии у половины больных, получавших инфликсимаб с метотрексатом, суставов с ограничением функции не было. На фоне монотерапии метотрексатом, функциональная способность восстановилась у 1/3 больных к 30 нед наблюдения. Через 46 нед ограничение движений в суставах определялось лишь у 3 пациентов, лечившихся метотрексатом и инфликсимабом, и у половины детей, получавших метотрексат.

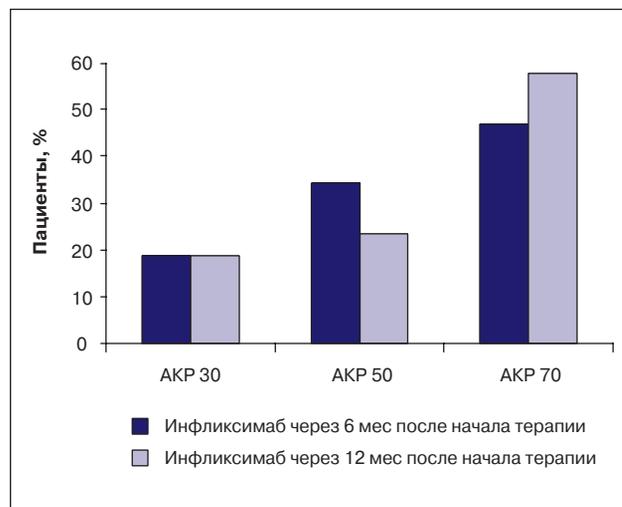
Улучшение функциональной способности пораженных суставов также положительно сказывалось на состоянии здоровья (оценка по опроснику СНАQ). Следует отметить, что в условиях терапии инфликсимабом с метотрексатом у больных наблюдалась более быстрая положительная динамика показателя СНАQ, чем у пациентов, лечившихся метотрексатом (см. табл. 1). После 6-го введения инфликсимаба медиана индекса СНАQ снизилась до 0, тогда как у пациентов, получавших метотрексат, она составила 0,6 балла ($p < 0,05$). До начала терапии, по оценке врача, у всех больных показатели субъективной оценки общего самочувствия по ВАШ были более 30 баллов. Через 1 нед лечения инфликсимабом у всех детей статистически значимо снизились показатели субъективной оценки общего самочувствия (пациентом или его родителем и активности болезни врачом по ВАШ) ($p < 0,001$). У больных ЮИА, лечившихся метотрексатом, субъективная оценка

Рис. 1. Эффективность лечения метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом



Примечание. АКР — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов.

Рис. 2. Эффективность лечения инфликсимабом с метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом



Примечание. АКР — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов.

активности болезни и общее самочувствие изменялись не значительно по сравнению с периодом до начала лечения.

Анализ иммунологических показателей у пациентов с ЮИА до начала лечения выявил существенное повышение в сыворотке крови числа Т лимфоцитов-хелперов CD4+, высокий уровень CD16+, CD95+, IgG, IgM (табл. 2). Уровень ИЛ 1β, ИЛ 4, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ФНО α зна-

чительно превышал таковые показатели у здоровых детей. Через 6 мес у больных, лечившихся метотрексатом, иммунологические показатели как клеточные, так и гуморальные были достоверно ниже, чем до начала терапии, но значительно выше, чем у здоровых детей. Через год от начала лечения положительной динамики изучаемых иммунологических параметров в этой группе не было. У пациентов, получавших метотрексат

Таблица 2. Показатели иммунного и цитокинового статуса у детей, больных ЮИА через 6 мес и 1 год после начала лечения метотрексатом и метотрексатом с инфликсимабом

Показатели	Контрольная группа n = 30	До лечения n = 69	Лечение метотрексатом n = 41		Лечение метотрексатом и инфликсимабом n = 28	
			Через 6 мес	Через 1 год	Через 6 мес	Через 1 год
Мальчики/девочки	9/21	18/51	8/33	8/33	10/18	10/18
CD4+%	35,1 ± 1,1	49,4 ± 1,2*	40,4 ± 1,3**	39,6 ± 1,2**	36,1 ± 1,4***	35,6 ± 1,5***
CD8+%	22,5 ± 0,5	23,6 ± 0,4	22,9 ± 2,1	23,4 ± 2,4	22,6 ± 0,4	22,7 ± 0,3
CD4+/CD8+	1,7 ± 0,5	2,3 ± 0,6	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,4	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,4
CD16+%	14 ± 0,2	14,6 ± 1,1*	13,5 ± 0,5	13,9 ± 0,4	12,1 ± 0,3***	11,7 ± 0,4***
CD95+%	27,5 ± 1,5	49,6 ± 1,6*	37,6 ± 1,5**	36,1 ± 1,6**	31,3 ± 1,9***	30,6 ± 2,1***
IgG, г/л	9,8 ± 1,2	13,5 ± 0,2*	12,5 ± 0,8	12,4 ± 0,9	10,1 ± 1,1***	10,0 ± 1,2**
IgM, г/л	0,94 ± 0,7	2,4 ± 0,5*	1,8 ± 0,7	1,4 ± 0,6	1,2 ± 1,2***	0,9 ± 0,7***
ИЛ 1β, пг/мл	46,8 ± 3,7	106,5 ± 3,6*	85,5 ± 2,3**	71,6 ± 2,6**	59,4 ± 3,1**	58,6 ± 5,2***
ИЛ 4, пг/мл	45,5 ± 3,1	52,3 ± 1,5*	47,8 ± 1,8**	48,9 ± 1,9**	45,3 ± 2,1***	44,4 ± 2,2***
ИЛ 6, пг/мл	7,5 ± 1,1	12,3 ± 1,3*	11,6 ± 1,2	11,3 ± 1,3	14,3 ± 1,4***	14,6 ± 1,6***
ФНО α, пг/мл	43,2 ± 1,1	99,6 ± 2,8*	78,4 ± 2,1**	73,1 ± 2,6**	27,1 ± 1,4***	26,9 ± 1,8***
ИЛ 8, пг/мл	19,8 ± 1,2	42,1 ± 2,8*	35,4 ± 1,3**	27,6 ± 1,4**	19,9 ± 1,6***	19,7 ± 2,1***
ИЛ 10, пг/мл	9,8 ± 1,2	26,6 ± 2,8*	20,4 ± 1,5**	16,6 ± 1,6**	12,1 ± 1,5***	11,6 ± 2,2***

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с нормой; ** $p < 0,05$ при лечении пациентов метотрексатом по сравнению с показателями у больных до лечения; *** $p < 0,05$ при лечении пациентов метотрексатом + инфликсимабом по сравнению с показателями у больных при лечении метотрексатом.

Таблица 3. Нежелательные реакции, выявленные у больных полиартикулярной формой ЮИА при лечении метотрексатом и инфликсимабом в сочетании с метотрексатом

Побочные эффекты	Метотрексат	Инфликсимаб + метотрексат
	n = 41	n = 28
Гастралгии	12	4
Диспепсические расстройства	18	3
Эритематозные высыпания	10	4
Лейкопения, агранулоцитоз	4	1
Микрогематурия	6	2
Головная боль	9	3
Головокружения	11	1
Артериальная гипертензия	–	–
Аллопеция	19	2
Повышение активности трансаминаз	29	13
Всего:	118	33

с инфликсимабом, выявлена стабилизация показателей клеточного иммунитета и приближение уровней иммуноглобулинов к таковым у здоровых детей к 6 мес лечения. Содержание ИЛ 4 и ИЛ 8 было также в пределах нормы к 6-му мес лечения. Уровень ФНО α к шестому мес лечения инфликсимабом в сочетании с метотрексатом был почти в 2 раза ниже, чем у детей контрольной группы. Аналогичные результаты зарегистрированы и через год от начала лечения. Содержание ИЛ 1β, ИЛ 6, ИЛ 10 в сыворотке крови через 6 мес от начала лечения было достоверно ниже ($p < 0,001$), чем до лечения. Аналогичные данные получены и через год. При сравнении цитокиновых показателей у пациентов с ЮИА, лечившихся инфликсимабом с метотрексатом, через 6 мес и 1 год с показателями здоровых детей выявлены достоверно высокие величины ($p < 0,001$) у больных детей. Таким образом, комбинированная терапия инфликсимабом с метотрексатом более позитивно влияла на цитокиновый статус и показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных ЮИА, чем терапия метотрексатом. Однако, несмотря на хорошие клинические результаты, уровень провоспалительных цитокинов ИЛ 1β, ИЛ 6 в крови у этих больных оставался на высоком уровне, что является одним из факторов риска развития обострения заболевания.

Эффективность терапии метотрексатом и метотрексатом с инфликсимабом у детей с полиартикулярным ЮИА по критериям АКР педи представлена на рис. 1 и 2.

Через 6 мес удовлетворительный эффект был зарегистрирован у 72 и 18,8%, хороший — у 16,8 и 34,2%, отличный — у 11,2 и 47% больных, лечившихся метотрексатом и инфликсимабом с метотрексатом, соответственно. Через год удовлетворительный эффект наблюдался у 57,6 и 18,8%, хороший — у 26,4 и 23,5%, отличный — у 16 и 57,7% пациентов, полу-

чавших метотрексат и инфликсимаб с метотрексатом, соответственно.

Результаты исследования эффективности инфликсимаба (Ремикейда) показали, что данный препарат существенно расширил возможности лечения пациентов с тяжелым ЮИА. Это проявилось быстрой и выраженной положительной динамикой показателей, отражающих активность воспалительного процесса, у большинства больных. Отчетливое улучшение часто регистрировалось уже после первой инфузии. При анализе терапевтической эффективности инфликсимаба положительный эффект был отмечен у 100% пациентов с ЮИА, закончивших 12-месячный курс лечения. У 18,8% больных был зарегистрирован удовлетворительный эффект, у 57,7% — клиническая ремиссия. Такие результаты лечения заслуживают весьма высокой оценки, поскольку ранее эти больные длительно лечились без существенного положительного эффекта.

Помимо анализа клинической эффективности, важной составляющей в определении предпочтений при назначении противоревматической терапии является безопасность и переносимость препаратов. Для этого проводилась клинико-инструментальная и лабораторная оценка эффектов их действия с помощью:

- прицельного клинического обследования больных для выявления признаков побочного действия препаратов;
- клинического анализа крови, биохимического исследования крови (общий белок, АСАТ, АЛАТ, мочевины, креатинин, калий), клинического анализа мочи 1 раз в мес;
- офтальмологического обследования 1 раз в 3 мес;
- рентгенографии органов грудной клетки 1 раз в 6 мес.

Нежелательные реакции, выявленные в ходе наблюдения за больными, представлены в табл. 3.

Нежелательных явлений при лечении метотрексатом было больше (118 случаев), чем при терапии инфликсимабом с метотрексатом (33 случая).

Таким образом, переносимость терапии инфликсимабом в сочетании с метотрексатом, в целом, была удовлетворительной. Тяжелых и нежелательных явлений не наблюдалось. Основную обеспокоенность вызывали лабораторные признаки гепатотоксичности, наблюдавшиеся в нашем исследовании довольно часто (у 13 пациентов). Повышение активности трансаминаз не сопровождалось клиническими проявлениями и не приводило к серьезным нарушениям функции печени, а в ряде случаев уменьшалось или прекращалось в ходе продолжающегося применения инфликсимаба на фоне использования «гепатопротекторов», после кратковременного уменьшения разовой дозы инфликсимаба и/или после модификации сопутствующей лекарственной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что инфликсимаб в сочетании с метотрексатом обладает выраженным противовоспалительным эффектом у детей, больных полиартикулярным вариантом ЮИА. Эффективность монотерапии метотрексатом была значительно ниже. У подавляющего большинства пациентов, лечившихся

инфликсимабом в сочетании с метотрексатом, достоверное снижение клинических, лабораторных и иммунологических показателей активности болезни отмечалось уже через 1 нед терапии, тогда как у детей, получавших метотрексат, только через 30 нед лечения.

Оценка эффективности лечения инфликсимабом в комбинации с метотрексатом по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов выявила более быстрый и выраженный терапевтический эффект, чем при лечении метотрексатом. Инфликсимаб в сочетании с метотрексатом индуцировал развитие стойкой клинико-лабораторной ремиссии (по критериям АКР педи) у 57,7% больных в среднем через 1 год после начала лечения, а терапия метотрексатом — лишь у 16% детей. Наряду с высокой эффективностью инфликсимаба в комбинации с метотрексатом, важно отметить его хорошую переносимость.

Таким образом, быстрое снижение клинических, лабораторных и иммунологических показателей активности болезни, полное восстановление функции суставов у большинства больных, стойкий эффект препарата свидетельствует о целесообразности его назначения детям с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом в случае неэффективности метотрексата в течение 1–3 мес лечения.

REFERENCES

- Cassidy J., Petty R. et al. Textbook of paediatric rheumatology, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone. 2002.
- Alekseeva E.I., Litvitskii P.F. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya* [Juvenile Rheumatoid Arthritis: Etiology. Pathogenesis. Clinical Picture. Diagnostic Procedure and Treatment]. Moscow, Vedi, 2007. 365 p.
- Kel'tsev V.A. *Yuvenil'nyi idiopaticheskii artrit* [Juvenile Idiopathic Arthritis]. Samara, OOO IPK «Sodruzhestvo», 2005. 214 p.
- Kel'tsev V.A. *Klinicheskaya artrologiya. Rukovodstvo dlya vrachei* [Clinical Arthrology. Guideline]. Samara, OOO IPK «Sodruzhestvo», 2008. 616 p.
- Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005; 294: 1671–1684.
- Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369: 767–778.
- Schett G. Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis. *Autoimmunity*. 2008; 41: 224–229.
- Alekseeva E.I., Shakhbazyan I.E. *Printsipy patogeneticheskoi terapii tyazhelykh sistemnykh variantov yuvenil'nogo revmatoidnogo artrita. Autoimmunnye zabollevaniya* [Principles of Pathogenetic Therapy Applied for Treatment of Complicated Systematic Forms of Juvenile Rheumatoid Arthritis. Autoimmune Diseases]. Moscow, 2002. 127 p.
- El-Gabalawy H.S., Lipsky R.E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? *Arthritis Res*. 2004; 4 (2): 297–301.
- Foster H.E., Marshall N., Myers A. et al. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 767–775.
- Lomater C., Gerloni V., Gattinara M. et al. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J. Rheumatol*. 2000; 27: 491–496.
- Minden K., Niewerth M., Listing J. et al. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 2392–2401.
- Woo R., Wilkinson N., Prieur A.M. et al. Open label phase 2 trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res. Ther*. 2005; 7: 1281–1288.
- Feldman M., Brennan R., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann. Rev. Immunol*. 1996; 14: 397–440.
- Nasonov E.L. *RMZh — Russian Medical Journal*. 2000; 8 (17).
- Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease. *J. Pathol*. 2008; 214: 149–160.
- Ackermann C., Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2007; 11: 1369–1384.
- Smolen J.S., Man C., van der Heijde D.M. et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann. Rheum. Dis*. 2009; 68 (6): 823–827.
- Takeuchi T., Yamanaka H., Inoue E. et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-

year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J). *Mod. Rheumatol.* 2008; 18 (5): 447–454.

20. Pavelka K., Gatterova J., Tegzova D. et al. Radiographic progression of rheumatoid arthritis in patients from the Czech National Registry receiving infliximab treatment. *Dm. Exp. Rheumatol.* 2007; 25 (4): 540–555.

21. Alekseeva E. I., Bzarova T. M., Valieva S. I. etc. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2008; 7 (2): 22–29.

22. Alekseeva E. I., Alekseeva A. M., Valieva S. I. etc. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2008; 7 (4): 30–44.

23. Corona R, Scarazatti M., Dell'erra L. et al. Active refractory juvenile idiopathic arthritis: treatment with infliximab. Efficacy and safety. *Ital. J. Pediatr.* 2004; 30: 165–168.

24. 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: 258–261.

25. Steinbrocker O., Traeger C. H., Batterman R. C. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J. Am. Med. Assoc.* 1949; 140: 659–662.