

М.А. Давыдова, Г.В. Санталова, Е.Р. Стадлер, Е.С. Гасилина

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

Динамика деструктивных изменений суставов при ювенильном идиопатическом артрите у детей, получавших метотрексат или комбинацию метотрексата и тоцилизумаба: результаты когортного исследования

Контактная информация:

Давыдова Мария Александровна, аспирант кафедры факультетской педиатрии СамГМУ

Адрес: 443079, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: +7 (846) 332-16-34, e-mail: mar6412@yandex.ru

Статья поступила: 18.10.2017 г., принята к печати: 26.12.2017 г.

502

Деструктивные поражения суставов при ювенильных артритах неизбежно приводят к стойкой потере трудоспособности в зрелом возрасте. Этих последствий можно избежать при помощи ранней терапии болезни. **Цель исследования:** оценить динамику деструктивных изменений суставов при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) у детей в зависимости от варианта базисной терапии. **Методы.** Изучали результаты лечения детей с ЮИА с системным началом, активным суставным синдромом, без активных системных проявлений, госпитализированных в областной клинический кардиологический диспансер. Критерии активности ЮИА на момент госпитализации: ≥ 3 суставов с активным артритом; оценка активности болезни врачом ≥ 3 баллов из 10; оценка благополучия пациентом или родителем ≥ 3 баллов из 10; назначение базисной терапии не позднее 6 мес от дебюта заболевания. Результаты лечения сравнивали в группах монотерапии метотрексатом (госпитализация с января 2008 по декабрь 2010 г.) и комбинированной терапии метотрексатом и тоцилизумабом (январь 2014 – сентябрь 2016 г.). Основным исходом терапии ЮИА считали выраженность деструкции суставов через 6, 12 и 24 мес, определенной по модифицированному методу Шарпа, а также рентгенограммам, полученным из историй болезни пациентов. **Результаты.** Группы исследования были сопоставимы по полу и возрасту пациентов, возрасту дебюта ЮИА, активности болезни на момент госпитализации и исходной оценке деструкции суставов — медиана 165 (131; 187) и 162 (124; 171) ($p = 0,116$). Модифицированный счет Шарпа в группе монотерапии метотрексатом был выше, чем в группе комбинированной терапии: через 6 мес — 142 (126; 163) и 87 (72; 112) ($p < 0,001$), через 12 мес — 166 (121; 210) и 75 (29; 89) ($p < 0,001$), через 24 мес — 165 (113; 198) и 52 (26; 73) ($p < 0,001$) соответственно. При первом введении тоцилизумаба у 4 детей отмечались тошнота и боль в животе, у 3 — головная боль. **Заключение.** Базисная терапия метотрексатом и тоцилизумабом замедляет деструкцию суставов у больных ЮИА с системным началом, активным суставным синдромом, без активных системных проявлений.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, тоцилизумаб, деструкция суставов, модифицированный метод Шарпа.

(Для цитирования: Давыдова М.А., Санталова Г.В., Стадлер Е.Р., Гасилина Е.С. Динамика деструктивных изменений суставов при ювенильном идиопатическом артрите у детей, получавших метотрексат или комбинацию метотрексата и тоцилизумаба: результаты когортного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (6): 502–508. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1823)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является распространенным заболеванием, частота которого составляет от 2 до 16 случаев на 100 тыс. детей [1]. Болезнь характеризуется хроническим артритом неизвестной этиологии, длительностью не менее 6 нед и началом в возрасте до 16 лет [1, 2]. Ювенильные артриты — это неоднородная группа заболеваний, проявления которых варьируют от относительно легкого воспаления одного сустава до тяжелого поражения нескольких суставов, приводящих к их деструктивным изменениям и потере трудоспособности в зрелом воз-

расте. Этих долгосрочных последствий можно избежать при помощи терапии с доказанной эффективностью в раннем периоде болезни, в период так называемого окна возможностей [3, 4].

Тактика лечения ЮИА у детей за последние десятилетия заметно изменилась, что привело к значительному снижению риска ранней инвалидизации [5]. Вместе с тем ограниченной остается эффективность терапии ЮИА по предотвращению деструктивных изменений суставов [4]. Главное свойство так называемых базисных (болезньмодифицирующих) препаратов, которое отличает их от противовоспалительных (симптоматиче-

ских) средств, — это способность влиять на прогрессирование костно-хрящевого повреждения. Однако немногие из используемых в лечении детей с ЮИА препаратов действительно способны снизить скорость суставной деструкции [6, 7].

Анализ влияния метотрексата на рентгенологическое прогрессирование ЮИА изучен в единичных исследованиях. Так, С. Wallace и соавт. отметили заживление костных эрозий у 2 больных, достигших ремиссии в результате терапии метотрексатом [8]. А. Reiff и соавт. наблюдали 15 пациентов с ЮИА, получавших метотрексат в дозах 0,4–0,75 мг/кг в неделю в течение 12 мес. Только у 2 из 5 пациентов, ответивших на терапию, сохранялись признаки рентгенологического прогрессирования костно-хрящевой деструкции суставов, в то время как у 8 из 10 больных, не ответивших на терапию, были отмечены признаки прогрессирования. Из 5 пациентов без признаков рентгенологического прогрессирования только у 1 было зарегистрировано заживление костных эрозий [9]. В исследовании L. Harel и соавт. показано, что у 11 из 17 пациентов, получавших метотрексат в дозе 7,5–10 мг/м² в нед в течение 2,5 лет, не обнаружено увеличения числа костных эрозий [10]. Важно, что признаки рентгенологического прогрессирования ЮИА несут дополнительную информацию не только о степени тяжести болезни, но и о ее динамике на фоне лечения даже в отсутствии клинических проявлений [11, 12]. Последнее может быть использовано для повышения точности фармакоэкономической оценки терапии при ЮИА [13].

Согласно рекомендациям национальных и международных руководств по лечению ЮИА, при резистентности к метотрексату в течение 3 мес (в т.ч. и при прогрессировании деструкции суставов) рекомендуется заменить его на биологические препараты либо комбинировать

с ними [1, 6]. При этом применение метотрексата в комбинации с тоцилизумабом в течение 12 мес приводит к подавлению рентгенологического прогрессирования деструкции суставов у большего числа (81–84%) больных, чем в группе пациентов, получавших только метотрексат (67%) [14, 15]. В России опубликованы результаты единичных исследований по оценке антидеструктивных свойств метотрексата и тоцилизумаба у детей с ЮИА [16, 17]. В частности, через 1 год лечения метотрексатом (по 50 мг 1 раз/нед внутривенно в течение 6 нед с последующим пероральным приемом в дозе 12,5–15 мг/м²) отмечалось замедление прогрессирования деструкции суставов, обнаруживаемое рентгенологически. В результате 0-я степень рентгенологических изменений была зафиксирована у 4 из 16 детей, 2–3-я — у 3 пациентов [16]. В другом исследовании было отмечено, что для контроля деструкции суставов при ЮИА решающее значение имеет раннее назначение базисной терапии [17].

Целью нашего исследования было изучить динамику деструктивных изменений суставов при ЮИА у детей в зависимости от варианта базисной терапии.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное исследование с историческим контролем.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты мужского и женского пола в возрасте 0–17 лет с верифицированным (согласно критериям [1]) диагнозом ЮИА;
- юношеский артрит с системным началом, активным суставным синдромом, без активных системных проявлений (согласно критериям [6]);

Maria A. Davydova, Galina V. Santalova, Elena R. Stadler, Elena S. Gasilina

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Dynamics of Destructive Joint Changes in Juvenile Idiopathic Arthritis in Children who Received Methotrexate or Methotrexate-Tocilizumab Combination: a Cohort Study

Background. Destructive joint damages in juvenile arthritis inevitably lead to persistent disability in adulthood. These consequences can be avoided by resorting to early therapy of the disease. **Objective.** Our aim was to assess the dynamics of destructive joint changes in juvenile idiopathic arthritis (JIA) in children, depending on a basic therapy. **Methods.** We studied the treatment results of children with systemic-onset JIA with active joint syndrome without active systemic manifestations hospitalized in the regional clinical cardiological health center. JIA activity criteria at the time of hospitalization: ≥ 3 joints with active arthritis; the assessment of the disease activity by a doctor ≥ 3 points out of 10; the assessment of wellbeing by the patient or a parent ≥ 3 points out of 10; the appointment of basic therapy no later than 6 months from the disease onset. Treatment results were compared in the groups of methotrexate (hospitalization from January 2008 to December 2010) and methotrexate + tocilizumab (January 2014 — September 2016). The main outcome of JIA therapy was the severity of joint destruction in 6, 12 and 24 months as determined by the modified Sharpe ratio according to radiographs obtained from patients' medical records. **Results.** The study groups were comparable in terms of sex and age of the patients, JIA onset age, the disease activity at the time of hospitalization, and the initial assessment of joint destruction — (median) 165 (131; 187) and 162 (124; 171) ($p = 0.116$). Under pressure of therapy, the modified Sharpe score in the group of methotrexate monotherapy was higher than in the group of combined therapy: in 6 months — 142 (126; 163) and 87 (72; 112) ($p < 0.001$); in 12 months — 166 (121; 210) and 75 (29; 89) ($p < 0.001$); in 24 months — 165 (113; 198) and 52 (26; 73) ($p < 0.001$). At the first administration of tocilizumab, 4 children had nausea and abdominal pain, and 3 children had headache. **Conclusion.** Basic therapy with methotrexate and tocilizumab inhibits the destruction of joints in patients with systemic-onset JIA with active joint syndrome without active systemic manifestations.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, tocilizumab, joint destruction, the modified Sharpe ratio.

(**For citation:** Davydova Maria A., Santalova Galina V., Stadler Elena R., Gasilina Elena S. Dynamics of Destructive Joint Changes in Juvenile Idiopathic Arthritis in Children who Received Methotrexate or Methotrexate-Tocilizumab Combination: a Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (6): 502–508. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1823)

- длительность ЮИА не менее 12 мес;
- монотерапия метотрексатом или терапия комбинацией метотрексат + тоцилизумаб;
- активность заболевания на момент исходной оценки (до назначения базисной терапии):
 - не менее 3 суставов с активным артритом (отечность, не обусловленная деформацией, ограничение подвижности и/или боль в суставе при движении);
 - общая оценка активности заболевания врачом ≥ 3 баллов из 10;
 - общая оценка благополучия пациентом или родителем ≥ 3 баллов из 10;
 - назначение базисной терапии не позднее 6 мес от дебюта заболевания.

Критерии исключения:

- реактивный, постинфекционный артрит;
- эндокринные заболевания, требующие постоянной терапии;
- первичный иммунодефицит;
- активная или латентная туберкулезная инфекция;
- злокачественное новообразование в анамнезе;
- увеит;
- беременность и кормление грудью;
- активное заболевание желудочно-кишечного тракта;
- оппортунистическая инфекция в анамнезе;
- ВИЧ-инфекция;
- вирусный гепатит (В и С);
- любое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы.

Источники данных

Для формирования выборки по признаку базисной терапии использовали данные Регистра биологической терапии пациентов с ювенильным артритом (Самара, Россия). Из регистра брали данные пациента (ФИО, дата рождения, наименование используемого генно-инженерного биологического препарата, ГИБП). Далее по ФИО и дате рождения находили истории болезни пациентов, проходивших лечение в отделения детской кардиохирургии и детской ревматологии ГУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» (Самара, Россия). Из историй болезни извлекали анамнестическую информацию, данные о проведенном лечении ЮИА, развитии нежелательных явлений (на основании ежедневных записей лечащих врачей), рентгенограммы.

Сравниваемые группы

Эффективность и безопасность терапии ЮИА изучали в 2 независимых группах: у детей, получавших только метотрексат в период с января 2008 по декабрь 2010 г. (до регистрации тоцилизумаба в Российской Федерации), и у детей, получавших комбинацию метотрексата и ГИБП (тоцилизумаба) с января 2014 по сентябрь 2016 г.

Исходы исследования

Основным исходом терапии ЮИА считали выраженность деструкции суставов через 6, 12 и 24 мес. Дополнительно оценивали частоту наступления нежелательных явлений (каждые 6 мес от начала терапии в течение 24 мес), в числе которых учитывали головную боль, случаи инфекции верхних дыхательных путей (кашель, фарингит, ринит), тошноту, диарею, рвоту, боль в животе, потерю аппетита, боль в ротоглотке, появление сыпи.

Методы регистрации исходов

Оценку деструктивного поражения суставов осуществляли самостоятельно с использованием рентгенограмм, полученных из историй болезни пациентов. Допускали отклонения в сроках выполнения рентгенологического исследования ± 2 нед от запланированных «точек» контроля эффективности терапии (6, 12 и 24 мес). Для оценки рентгенологического прогрессирования суставной деструкции использовали модифицированный метод Шарпа (модификация D. van der Heijde). Согласно данному методу, максимальный счет эрозий у одного пациента может составлять 280 баллов (кисти — 160 баллов, стопы — 120 баллов), максимальный счет сужений межсуставных щелей — 168 баллов (кисти — 120 баллов, стопы — 48 баллов). Максимальный общий счет (модифицированный счет Шарпа) для 1 пациента составляет 448 баллов [18]. В нашем исследовании максимальный счет эрозий для каждого сустава кисти был равен 5, для каждого сустава стопы — 10 баллам. Максимальный счет сужения межсуставной щели составил 4 балла.

Нежелательные явления, возникавшие с момента начала терапии в стационаре и каждые 6 мес в течение 24 мес, оценивали на основании записей в ежедневных дневниках лечащих врачей и историях болезни.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Комитетом по биоэтике при СамГМУ (протокол № 166 от 02.12.2015 г.).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ STATISTICA v. 8.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных переменных выполнено с указанием медианы (25-го; 75-го процентилей), их сравнение в независимых группах — с применением критерия Манна–Уитни. Сравнение качественных показателей проведено с использованием таблиц сопряженности и точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика групп

В период с января 2008 по декабрь 2010 г. и с января 2014 по сентябрь 2016 г. в клинический центр были госпитализированы 240 детей с ЮИА. Эффективность и безопасность метотрексата была проанализирована у 22 детей (госпитализировались с января 2008 по декабрь 2010 г.), комбинации метотрексат + тоцилизумаб — у 16 детей (январь 2014 – сентябрь 2016 г.). Указанные группы были сопоставимы по полу и возрасту пациентов, а также возрасту дебюта ЮИА и степени активности болезни на момент госпитализации (табл. 1).

Все больные в сравниваемых группах получали нимесулид. Доза препарата в группе комбинированной терапии была ниже, чем в группе монотерапии метотрексатом (табл. 2).

Метотрексат назначали 1 раз/нед парентерально (или внутримышечно), в начальной дозе 10 или 15 мг/м². При недостаточности эффекта (сохранение высоких лабораторных показателей активности) дозу препарата постепенно увеличивали до 20 или 25 мг/м² (последнюю применяли в 1 случае) на 1,25 мг/нед под контролем лабораторных показателей (лейкоциты, тромбоциты, эритроциты). Длительность заболевания

Таблица 1. Общая характеристика больных ЮИА, получавших метотрексат или комбинацию метотрексат + тоцилизумаб (на момент госпитализации)

Table 1. General characteristics of patients with JIA who received methotrexate or methotrexate-tocilizumab combination (at the time of hospitalization)

Показатели	Метотрексат, n = 22	Метотрексат + тоцилизумаб, n = 16	p
Девочки, абс. (%)	17 (77)	10 (63)	0,471
Возраст, лет	7,9 (6,1; 9,2)	9,3 (7,8; 13,9)	0,064
Возраст дебюта ЮИА, лет	6,3 (4,1; 8,6)	6,1 (4,9; 8,0)	0,964
Степень активности ЮИА, абс. (%)			
• II	7 (32)	4 (25)	0,729
• II–III	11 (50)	10 (63)	0,520
• III	4 (18)	2 (13)	0,688

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

Note. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis.

Таблица 2. Характеристика терапии детей с ЮИА, получавших метотрексат и комбинацию метотрексат + тоцилизумаб (на момент госпитализации)

Table 2. Characteristics of therapy for children with JIA who received methotrexate and methotrexate-tocilizumab combination (at the time of hospitalization)

Препарат	Метотрексат, n = 22	Метотрексат + тоцилизумаб, n = 16	p
Метотрексат, мг/м ²	16 (13; 19)	14 (12; 17)	0,018
• внутримышечно, абс. (%)	22 (100)	14 (88)*	0,171
• начальная доза 15 мг/м ² **, абс. (%)	14 (64)	9 (56)	0,743
• увеличение дозы ≥ 20 мг/м ² , абс. (%)	6 (27)	10 (63)	0,047
Тоцилизумаб, мг/кг	-	8,5 (8; 12)	-
Нимесулид, мг/кг	6,9 (3,5; 11,3)	4,0 (3,2; 6,7)	0,043

Примечание. * — 2/16 пациентов получали метотрексат подкожно, остальные пациенты — ** — получали метотрексат в дозе 10 мг/м².

Note. * — 2/16 patients received methotrexate subcutaneously. ** — The other patients received methotrexate in a dose of 10 mg/m².

Таблица 3. Изменение оценки рентгенологического прогрессирования ЮИА в течение 24 мес монотерапии (метотрексат) и комбинированной терапии (метотрексат + тоцилизумаб)

Table 3. Changes in the evaluation of radiographic progression of JIA within 24 months of monotherapy (methotrexate) and combined therapy (methotrexate + tocilizumab)

Группы	Исходно	Продолжительность лечения, мес		
		6	12	24
Метотрексат, n = 22	165 (131; 187)	142 (126; 163)	166 (121; 210)	165 (113; 198)
Метотрексат + тоцилизумаб, n = 16	162 (124; 171)	87 (72; 112)	75 (29; 89)	52 (26; 73)
p	0,166	0,001	0,001	0,001

к началу терапии метотрексатом составила 3,5 (2,8; 5,3) года, дебют ЮИА в возрасте до 3 лет был зафиксирован у 5 (23%) больных.

В группе комбинированной терапии до назначения тоцилизумаба метотрексат применяли путем внутримышечных или подкожных инъекций (см. табл. 2). Тоцилизумаб вводили внутривенно капельно 1 раз в 2 нед в стартовой дозе 12 мг/кг пациентам с массой тела < 30 кг (n = 6) и 8 мг/кг — пациентам с массой тела ≥ 30 кг (n = 10). Все пациенты получали препарат 1 раз в 2 нед в течение не более 2 мес (4 пациента — 1 мес, 12 человек — 2 мес). Далее на фоне отсутствия у всех пациентов системных признаков болезни интервал увеличивали до 4 нед между введениями. Инфузии осуществляли в течение 1 ч со скоростью 10 мл/ч в течение первых 15 мин, далее скорость увеличивали до 130 мл/ч в соответствии с инструкцией по применению препарата [19]. Длительность заболевания к началу терапии метотрексатом составила 2,9 (1,5; 4,1), тоцилизумабом — 4,9 (2,6; 7,3) года. Дебют ЮИА в возрасте до 3 лет имел место у 3 (19%) больных.

Основные результаты исследования

Оценка рентгенологического прогрессирования суставной деструкции (модифицированный счет Шарпа) через 6 мес терапии была выше у детей, находившихся на лечении только метотрексатом (табл. 3). Комбинированная терапия приводила к замедлению суставной деструкции на протяжении всего периода оценки, т.е. в течение 24 мес, с уменьшением модифицированного счета Шарпа к концу анализируемого периода на 40% (30; 60) в сравнении с 4% (2,5; 7,5) в группе монотерапии метотрексатом.

Нежелательные явления

В группе монотерапии метотрексатом в начале лечения на протяжении 7–10 сут у 5 человек отмечалась тошнота и потеря аппетита, купированные и не повлиявшие на лечение. В группе комбинированной терапии (метотрексат + тоцилизумаб) при первом введении тоцилизумаба у 4 детей зарегистрированы тошнота и боль в животе, у 3 — головная боль: все квалифицированы как нежелательные явления легкой степени, не огра-

ничающие лечение. При анализе записей лечащих врачей в историях болезней нежелательных явлений (включая инфекции верхних дыхательных путей) в течение 24 мес не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У детей с ЮИА с системным началом, активным суставным синдромом, без активных системных проявлений базисная терапия с использованием метотрексата и тоцилизумаба приводила к замедлению темпов рентгенологического прогрессирования деструкции суставов на протяжении 24 мес терапии.

Обсуждение основного результата исследования

Одной из самых сложных и важных терапевтических задач при ЮИА является борьба с деструктивным поражением суставов, приводящим к инвалидизации детей [3]. Базисная терапия метотрексатом при ЮИА с системным началом в полной мере не обладает антидеструктивными свойствами [20], а длительное применение глюкокортикостероидов приводит к развитию тяжелых нежелательных явлений.

Ведущую роль в системном воспалении при ЮИА играет интерлейкин (ИЛ) 6 — центральный цитокин, регулирующий развитие заболевания. С эффектами ИЛ 6 связано большинство проявлений системного ЮИА, как системных, так и суставных, в т. ч. и развитие остеопороза через активацию остеокластов и продукцию провоспалительных белков. ИЛ 6 сам по себе не может вызвать системного воспаления, однако это происходит, когда он образует комплекс с растворимым рецептором к ИЛ 6, что создает условия для передачи воспалительного сигнала внутрь клетки. Тоцилизумаб блокирует и растворимый, и мембранный рецептор к ИЛ 6, препятствуя, таким образом, внутриклеточному сигналу. Это первый препарат на российском рынке, который воздействует на механизм заболевания в его ключевом звене и приостанавливает его дальнейшее развитие. Результаты нескольких международных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований показали высокую эффективность препарата для лечения как системных проявлений болезни, так и уменьшения степени деструкции суставов, а также хороший профиль безопасности препарата [21–23].

Известно, что основную роль в ранней диагностике и динамическом наблюдении пациентов, страдающих ЮИА, играют визуализирующие методы исследования. Обычное рентгенологическое исследование остается «золотым стандартом» для выявления структурного поражения суставов и нарушения костей у пациентов с ЮИА [23]. Для оценки рентгенологического прогрессирования суставной деструкции часто используют модифицированный метод Шарпа (Sharp/van der Heijde), рекомендованный Европейской антиревматической лигой (EULAR). Van der Heijde обнаружил, что наиболее часто при полиартикулярном варианте заболевания поражаются суставы рук и запястья [20, 24, 25]. Данный метод доказал свою надежность, продемонстрировал хорошую способность к обнаружению с его помощью рентгенологического прогрессирования деструкции [24, 26], а также возможность оценить влияние терапии на исход болезни [18, 27].

Образование рентгенологических эрозий у пациентов с ювенильным артритом считается объективным и надежным измерением результатов процесса болезни. Деструктивное повреждение суставов, как правило, воз-

никает в начале заболевания, и у 90% пациентов развивается в течение 2 лет от начала болезни [28].

Бесспорно, «золотым стандартом» терапии ЮИА является метотрексат, но зачастую монотерапии для предотвращения деструктивных повреждений суставов оказывается недостаточно. Для ГИБП характерны выраженный клинический эффект и доказанное замедление деструкции суставов. Кроме того, особенностью ГИБП является быстрое (нередко в течение нескольких дней) выраженное улучшение, а характерной чертой — потенцирование эффекта в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами, в первую очередь с метотрексатом [1, 2, 6].

В наше исследование были включены дети с ЮИА из группы риска по формированию деструктивных поражений суставов. Это были пациенты с диагнозом «ЮИА с системным началом, с активным суставным синдромом, без активных системных проявлений», длительность заболевания которых составила 12 и более месяцев. Анализ результатов комбинированной терапии метотрексатом и тоцилизумабом спустя 2 года свидетельствует о способности тормозить прогрессирование деструктивных изменений суставов у детей при ЮИА.

Как правило, лечение тоцилизумабом переносится хорошо, и большинство нежелательных явлений — легкие или средние по степени тяжести, обратимые и не ограничивающие лечения. Нежелательные явления можно подразделить на 2 группы — инфекционные и нарушения со стороны лабораторных показателей [2, 22]. Данные о нежелательных реакциях, зарегистрированных у больных ЮИА, получавших тоцилизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом, изучали в клиническом исследовании III фазы (в плацебоконтролируемом и открытом периоде последующего наблюдения). Частота всех инфекций в группе пациентов, получавших терапию тоцилизумабом, составила 344,7 случаев против 287 на 100 пациенто-лет в группе детей, получавших плацебо. В продолжающемся открытом расширенном периоде исследования (часть II) общая частота инфекций оставалась на уровне 306,6 случаев на 100 пациенто-лет. В 12-недельном контролируемом периоде исследования частота серьезных инфекций в группе пациентов, получавших тоцилизумаб, составила 11,5 случаев на 100 пациенто-лет. В продолжающемся открытом расширенном периоде исследования частота серьезных инфекций в группе пациентов, получавших тоцилизумаб, оставалась стабильной на уровне 11,3 случаев [1]. В нашем исследовании анализировались только инфекционные нежелательные явления, которые были расценены как легкой степени (тошнота, боль в животе, потеря аппетита, головная боль) и не повлияли на дальнейший ход лечения. Инфузионные реакции (реакции, возникавшие во время введения препарата и в течение 24 ч после введения) не зарегистрированы.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений, связанных с малой численностью выборки, неоднородностью возрастного состава детей с ЮИА (что могло повлиять на эффективность комбинированной терапии), сроками наблюдения (что требует продолжения исследования как с целью увеличения выборки, так и для увеличения периода наблюдения) и спецификой проведения модифицированного метода Шарпа (имеет высокую чувствительность, если оценку проводит один специалист [13, 18]). Важно отметить, что лечащие врачи, возмож-

но, не указывают клинически значимую информацию о нежелательных последствиях терапии, в частности о случаях острой респираторной инфекции. Ни одного такого события во врачебных записях зафиксировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов исследования продемонстрировал высокую эффективность комбинированной терапии метотрексатом и тоцилизумабом в отношении деструктивного поражения суставов — основного показателя результативности лечения детей с ЮИА. Необходимо также отметить, что нежелательные явления в ответ на введение тоцилизумаба были легкой степени и не повлияли на дальнейшее лечение. Однако, учитывая малую численность выборки и срок наблюдения, целесообразно продолжить исследование для более детальной оценки эффективности как комбинированной (метотрексат + тоцилизумаб), так и монотерапии (тоцилизумаб).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ювенильный артрит. Клинические рекомендации для педиатров: Детская ревматология / Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 120 с. [Yuvencil'nyi artrit. Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov: Detskaya revmatologiya. Ed by Baranov A.A., Alexeeva E.I. Moscow: Paediatrician Publishers; 2013. 120 p. (In Russ).]
2. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010. — Т. 9. — № 6 — С. 78–104. [Alexeeva EI, Bzarova TM. Algorithm of diagnostics and treatment of juvenile arthritis. *Current pediatrics*. 2010;9(6):78–104. (In Russ).]
3. van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:51. doi: 10.1186/1546-0096-12-51.
4. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(7):1771–1774. doi: 10.1002/art.11156.
5. Kearsley-Fleet L, McErlane F, Foster HE, et al. Effectiveness and safety of TNF inhibitors in adults with juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open*. 2016;2(2):e000273. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000273.
6. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–482. doi: 10.1002/acr.20460.
7. Виноградова Н.А. Влияние комбинированной терапии глюкокортикостероидами и метотрексатом на суставную деструкцию при ревматоидном артрите: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М.; 2004. [Vinogradova NA. Vliyaniye kombinirovannoi terapii glyukokortikosteroidami i metotrekstatom na sustavnuyu destruktivnyuyu pri revmatoidnom artrite. [dissertation abstract] Moscow; 2004. (In Russ).] Доступно по: <http://www.disserscat.com/content/vliyanie-kombinirovannoi-terapii-glyukokortikosteroidami-i-metotrekstatom-na-sustavnuyu-destr>. Ссылка активна на 12.11.2017.
8. Wallace CA, Sherry DD, Mellins ED, Aiken RP. Predicting remission in juvenile rheumatoid arthritis with methotrexate treatment. *J Rheumatol*. 1993;20(1):118–122.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

М.А. Давыдова <https://orcid.org/0000-0003-2708-8201>

Г.В. Санталова <https://orcid.org/0000-0002-6078-2361>

Е.Р. Стадлер <https://orsid.org/0000-0001-9907-9385>

Е.С. Гасилина <https://orcid.org/0000-0002-9991-8430>

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

С.М. Хохлунову — д.м.н., проф., главному врачу ГУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» за предоставление доступа к архиву.

С.Е. Шорохову — д.м.н., зав. отделением детской кардиохирургии и детской кардиоревматологии ГУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» за предоставление возможности работы с историями болезни, архивом и регистром больных.

М.М. Мустафину — зав. рентгенологическим отделением ГУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» за помощь в анализе рентгенограмм.

9. Reiff A, Shaham B, Wood BP, et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13(1):113–118.

10. Harel L, Wagner-Weiner L, Poznanski AK, et al. Effects of methotrexate on radiologic progression in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1993;36(10):1370–1374. doi: 10.1002/art.1780361007.

11. Prieur AM, Malleson PN, Kimura Y. *Systemic arthritis*. In: Szer LS, Kimura Y, Malleson PN, Southwood TR, editors. *Arthritis in children and adolescents: juvenile idiopathic arthritis*. NY, USA: Oxford University Press; 2006. pp. 210–222.

12. Szer LS, Kimura Y, Malleson PN, Southwood TR, editors. *Arthritis in children and adolescents: juvenile idiopathic arthritis*. NY, USA: Oxford University Press; 2006. 456 p.

13. Вакуленко О.Ю., Кричевская О.А., Эрдес Ш.Ф. Прогрессирование деструкции суставов у больных ревматоидным артритом // *Научно-практическая ревматология*. — 2011. — № 3 — С. 69–74. [Vakulenko OYu, Krichevskaya OA, Erdes ShF. Progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;(3):69–74. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2011-575.

14. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1110–1117. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205351.

15. Родионовская С.Р., Никишина И.П. «Эра метотрексата» в детской ревматологии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2006. — Т. 5. — № 3 — С. 31–39. [Rodionovskaya SR, Nikishina IP. «Methotrexate era» in children rheumatology. *Current pediatrics*. 2006;5(3):31–39. (In Russ).]

16. Матвеева Н.В., Манеров Ф.К., Котович М.М. Применение высоких доз метотрексата в лечении системных форм ревматоидного артрита у детей // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2005. — № 1 — С. 16–19. [Matveeva NV, Manerov FK, Kotovich MM. Primeneniye vysokikh doz metotrekstatsa v lechenii sistemnykh form revmatoidnogo artrita u detei. *Mat' i ditya v Kuzbase*. 2005;(1):16–19. (In Russ).]

17. Матюнова А.Е. Факторы риска деструктивных повреждений суставов у детей с ювенильным идиопатическим артритом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Новосибирск; 2013. [Matyunova AE. *Faktory riska destruktivnykh povrezhdenii sustavov u detei s yuvenil'nyim idiopaticheskim artritom*. [dissertation abstract] Novosibirsk; 2013. (In Russ.)] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/factory-riska-destruktivnykh-povrezhdeniy-sustavov-u-detey-s-yuvenilnym-idiopaticheskim-artritom>. Ссылка активна на 12.11.2017.
18. Кричевская О.А., Горячев Д.В., Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф. Некоторые методы оценки прогрессирования рентгенологических проявлений ревматоидного артрита // *Научно-практическая ревматология*. — 2007. — Т. 45. — № 2 — С. 56–63. [Krichevskaya OA, Goryachev DV, Smirnov AV, Erdes SF. Methods of rheumatoid arthritis radiological progression assessment. *Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(2):56–63. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2007-839.
19. rlsnet.ru [интернет]. Справочник «Электронная энциклопедия лекарств». Серия РЛС. 2017 [доступ от 21.11.2017]. [Spravochnik «Elektronnaya entsiklopediya lekarstv». Seriya RLS. 2017 (In Russ.)] Доступ по ссылке <https://www.rlsnet.ru/>.
20. Ravelli A. The time has come to include assessment of radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis clinical trials. *J Rheumatol*. 2008;35(4):553–557.
21. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–392.

22. Насонов Е.Л., Насонова В.А. *Ревматология. Национальное руководство*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 282 с. [Nasonov EL, Nasonova VA. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: Geotar-Media; 2008. 282 p. (In Russ.)]
23. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, et al. Radiographic damage in hands and wrists of patients with juvenile idiopathic arthritis after 29 years of disease duration. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):20. doi: 10.1186/s12969-017-0151-7.
24. Ravelli A, Ioseliani M, Norambuena X, et al. Adapted versions of the Sharp/van der Heijde score are reliable and valid for assessment of radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3087–3095. doi: 10.1002/art.22835.
25. Horneff G, Klein A, Klotsche J, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):272. doi: 10.1186/s13075-016-1170-3.
26. Shepherd J, Cooper K, Harris P, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(34):1–222. doi: 10.3310/hta20340.
27. Brennan P, Harrison B, Barrett E. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study. *BMJ*. 1996; 313(7055):471–476. doi: 10.1136/bmj.313.7055.471.

Из истории медицины



ДОМИНИК ЛАРРЕЙ — КЛАССИК ВОЕННО-ПОЛЕВОЙ ХИРУРГИИ* (8.07.1766–25.07.1842)

Доминик Ларрей получил медицинское образование в 20-летнем возрасте и был назначен судовым врачом на фрегат *Vigilante*, где получил не только уникальную возможность для научных исследований заболеваний, считавшихся тогда специфическими «морскими» (таких как цинга), но также проведения естественно-научных наблюдений за климатом, птицами и животными, обитавшими в Северной Атлантике.

В 1792 г. был призван в ряды армии и отправлен на Рейн, где войска несли большие потери. Понаблюдав за страданиями раненых воинов и действиями военных медиков, впервые в мировой практике Ларрей провел полную реор-

ганизацию эвакуации раненых с поля боя и системы их лечения, за что впоследствии получил звание «отца скорой помощи». На специальных санитарных экипажах (летучие амбулансы) — легких двухколесных повозках, запряженных двумя лошадьми, — можно было быстро добраться до поля боя, собрать раненых (этим занимались специально обученные помощники хирургов) и в полевом госпитале оказать им необходимую помощь. В дальнейшем Ларрей усовершенствовал предложенную им же систему, введя в состав амбуланса хирургов, конных и пеших санитаров.

Ларрею принадлежит метод ранних (в течение 24 ч) ампутаций при огнестрельных ранениях конечностей, позволявший выигрывать время и не допускать возникновения сепсиса, господствовавший в военно-полевой хирургии до середины XIX в., когда на смену ему пришел предложенный Н. И. Пироговым «сберегательный метод лечения».

Ларрей впервые ввел в практику военных хирургов операцию экзартикуляции в тазобедренном и плечевом суставах. Он был сторонником трепанации черепа при ранениях в голову. При нередких тогда ранениях грудной клетки использовал широкую торакотомию и производил резекцию ребер при внутриплевральном кровотечении, а при открытом пневмотораксе накладывал обтурационные повязки. Считал рациональным рассекать и дренировать раны: свежие ранения обычно промывал теплым соевым раствором, а гнойные и гнилостные раны — хлорноватистой жидкостью; был убежден, что «раздражать» раны следовало как можно меньше и потому перевязывать редко — 1 раз в 4–9 дней.

В составе наполеоновской армии Ларрей-хирург принял участие в исторической битве при Бородине. По свидетельствам очевидцев, оперировал быстро, ампутации выполнялись каждые 7 мин. Как только французская армия заняла Москву, Ларрей познакомился с продолжавшими работать городскими больницами: «Госпитали, которые привлекли мое особенное внимание, могут служить украшением самой культурной нации в мире... Залы занимают всю длину здания, в них много света, т.к. окна простираются от пола почти до самого потолка. Рамы всюду двойные... печи изразцовые. В залах находится 4 ряда кроватей, отстоящих друг от друга на такое расстояние, какое требует чистота... Московский военный госпиталь представляет собой красивейшее и обширнейшее здание, которое я когда-либо видел. Гражданские больницы, которые я также осматривал при посещении наших раненых, заслуживают не меньшего внимания. Больших больниц в Москве четыре: Шереметьевская, Голицынская, Александровская и при воспитательном доме. Кровати и все предметы содержатся в них в большой чистоте и опрятности». В больницах разместились французские госпитали, в которых наряду с французами лежали и раненые русские солдаты. Ларрей на какое-то время стал даже главным доктором Голицынской больницы, где вместе со своими помощниками оперировал раненого при Бородине артиллерийского офицера А. С. Норова, впоследствии ставшего министром народного просвещения России.

* — использованы материалы статьи М. Мирского «Классик военно-полевой хирургии». *Медицинская газета*, 12 декабря 2017 г.