

В.А. Кельцев, Л.И. Гребёнкина, Е.Д. Моисеева

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

Эффективность комбинированной терапии адалимумабом с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита

Контактная информация:

Кельцев Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии ИПО СамГМУ

Адрес: 443001, Самара, Чапаевская, д. 89, тел.: +7 (846) 332-16-34, e-mail: keltsev@mail.ru

Статья поступила: 14.12.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Применение генно-инженерных биологических препаратов у больных ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) позволяет добиться хороших результатов лечения. Однако их эффективность у больных, рефрактерных к базисным противоревматическим препаратам, требует дальнейшего анализа. **Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность комбинированной терапии адалимумабом с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у пациентов с ЮИА. **Методы:** проведено проспективное (годовое) сравнительное исследование с анализом результатов терапии детей с полиартикулярным серонегативным вариантом ЮИА, рефрактерным к базисной иммуносупрессивной терапии. Эффективность оценивали по критериями АКР_{педи} и динамике значений показателей клеточного и гуморального иммунитета. Безопасность определяли по числу нежелательных явлений. **Результаты:** комбинированная терапия метотрексатом с адалимумабом у детей с ЮИА ($n = 14$) в более короткие сроки, чем монотерапия метотрексатом ($n = 17$), индуцировала ремиссию артрита. Через 46 нед лечения ремиссия артрита и нормализация лабораторных показателей зарегистрированы у 6 (43%) больных, получавших адалимумаб с метотрексатом, и у 3 (18%) детей, получавших метотрексат ($p = 0,233$); нежелательные явления — в 4 (29%) и 14 (82%) случаях ($p = 0,004$), соответственно. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. **Заключение:** назначение адалимумаба в комбинации с метотрексатом у детей с ЮИА, рефрактерных к базисной иммуносупрессивной терапии, позволяет добиться быстрой ремиссии болезни с сохранением эффекта у значительного числа больных в течение 46 нед терапии.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, цитокины, лечение, адалимумаб, метотрексат.

(Для цитирования: Кельцев В. А., Гребёнкина Л. И., Моисеева Е. Д. Эффективность комбинированной терапии адалимумабом с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (6): 674–680. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1475)

V.A. Keltsev, L.I. Grebyonkina, Ye.D. Moiseeva

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

The Efficacy of Combination Therapy by Adalimumab with Methotrexate and of Monotherapy by Methotrexate for Children Suffering from Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

Background: The use of genetically engineered biological agents in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) allows to achieve good results in treatment. However, their efficacy in patients refractory to basic antirheumatic drugs, requires further analysis.

Objective: To study the efficacy and safety of the combination therapy by adalimumab with methotrexate and of the monotherapy by methotrexate in children with JIA. **Methods:** It was conducted a perspective (annual) comparative research with the analysis of the results of treating children with polyarticular seronegative JIA refractory to basic immunosuppressive therapy. The efficacy was assessed by ACR_{pedi} criteria and by dynamics of values of cellular and humoral immunity indicators. Safety was determined by the number of adverse effects. **Results:** The combination therapy by methotrexate with adalimumab for children with JIA ($n = 14$) in a shorter time than the monotherapy by methotrexate ($n = 17$) induced arthritis remission. After 46 weeks of treatment, the remission of arthritis and the normalization of laboratory findings were reported in 6 (43%) patients treated by adalimumab with methotrexate, and in 3 (18%) children — methotrexate ($p = 0.233$); adverse effects — in 4 (29%) and 14 (82%) cases ($p = 0.004$), respectively. No serious adverse effects have been registered. **Conclusion:** The prescription of adalimumab in combination with methotrexate in children with JIA, refractory to basic immunosuppressive therapy, allows to achieve rapid remission of the disease while preserving the effect in a significant number of patients within 46 weeks of therapy.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, cytokines, treatment, adalimumab, methotrexate.

(For citation: Keltsev V. A., Grebyonkina L. I., Moiseeva Ye. D. The Efficacy of Combination Therapy by Adalimumab with Methotrexate and of Monotherapy by Methotrexate for Children Suffering from Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Voprosy sovremennoy peditrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (6): 674–680. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1475)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частое ревматическое заболевание у детей, характеризующееся поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [1–3]. Лечение детей с ЮИА представляет трудности в связи с тем, что противоревматическая терапия базисными препаратами не всегда достаточно эффективна. С появлением генно-инженерных биологических препаратов результаты лечения детей с ЮИА стали заметно лучше, удалось добиться повышения качества их жизни, снизить степень инвалидизации [4–6].

Угроза инвалидизации больных ЮИА определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии, основанных на современных медицинских технологиях и расшифровке фундаментальных механизмов развития болезни [7, 8]. В связи с этим изучение лабораторных маркеров иммуновоспалительного процесса, таких как цитокины и их растворимые рецепторы, позволило определить ключевую роль в иммунопатогенезе хронических заболеваний человека фактора некроза опухоли (ФНО) α [9–11]. Хорошо известно, что цитокин способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной массы [12–14]. Полагают, что это ключевой медиатор воспаления. Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО α указывают на то, что этот цитокин является важнейшей мишенью для биологической терапии [15–17]. Были разработаны генно-инженерные лекарственные средства — антагонисты ФНО α , его растворимой формы (т.е. свободно циркулирующих в биологических жидкостях молекул), а также фиксированных на клеточных мембранах трансмембранных молекул цитокина. В настоящее время для пациентов доступны инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт; недавно были зарегистрированы голимумаб и цертолизумаба пэгол. За исключением этанерцепта, все эти препараты представляют собой моноклональные антитела к ФНО α .

Адалимумаб — это генно-инженерное моноклональное антитело к ФНО α , пептидная последовательность которого идентична IgG₁ человека. Препарат может применяться как в комбинации с метотрексатом, так и в качестве монотерапии. Для адалимумаба характерна стабильность эффекта при многолетнем применении [11]. Препарат зарегистрирован в США и странах Европы для лечения ревматоидного и псориатического артрита у взрослых, а также для лечения ЮИА. В мире накоплен существенный положительный опыт применения препарата при лечении воспалительных ревматических заболеваний, включая результаты рандомизированных клинических исследований [18–20]. Первый опыт применения адалимумаба при ювенильном артрите был представлен в 2004 г. [14–16]. В ходе исследований отмечен положительный ответ на терапию, согласно педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) [20, 21], показана высокая эффективность адалимумаба у детей с ювенильным артритом, рефрактерным к базисной противоревматической терапии [22, 23].

Целью настоящего исследования было изучить эффективность комбинированной терапии адалимумабом с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у детей, больных полиартикулярным вариантом ЮИА.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное сравнительное нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов с полиартикулярным серонегативным вариантом ЮИА. Диагноз ЮИА устанавливали на основании критериев ILAR (Дурбан, 1997; Эдмонтон, 2001) [17, 18]. У всех больных была зафиксирована неэффективность лечения метотрексатом в дозе 15–25 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно в течение 3 мес и более с прогрессированием суставного синдрома, высокими лабораторными показателями активности болезни, нарастающим функциональной недостаточности суставов, необходимостью эффективного терапевтического воздействия для предотвращения инвалидизации пациентов.

Дополнительными критериями включения в исследование были нормальный сыровоточный уровень мочевины, креатинина, билирубина, печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ); отсутствие значимых очагов острой и хронической инфекции. При наличии инфекции проводилось соответствующее лечение. Всем больным перед назначением адалимумаба выполнено обследование на наличие туберкулеза, включающее туберкулиновый тест (реакция Манту) и рентгенологическое исследование органов грудной клетки. В случае исключения туберкулезной инфекции и разрешения фтизиатра начинали лечение адалимумабом.

В исследование не включались пациенты с базисной терапией глюкокортикоидами.

Контрольную группу составили дети, проходившие обследование в детском кардиоревматологическом отделении Самарского областного клинического кардиологического диспансера для исключения соматической патологии, без аутоиммунных заболеваний, проживавшие в том же регионе, что и дети с ЮИА, и сопоставимые с ними по возрасту.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 05.09.2013 по 06.09.2014 г. Продолжительность наблюдения больных с ЮИА составила 12 мес, поскольку оценить динамику рентгенологических, иммунологических и функциональных показателей на фоне базисной терапии возможно только в течение года [22, 23].

Оценка эффективности и безопасности терапии

Эффект терапии оценивали через 1, 6, 14, 30 и 46 нед лечения. Основным критерием эффективности лечения считали достижение как минимум 50% улучшения по критериям АКР_{педи}, что означало минимум 50% улучшение по сравнению с исходным значением не менее 3 из 6 показателей при возможном ухудшения на 30% не более чем 1 из 6 показателей¹. Оценивали также 70% улучшение по указанным критериям. Эффект считали отличным в случае достижения 70%, хорошим — 50%, удовлетворительным — 30% улучшения.

Критериями ремиссии являлись отсутствие суставов с признаками активного воспаления, отсутствие лихорадки, генерализованной лимфаденопатии, нормальные

¹ Критерии эффективности терапии (по АКР_{педи}): снижение на 30, 50 или 70% значений показателя состояния здоровья при оценке пациентом и/или родителями по ВАШ, показателя активности болезни при оценке врачом по ВАШ, индекса качества жизни по опроснику the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), числа суставов с активным артритом, числа суставов с нарушением функции и СОЭ.

значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ), отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) [6]. Отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни) констатировали, если пациент удовлетворял всем перечисленным критериям. Клиническую ремиссию устанавливали в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 последовательных месяцев. Функциональную активность пациентов оценивали по функциональному классу (ФК) в соответствии с критериями Штейнброккера [6].

Клинико-инструментальная и лабораторная оценка безопасности и переносимости терапии выполнена на основании:

- клинического обследования больных для определения признаков побочного действия лекарственных препаратов;
- клинического анализа крови, результатов биохимического исследования крови (общий белок, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, калий), клинического анализа мочи — как минимум 1 раз/мес каждый;
- офтальмологического обследования — 1 раз/3 мес;
- рентгенологического исследования органов грудной клетки (1 раз/6 мес) на фоне приема иммунодепрессантов и цитостатиков.

Лабораторные исследования

Мононуклеарные клетки выделяли из гепаринизированной крови (25 ЕД/мл) посредством центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографина ($\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$) по стандартной методике [6]. Идентификацию лимфоцитов и их субпопуляций проводили при помощи иммунофлуоресцентного анализа. Для выделения фенотипа клеток использовали моноклональные антитела к CD-антигенам лимфоцитов человека и меченные FITC Fab-фрагменты антимиоциновых иммуноглобулинов (НПФ «МедБиоСпектр», Россия). Выявляли 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 производили с использованием люминесцентного микроскопа, определяя процент светящихся клеток из 200 подсчитанных.

Для оценки состояния системы гуморального иммунитета применяли количественное определение иммуноглобулинов в сыворотке крови. Исследование основных классов иммуноглобулинов (Ig) G и M осуществляли методом простой радиальной иммунодиффузии в агаровом теле по Манчини в модификации Фехея с использованием моноспецифических антисывороток против иммуноглобулинов человека (ТОО «Протеиновый контур», Россия).

Цитокины в сыворотке крови (ИЛ 1 β , 4, 6, 8, 10, ФНО α) и синовиальной жидкости (ИЛ 1 β , 6, 17, ФНО α) определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-наборов для *in vitro*-диагностики

(ТОО «Протеиновый контур», Россия) согласно прилагаемым инструкциям.

Иммунологические параметры определяли исходно, а также через 6 и 12 мес наблюдения (через 4, 8, 12, 16 и 24 нед при определении цитокинов в синовиальной жидкости).

Этическая экспертиза

Протокол исследования утвержден на заседании Локального этического комитета Самарского областного клинического кардиологического диспансера (протокол № 14 от 14.05.2014 г.). Перед проведением исследования было получено подписанное информированное согласие родителей или законного представителя ребенка.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных данных представлено в виде медианы (25-го; 75-го перцентилей). Различия количественных показателей между двумя независимыми группами оценивали с помощью теста Манна–Уитни, между двумя зависимыми группами — с помощью теста Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование был включен 31 ребенок с полиартикулярной формой ЮИА. В связи с недостаточным финансированием Министерством здравоохранения Самарской обл. лечения больных дорогостоящими препаратами и, в частности, генно-инженерными препаратами адалимумаб был назначен 14 больным ЮИА. Характеристика детей, получавших комбинированную терапию, включавшую метотрексат и адалимумаб, и монотерапию метотрексатом, представлена в табл. 1. Возраст детей — от 4 до 17 лет. Девочек было 21, мальчиков — 10. Медиана длительности заболевания в общей группе больных ЮИА составила 4,8 (3,8; 5,6) года.

Динамика клинических характеристик болезни на фоне лечения

Адалимумаб назначали на фоне лечения метотрексатом, дозы которого оставались неизменными (15–25 мг/м² в нед внутримышечно) минимум в течение 4 нед. Детям с площадью тела > 0,5 м² адалимумаб назначали в дозе 40 мг 1 раз/2 нед. Пациентам с площадью тела < 0,5 м² препарат вводили в дозе 20 мг 1 раз/2 нед.

Анализ результатов лечения показал, что адалимумаб оказывал быстрое положительное влияние на показатели активности суставного синдрома, субъективной оценки общего самочувствия и активности болезни по ВАШ, функциональной способности по опроснику SNAQ. У всех больных ЮИА выраженный противовоспалительный эффект наблюдали после 1-й инъекции адалимумаба вне зависимости от длительности болезни (табл. 2).

Таблица 1. Характеристика пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, включенных в исследование

Показатель	Метотрексат + адалимумаб (n = 14)	Метотрексат (n = 17)	p
Девочки, абс. (%)	12 (86)	9 (53)	0,982
Возраст, лет	4,2 (4,4; 6,2)	5,2 (4,6; 5,8)	0,390
Длительность заболевания, лет	1,0 (1,0; 1,2)	1,0 (1,0; 1,2)	0,001

Таблица 2. Динамика показателей активности заболевания у больных ювенильным идиопатическим артритом, находившихся на лечении метотрексатом и комбинацией метотрексата с адалимумабом

Показатель	Лечение	Период наблюдения					
		Исходно	1 нед	6 нед	14 нед	30 нед	46 нед
Суставы с активным артритом, абс.	Метотрексат	5 (4; 9)	4 (3; 8)	3 (3; 7)	3 (3; 7)	2 (2; 6)	2 (2; 6)
	Метотрексат + адалимумаб	6 (5; 11)	1 (0; 2)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**
Суставы с нарушением функции, абс.	Метотрексат	6 (5; 11)	6 (5; 11)	5 (5; 10)	4 (4; 9)	3 (3; 9)	3 (3; 8)
	Метотрексат + адалимумаб	7 (6; 11)	1 (0; 4)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**
Оценка самочувствия пациента (по ВАШ), мм	Метотрексат	70 (62; 90)	65 (54; 80)*	60 (50; 76)*	60 (51; 72)*	57 (54; 71)*	55 (52; 70)*
	Метотрексат + адалимумаб	65 (54; 75)	43 (22; 68)**	24 (11; 49)**	15 (0; 34)**	0 (0; 23)**	0 (0; 22)**
Активность болезни (по ВАШ), мм	Метотрексат	76 (56; 68)	71 (54; 68)	68 (51; 60)	60 (47; 54)*	59 (46; 55)*	58 (44; 56)*
	Метотрексат + адалимумаб	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 исходными значениями показателя.

Число суставов с активным артритом у пациентов после 1-го введения адалимумаба сократилось на 36%; после 3-й инъекции препарата активный суставной синдром сохранялся лишь у 4 больных. Через 30 нед от начала лечения блокатором ФНО α суставы с активным артритом выявлены только у 2 детей с ЮИА.

До начала терапии дети с ЮИА в сравниваемых группах были сопоставимы по числу суставов с нарушением функции. Динамика функциональной способности суставов при лечении больных метотрексатом и метотрексатом в комбинации с адалимумабом была различна: статистически значимые различия ($p < 0,001$) определялись уже к 6-й нед лечения (см. табл. 2). У детей, получавших только метотрексат, значительное уменьшение числа суставов с нарушением функции наблюдали с 14-й нед терапии, тогда как у пациентов на комбинированной терапии метотрексат + адалимумаб восстановление функции в суставах зафиксировано уже после 1-го введения блокатора ФНО α . Спустя 14 нед суставов с ограничением функции не определяли у 1/2 больных, получавших адалимумаб с метотрексатом, тогда как в группе сравнения ограничение функции в суставах сохранялось у 7 детей. У 1/3 больных, получавших монотерапию метотрексатом, функциональная способность восстановилась к 30-й нед лечения. Через 46 нед комбинированной терапии метотрексатом и адалимумабом ограничение движений в суставах определялось лишь у 3 пациентов, при лечении метотрексатом — у 9 детей.

Улучшение функциональной способности пораженных суставов сопровождалось положительными изменениями состояния здоровья (согласно опроснику СНАQ). Следует отметить, что в условиях лечения адалимумабом с метотрексатом у больных наблюдали более быструю положительную динамику оценки по СНАQ, чем у пациентов, находившихся на базисной терапии метотрексатом. После 6-го введения адалимумаба (46 нед) медиана значений индекса СНАQ у всех детей при лечении метотрексатом с адалимумабом снизилась до 0, тогда как у пациентов, находившихся на базисной терапии метотрексатом, она составила 0,6 балла ($p = 0,05$).

До начала лечения адалимумабом активность болезни по субъективной оценке врача была выше у всех детей с ранним артритом ($p = 0,001$). У всех больных исходные значения субъективной оценки общего самочувствия по ВАШ составили > 30 баллов. Спустя 1 нед от начала

лечения адалимумабом выявлена не только статистически значимая (как и в группе монотерапии метотрексатом), но и клинически выраженная положительная динамика показателей субъективной оценки пациентом или его родителем общего самочувствия, а также активности болезни по оценке врачом (см. табл. 2). В течение всего последующего периода наблюдения различия между группами детей по субъективным оценкам активности болезни и общего самочувствия оставались значимыми. У больных ЮИА на монотерапии метотрексатом субъективные оценки активности болезни и общего самочувствия слабо изменялись по сравнению с исходными.

Оценка эффективности лечения по критериям АКР_{педи}

При лечении больных ЮИА только метотрексатом удовлетворительный результат (30% улучшение по критериям АКР_{педи}) через 30 нед от начала терапии был зафиксирован у 12 из 17 (71%), через 46 нед — у 9 из 17 (53%) детей. Хороший эффект (50% улучшение) наблюдали у 3 (18%) и 4 (24%) больных, отличный (70% улучшение) — у 2 (12%) и 3 (18%) детей с ЮИА, соответственно.

Удовлетворительный эффект на фоне лечения адалимумабом с метотрексатом через 30 нед от начала лечения отмечен у 13 из 14 (93%) больных, через 46 нед — у всех пролеченных детей с ЮИА. Хороший эффект лечения адалимумабом в сочетании с метотрексатом получен у 9 (64%) и 10 (71%) больных, отличный — у 5 (36%) и 6 (43%) детей.

Изменение лабораторных характеристик болезни на фоне лечения

У больных ЮИА до начала лечения в крови выявлены существенно более высокие, в сравнении с детьми контрольной группы, значения доли Т-хелперов (CD4+), клеток с фенотипом CD16+, CD95+, а также более высокая концентрация IgG и IgM. Содержание цитокинов ИЛ 1 β , 4, 6, 8, 10 и ФНО α у больных с ЮИА также значительно превышало показатели детей без ЮИА (табл. 3).

Через 6 мес монотерапии метотрексатом значения показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета были ниже, чем до начала лечения, но по-прежнему значительно выше, чем у детей контрольной группы. Через 12 мес от начала монотерапии клинически значимой положительной динамики изучаемых иммунологических параметров не выявлено. При комбинированной терапии

Таблица 3. Показатели иммунного и цитокинового статуса у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом через 6 и 12 мес от начала исследования

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	Исходно (n = 31)	Метотрексат (n = 17)		Метотрексат + адалимумаб (n = 14)	
			Через 6 мес	Через 12 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
Мальчики/девочки	9/21	15/26	8/9	8/9	7/7	7/7
CD4+, %	35,1 (27,1; 38,4)	49,4 (34,5; 58,5)**	40,4 (36,4; 47,5)**	39,6 (37,2; 42,5)**	36,1 (33,2; 39,7)***	35,6 (31,3; 39,8)***
CD8+, %	22,5 (18,5; 28,1)	23,6 (17,6; 28,9)	22,9 (17,9; 28,9)	23,4 (17,7; 27,6)	22,6 (17,6; 26,9)	22,7 (17,8; 27,1)
CD4+/CD8+	1,7 (0,7; 2,7)	2,3 (1,6; 2,9)	1,7 (0,6; 2,8)	1,7 (0,7; 2,7)	1,5 (0,5; 2,7)	1,5 (0,6; 2,9)
CD16+, %	14,1 (9,2; 27,1)	14,6 (9,5; 27,8)	13,5 (8,2; 28,1)	13,9 (7,6; 26,5)	12,1 (7,6; 29,5)*	11,7 (7,4; 29,8)*
CD95+, %	27,5 (21,4; 34,5)	49,6 (39,5; 58,7)***	37,6 (34,6; 47,8)**	36,1 (31,1; 48,8)**	31,3 (27,1; 46,8)***	30,6 (24,5; 44,3)***
IgG, г/л	9,8 (8,4; 12,3)	13,5 (9,5; 21,8)**	12,5 (8,1; 24,1)	12,4 (7,6; 23,5)	10,1 (7,4; 21,8)**	10,0 (7; 18,8)**
IgM, г/л	0,9 (0,4; 11,2)	2,4 (1,4; 4,2)**	1,8 (0,6; 2,8)	1,4 (0,5; 2,7)	1,2 (0,8; 2,8)	0,9 (0,6; 2,9)
ИЛ 1β, пг/мл	46,8 (39,5; 58,7)	106,5 (89,6; 128,4)*	85,5 (68,8; 99,8)**	71,6 (58,7; 89,9)**	59,4 (41,1; 65,3)**	58,6 (48,5; 86,3)**
ИЛ 4, пг/мл	45,5 (37,4; 57,6)	52,3 (37,4; 57,6)	47,8 (34,3; 56,8)	48,9 (36,6; 58,9)	45,3 (34,1; 59,8)	44,4 (33,2; 58,7)
ИЛ 6, пг/мл	7,5 (5,4; 9,1)	12,4 (8,2; 24,1)	11,6 (7,4; 21,8)	11,3 (6,1; 20,8)	14,3 (9,1; 22,6)	14,6 (8,8; 24,7)
ИЛ 8, пг/мл	19,8 (13,4; 27,1)	42,1 (34,2; 59,7)*	35,4 (33,6; 56,8)*	27,6 (15,7; 38,8)**	19,9 (16,3; 28,1)**	19,7 (16,1; 27,2)**
ИЛ 10, пг/мл	9,8 (7,5; 14,6)	26,6 (14,7; 39,5)**	20,4 (17,4; 29,1)*	16,6 (10,8; 28,7)*	12,1 (6,1; 20,8)**	11,6 (8,4; 20,9)**
ФНО α, пг/мл	43,2 (35,4; 58,5)	99,6 (88,6; 127,3)**	78,4 (68,7; 88,9)*	73,1 (64,4; 90,2)*	27,1 (17,6; 36,9)**	26,9 (16,8; 37,8)**

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — при сравнении со значениями у детей контрольной группы.

больных ЮИА значения показателей клеточного иммунитета и концентрации иммуноглобулинов были близки к таковым у детей контрольной группы уже к 6-му мес лечения. Уровни противовоспалительных цитокинов ИЛ 4 и 10 через 6 мес лечения находились в пределах нормы, уровень ФНО α был вдвое ниже, чем у детей контрольной группы. Эти различия сохранялись и через 12 мес от начала лечения. Содержание ИЛ 1β, 6 и 8 в сыворотке крови через 6 и 12 мес от начала лечения было ниже, чем исходные значения этих показателей (см. табл. 3).

Концентрация провоспалительных цитокинов ФНО α, ИЛ 1β, 6 и 17 в синовиальной жидкости у больных с ЮИА представлена в табл. 4. Исходно уровень цитокинов в синовиальной жидкости у больных ЮИА превышал значения аналогичных показателей в сыворотке крови. В процессе лечения положительная динамика (снижение) содержания цитокинов в синовиальном содержимом отмечалась у больных обеих групп. Вместе с тем лучшая динамика концентрации цитокинов в синовиальном содержимом зафиксирована на фоне лечения адалимумабом. Однако даже к концу периода наблюдения (через 24 нед) концентрация цитокинов в синовиальной жидкости у больных ЮИА оставалась существенно более высокой в сравнении с таковой в сыворотке крови.

Безопасность и переносимость терапии

На основании клинического и лабораторного обследования в группе монотерапии метотрексатом было зафиксировано 61 нежелательное явление, в группе комбинированного лечения — 3 случая нежелательных явлений (табл. 5). Переносимость лечения адалимумабом в сочетании с метотрексатом в целом была признана

удовлетворительной. Тяжелых и серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Повышение активности трансаминаз (у 3 пациентов) не сопровождалось клиническими проявлениями нарушений функции печени и прекращалось в ходе продолжающегося применения адалимумаба (после кратковременного уменьшения разовой дозы препарата) на фоне использования гепатопротекторного средства (эссенциальные фосфолипиды) детям в возрасте 12 лет и старше по 2 капсулы 2 раза/сут на протяжении 30 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка эффективности и безопасности длительного лечения ингибитором ФНО α адалимумабом у пациентов с ЮИА — актуальная задача. В исследовании PREMIER к концу 1-го года лечения 50% улучшение по критериям АКР было зарегистрировано у 62% пациентов, получавших комбинацию метотрексата и адалимумаба, и у 46% больных, лечившихся метотрексатом [14].

В нашем исследовании получены аналогичные результаты. Глобальная эффективность по критериям улучшения АКР_{педи} и критериям ремиссии C. Wallace была значимо выше на фоне лечения адалимумабом с метотрексатом, чем только метотрексатом. Через 1 год уровень ответа по критериям АКР_{педи} 50 составил 75 и 25% в условиях лечения адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Анализ голландского регистра по мониторингу больных ревматоидным артритом, получавших адалимумаб (DREAM), также продемонстрировал схожую с нашим исследованием эффективность. Через 1 год удовлетворительный и хороший ответ на лечение адалимумабом по критериям EULAR отмечен у 78% пациентов [15].

Таблица 4. Содержание цитокинов в синовиальной жидкости у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в зависимости от проводимого лечения

Показатель	Лечение	Контрольная группа (n = 11)	Период наблюдения (n = 17/14)					
			Исходно	4 нед	8 нед	12 нед	16 нед	24 нед
ИЛ 1, пг/мл	Метотрексат	46,8 (35,7; 54,4)	441,7 (422,4; 486,6)**	281,3 (265,7; 311,4)**	225,2 (214; 243,8)**	211,4 (205,3; 225,7)**	208,3 (201,3; 221,5)**	204,6 (195,3; 218,4)**
	Метотрексат + адалимумаб			180,3 (165,4; 217,8)**	165,9 (152,4; 181,7)**	143,4 (131,7; 151,5)**	161,8 (150,4; 174,8)**	99,8 (91,8; 121,5)**
ИЛ 6, пг/мл	Метотрексат	7,5 (6,1; 9,2)	388,1 (368,7; 397,4)**	281,5 (264,6; 314,6)**	240,9 (228; 264,7)**	234,6 (229; 268,3)**	223,8 (215,7; 245,7)**	221,9 (214,8; 245,7)**
	Метотрексат + адалимумаб			180, (168,3; 218,7)**	102,6 (92,7; 124,5)**	100,6 (93,6; 121,9)**	99,2 (90,5; 122,5)**	97,6 (91,3; 119,6)**
ФНО α, пг/мл	Метотрексат	9,6 (8,1; 11,6)	44,5 (36,7; 54,6)**	34,2 (27,7; 41,6)**	32,1 (26,3; 40,1)**	30,1 (24,8; 40,8)**	26,2 (21,4; 39,9)**	25,9 (20,3; 36,4)**
	Метотрексат + адалимумаб			28,2 (23,7; 41,1)**	20,2 (16,3; 28,8)**	17,6 (13,5; 24,8)**	15,1 (12,3; 23,6)**	14,1 (11,1; 22,7)**
ИЛ 17, пг/мл	Метотрексат	4,0 (2,8; 8,4)	8,6 (6,1; 14,3)*	7,1 (4,1; 10,5)	6,9 (3,1; 10,5)	6,7 (3,0; 10,4)	6,4 (3,1; 9,9)	6,1 (3,2; 9,6)
	Метотрексат + адалимумаб			6,1 (4,2; 11,6)	5,6 (4,0; 9,6)	5,4 (3,9; 7,6)	4,2 (3,7; 6,4)	4,0 (3,4; 5,4)

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ — при сравнении со значениями у детей контрольной группы.

Таблица 5. Нежелательные явления, зафиксированные на фоне монотерапии метотрексатом и комбинированного применения метотрексата с адалимумабом у больных полиартикулярной формой ювенильного идиопатического артрита

Нежелательные явления	Метотрексат (n = 17)	Метотрексат + адалимумаб (n = 14)
Гастралгии	11	-
Диспепсические расстройства	16	1
Эритематозные высыпания	3	-
Лейкопения, агранулоцитоз	2	-
Микрогематурия	1	-
Головная боль	3	-
Головокружения	4	-
Алопеция	6	-
Повышение активности трансаминаз*	15	3
Всего	61	4

Примечание. * — значения активности АЛТ, АСТ, превышающие референсные значения более чем на 25%.

Результаты самого большого открытого мультицентрового исследования эффективности адалимумаба в сочетании с различными иммунодепрессантами (ReAct) были опубликованы в 2007 г. [16]. В исследование были включены более 6,5 тыс. пациентов с ревматоидным артритом, которые получали адалимумаб в дозе 40 мг/нед подкожно в течение 12 нед. К 24-й нед лечения у 69% пациентов зарегистрировано 30%, у 42% — 50%, у 18,4% — 70% улучшение по критериям АКР. По критериям EULAR, у 33% пациентов был зарегистрирован хороший, а у 83% — удовлетворительный ответ. В нашем исследовании также проводилась оценка эффективности адалимумаба через 6 мес от начала лечения. Уровень ответа по критериям АКР_{педи} 30/50/70 был очень высоким и составил 93, 64 и 36%, соответственно.

Анализ иммунологических показателей у больных ЮИА до начала лечения продемонстрировал существен-

ное повышение в сыворотке крови содержания Т лимфоцитов-хелперов (CD4+), высокий уровень CD16+, CD95+, IgG, IgM. Концентрация цитокинов ИЛ 1β, 4, 6, 8, 10 и ФНО α значительно превышала показатели детей контрольной группы. Через 30 нед от начала исследования в группе монотерапии метотрексатом значения показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета были ниже исходных значений, но значительно выше, чем у детей контрольной группы. Анализ показателей через 46 нед от начала лечения не показал отчетливой положительной динамики изучаемых иммунологических параметров. При комбинированной терапии больных ЮИА метотрексатом с адалимумабом выявлена стабилизация параметров клеточного иммунитета и содержания иммуноглобулинов с достижением к 30-й нед терапии значений, близких к показателям у детей контрольной группы. Таким образом, комбинированная терапия ада-

лимумабом с метотрексатом показала лучший результат по сравнению с лечением только метотрексатом. Однако, несмотря на хорошие клинические результаты, концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ 1 β , 6, 8 в крови оставалась на высоком уровне.

Учитывая, что органом-мишенью при ЮИА являются суставы, представлялось необходимым изучить динамику концентрации цитокинов в синовиальной жидкости на фоне проводимой терапии. Концентрация провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ 1 β , 6, 17 в синовиальной жидкости у больных с ЮИА до начала лечения была увеличена и превышала аналогичные показатели в сыворотке крови у исследуемых больных. В процессе лечения отмечалась положительная динамика содержания цитокинов, а именно их снижение в синовиальном содержимом. Лучшая динамика концентрации цитокинов в синовиальной жидкости отмечалась при лечении адалимумабом по сравнению с показателями уровня цитокинов у больных, получавших в качестве базисной терапии метотрексат. Сравнительный анализ содержания цитокинов в синовиальной жидкости в процессе лечения

больных ЮИА позволил сделать вывод, что, несмотря на проводимое лечение, показатель остается на высоком уровне, что может стать одним из факторов нестабильности терапевтического эффекта при лечении метотрексатом и комбинацией адалимумаба с метотрексатом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Быстрое снижение клинических, лабораторных, иммунологических показателей активности болезни, полное восстановление функции суставов у подавляющего большинства больных, хороший эффект адалимумаба у пациентов с ЮИА свидетельствуют в пользу целесообразности его назначения детям на ранних стадиях болезни в случае неэффективности метотрексата в течение 1–3 мес лечения. Адалимумаб является безопасным и перспективным препаратом для лечения ювенильного артрита, рефрактерного к стандартной иммуносупрессивной терапии. Анализ цитокинового спектра в крови и синовиальной жидкости у больных ЮИА прогностически важен для оценки эффективности лечения и возможных исходов заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley C.B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011. 794 p.
- Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. М.: Веди. 2007. 368 с.
- Алексеева ЕИ, Баранов АА. Руководство по биологической терапии. М. 2011. С. 247.
- Кельцев ВА. Клиническая артрология (руководство для врачей). Самара: Содружество. 2010. 616 с.
- Hashkes PJ, Laxer RM. 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. Immune cells and mediators of inflammatory arthritis. Review. Autoimmunity. 2008;41:224–229.
- Gabalawy HS, Lipsky RE. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? Arthritis Res. 2004;4(2):297–301.
- Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. Exp Opin Biol Ther. 2013;13(3):361–376.
- Minden K, Niewerth M, Listing J, Listing G. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009;46:2392–2401.
- Woo R, Wilkinson NR, Prieur AM, Ganser G. 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.
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):163–169.
- Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Лучихина ЕЛ. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования. Терапевтический архив. 2012;84:22–28.
- Kingsbury DJ, Pierre Quartier DJ, Karunaratne PM, Kalabic J, Kupper H. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. Clin Rheumatol. 2014. Doi: 10.1007/s10067-014-2498-1.
- Ruperto N, Lovell DJ, Reiff A, Gamir M, Higgins G, Kone-Paut I, Jones OY, Chalome E, Ilowite N, Wouters C, McIlraith MJ, Liu S, Kupper H, Giannini EH, Martini A. OLE DE038: Long-Term Efficacy and Safety of ADA for up to 6 years in Patients with JIA. ACR11. Arthritis Rheum. 2011;63(10). Abstr. 265.
- Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. J Pathol. 2012;214:149–160.
- Ackermann C, Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease. Exp Opin Ther Targets. 2010;11:1369–1384.
- Tynjala P, Kotaniemi K, Lindahl P, Becker GC, Biom M. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. Rheumatology. 2010;47 (3):339–344.
- Biester S, Deuter C, Michels H, Becker G. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. Brit J Ophthalmol. 2007;91(3):319–324.
- Лисицин АО, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ, Валиева СИ, Чомахидзе АМ, Исаева КБ. Опыт применения адалимумаба у больной юношеским полиартритом с поражением глаз. Вопросы современной педиатрии. 2008;7(5):115–120.
- Денисова РВ, Алексеева ЕИ, Исаева КБ, Слепцова ТВ, Бзарова ТМ, Валиева СИ, Митенко ЕВ, Чистякова ЕГ, Чомахидзе АМ, Фетисова АН, Ломакина ОЛ. Опыт применения адалимумаба у больного с системным ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(6):123–129.
- Кельцев ВА, Гребёнкина ЛИ, Моисеева ЕД. Сравнительная оценка эффективности и безопасности лечения адалимумабом в комбинации с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у детей с полиартрикулярным ювенильным идиопатическим артритом в сочетании с увеитом. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(6):60–66.
- Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ, Валиева СИ, Денисова РВ, Исаева КБ, Чистякова ЕГ, Чомахидзе АМ, Слепцова ТВ, Тайбулатов НИ, Фетисова АН, Шингарова МШ. Эффективность и безопасность длительного применения адалимумаба с иммунодепрессантами при ювенильном идиопатическом артрите без системных проявлений. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(4):464–476.