

Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОДЕПРЕССАНТОВ И ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ

Ташкентская медицинская академия

Цель исследования. Изучить сравнительную эффективность иммунодепрессантов и генно-инженерных биопрепаратов в лечении ювенильного идиопатического артрита у детей.

Материалы и методы. В исследование было включено 96 детей (34 мальчика и 62 девочка) в возрасте от 2 до 16 лет с (International League of Associations for Rheumatology). Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от характера иммуносупрессивной терапии. В первую (основную) группу вошли 56 детей, лечившихся инфликсимабом, во вторую группу (сравнения) — 40 больных, получавших метотрексат в дозе от 15 до 25 мг/м2 стандартной поверхности тела в неделю.

системным ювенильным идиопатическим артритом. Диагноз устанавливали на основании диагностических критериев ILAR

Результаты. Динамика экстраартикулярных проявлений. К 12 нед наблюдения в группе детей, лечившихся инфликсимабом, значительно уменьшилось число системных проявлений. Такие жизнеугрожающие проявления, как кардит и пневмонит, купировались у 90% больных, высыпания на коже - у 20%, размеры печени и селезенки нормализовались у 80%,

подъемы температуры прекратились у 60% пациентов. В группе сравнения динамика системных проявлений была незначительная. Лихорадка сохранялась у 70% больных, кардит - у 24%, пневмонит - у 10%, пятнисто папулезная сыпь на коже - у 60% детей. У 30% пациентов уменьшилась выраженность лимфаденопатии, у 15% сократились размеры печени, у 10% - селезенки.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) сохраняет свое значение как одна из наиболее важных проблем научной и практической ревматологии. Заболевание характеризуется широкой распространенностью (около 1% населения), упорным прогрессирующим течением, сложным патогенезом, гетерогенностью клинико-иммунологических форм. В отсутствие адекватного лечения инвалидность может наступить в первые годы заболевания. «Золотым стандартом» для лечения ЮИА, безусловно, является метотрексат. ГИБП радикально улучшили результаты лечения ранее некурабельных пациентов. Хорошо известно, что на стандартную терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), такими как метотрексат (МТ), лефлуномид, сульфасалазин, в сочетании с глюкокортикостероидами (ГКС), удовлетворительно отвечают только 50—60% больных (при раннем РА, когда длительность болезни не превышает 1 года, результаты могут быть лучше) [5]. Таким образом, около 50% пациентов оказываются резистентными к БПВП. Для лечения ЮИА в течение последних 20 лет специально разработано около 10 инновационных ГИБП — моноклональных антител и рекомбинантных белков, ингибирующих активность важнейших провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в иммунопатогенезе РА [1-3]. Тяжелые нежелательные явления глюкокортикоидов, недостаточная эффективность метотрексата в стандартных дозах диктуют необходимость внедрения новых технологий для лечения системного варианта ЮИА. Одной из них могут быть генно-инженерные биологические препараты.

В педиатрической ревматологии, несмотря на ряд специфических проблем, включающих «off label»-статус ряда ГИБП для детей, значение этих новых медикаментов постоянно возрастает. В первую очередь мы получили препараты, способные эффективно лечить системный вариант ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) - болезнь Стилла и полиартикулярный ЮИА тяжелого течения. В данной статье представлен короткий обзор ГИБП, используемых в настоящее время для лечения ЮИА. ГИБП - ингибиторы цитокинов Важная роль цитокинов в патогенезе ЮИА [5] привела к мысли использовать блокаторы

цитокинов в лечении данного заболевания. Похоже, антицитокиновая терапия обеспечивает вполне удовлетворительные результаты и способна существенно улучшить прогноз даже при тех тяжелых формах ЮИА, при которых общепринятые терапевтические стратегии лечения часто не давали положительного результата. Повышенные концентрации ФНОα определялись в суставах пациентов с ревматоидным артритом и коррелировали с активностью болезни. У пациентов с ревматоидным артритом терапия инфликсимабом приводила к уменьшению инфильтрации клеток воспаления в воспаленные участки суставов, а также снижению экспрессии молекул, опосредующих клеточную адгезию, хемоаттракцию и разрушение тканей. После терапии инфликсимабом отмечалось снижение сывороточных концентраций интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ), а также повышение концентрации гемоглобина у пациентов с ревматоидным артритом с пониженной по сравнению с базовым уровнем концентрацией гемоглобина. Ингибиторы ФНОα Роль ФНОα в развитии воспаления ФНОα - цитокин, участвующий в формировании системного воспалительного процесса [6,7]. Первично он оказывает регулирующее воздействие на рост, выживаемость и функции клеток иммунной системы [8-10]. Биологические функции ФНО а включают индукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ 1 и 6, равно как и самого ФНО а, увеличение подвижности лейкоцитов и их миграцию из кровеносного русла в ткани путем повышения проницаемости эндотелиального слоя кровеносных сосудов микроциркуляторного русла и усиления экспрессии молекул клеточной адгезии. ФНОα способен индуцировать гибель клеток путем апоптоза, обеспечивать запуск процессов воспаления, ингибировать канцерогенез и репликацию вирусов. Он играет очень важную роль в патогенезе ревматического воспаления, запуская каскад воспалительных и деструктивных процессов, в которые вовлечены остеокласты, синовиальные фибробласты и хондроциты, что приводит к развитию боли, отека, формированию костных эрозий и сужению суставной щели. Блокируя действие ФНО а, мы можем рассчитывать на инактивацию вышеуказанных процессов. Инфликсимаб (торговое название Ремикейд) Инфликсимаб (ИФ) представляет собой химерное

моноклональное тело, которое связывается с человеческим ФНОα, препятствуя, таким образом, действию эндогенного ФНОα. Оно нейтрализует биологическое действие ФНОα путем связывания с растворимыми и трансмембранными формами ФНОα с высокой аффинностью, подавляя связывание ФНОα с его рецепторами. Кроме того, *in vitro* ИФ в присутствии комплемента лизирует клетки, экспрессирующие на своей поверхности ФНОα. Он не способен нейтрализовать ФНОα (лимфотоксин α) - родственный цитокин, связывающийся с теми же рецепторами, что и ФНОα. Период полувыведения ИФ - около 7-12 дней. ИФ не имеет зарегистрированных показаний для применения у детей, страдающих ЮИА, ни в США, ни в России, ни в странах Европейского Союза. Инфликсимаб: дозирование и применение ИФ вводится путем внутривенных инфузий. Целесообразна премедикация (антигистаминные препараты, глюкокортикоиды) для предотвращения инфузионных реакций. Дозирование при ЮИА (незарегистрированное показание): 3-4 мг/кг в режиме: 0, 2, 6-я недели, далее каждые 8 нед. Болезнь Крона (в США и России при данном заболевании ИФ зарегистрирован для детей с 6-летнего возраста, в Канаде и в Европейском Союзе - с 9 лет): 5 мг/кг массы тела в режиме: 0, 2, 6-я недели, далее каждые 8 нед. Клинические испытания инфликсимаба В двойное слепое плацебоконтролируемое исследование пациентов с ЮИА с персистирующим полиартритом, несмотря на предшествующее лечение МТ, было включено и рандомизировано 122 ребенка, которые получали ИФ или плацебо в течение 14 нед [45]. В последующем, до 52-й недели, все пациенты получали ИФ в дозе 3 или 6 мг/кг. Не было выявлено статистически достоверных различий как между группами, получавшими ИФ в дозе 3 мг/кг и плацебо в период двойной слепой фазы (первичная точка ответа на лечение - достижение улучшения по критерию АСР), так и между группами, получавшими препарат в дозе 3 и 6 мг/кг. Следующим этапом было проведение ретроспективного наблюдательного исследования с группой сравнения (случай контроль), целью которого явилась сравнительная оценка эффективности и безопасности лечения инфликсимабом и метотрексатом в стандартных дозах у детей с ювенильным идиопатическим артритом.

Цель работы - изучить сравнительную эффективность иммунодепрессантов и генно-инженерных биопрепаратов в лечении ювенильного идиопатического артрита у детей.

Материалы и методы

В исследование было включено 96 детей (34 мальчика и 62 девочка) в возрасте от 2 до 16 лет с

системным ювенильным идиопатическим артритом. Диагноз устанавливали на основании диагностических критериев ILAR (International League of Associations for Rheumatology). Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от характера иммуносупрессивной терапии. В первую (основную) группу вошли 56 детей, лечившихся инфликсимабом, во вторую группу (сравнения) — 40 больных, получавших метотрексат в дозе от 15 до 25 мг/м² стандартной поверхности тела в неделю.

Большинство пациентов обеих групп заболели в дошкольном возрасте средний возраст дебюта составил 5,3 и 5,6 лет, минимальный возраст дебюта болезни — 9 и 7 мес, максимальный — 18 и 16 лет, в первой и второй группах, соответственно (табл. 1).

На момент начала терапии у большинства пациентов обеих групп суставной синдром носил полиартикулярный характер (табл. 2). Активный суставной синдром сопровождался функциональной недостаточностью у большинства детей, включенных в исследование. У 30 (40%) и 26 (65%) больных основной группы и группы сравнения, соответственно, имелись значительные ограничения способности к самообслуживанию, что соответствовало III функциональному классу (табл. 2). Полностью были лишены возможности себя обслуживать в связи с тяжелым поражением опорнодвигательного аппарата (ФК IV) 7 (10%) и 6 (15%) пациентов, незначительное ограничение повседневной активности (ФК II) отмечалось у 26 (35%) и 8 (20%) детей из первой и второй группы, соответственно.

Таблица 1

Демографические характеристики больных, включенных в исследование

Показатель	Основная группа (n=56)	Группа сравнения(n=40)
Девочки (абс.)	29	22
Мальчики(абс.)	26	18
Возраст, годы Ме (25;75%)	10,7(3,0;12,0)	9,1(2,4;10,5)
Длительностьзаболевания, годы Ме(25;75%)	4,32(0,7;8,0)	3,5(0,7;3,8)

Таблица 2

Исходные клинические характеристики больных, включенных в исследование

Показатель	Основная группа(n=56)	Группа сравнения(n=40)
Клинический вариант ЮИА, абс.	56	40
Число суставов с активным артритом Ме (25;75%)	10,5 (3,0;28,0)	14,0 (11;19)
Число суставов с нарушением функции Ме (25; 75%)	12,0 (2,0;25,0)	12,0 (7;16)
Функциональный класс (%)		
I	15	
II	35	20
III	40	65
IV	10	15
Длительность противоревматической терапии	3,2(0,6;3,8)	2,9(0,8;3,4)
Число системных проявлений на одного больного	4,5(2,0;6,0)	4,8(2,5;6,0)
Гемоглобин, г/л	91(84;112)	101(88;105)
СОЭ, мм/ч	38(40; 66)	46(42; 56)
СРБ, мг/дл	86(45;160)	81(50;100)
Тромбоциты* 10 ⁹ /л	620(490;810)	670(450;860)

У 11 (15%) пациентов основной группы (табл. 2) никаких нарушений функциональной способности (ФК I) не было. Экстраартикулярные проявления болезни включали фебрильную лихорадку - у 55 (75%) и 34 (85%), кардит - у 15 (20%) и 12 (40%), лимфаденопатию - у 68 (92%) и 36 (90%), пятнисто-папулезную сыпь на коже - у 40 (55%) и 26 (65%), гепатомегалию - у 29 (40%) и 16 (40%), спленомегалию - у 15 (20%) и 6 (15%) больных из основной группы и группы сравнения, соответственно. Число системных проявлений на одного больного составило 4,5 и 4,8 в обеих группах.

Высокая клиническая активность заболевания сопровождалась общей воспалительной реакцией. Медианы показателя СОЭ превышали нормальное значение в 4,2 и 3,3 раза, а сывороточной концентрации СРБ - в 18 и 16

раз в обеих группах, соответственно.

Таким образом, на момент начала исследования у всех пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, включенных в исследование, отмечались активный суставной синдром, тяжелые экстраартикулярные проявления, высокие лабораторные показатели активности заболевания и нарастающая степень инвалидизации. По демографическим, клиническим и лабораторным показателям больные основной группы и группы сравнения статистически не отличались.

Дизайн исследования

Критериями включения в основную группу являлись: ювенильный идиопатический артрит, активный суставной синдром, непрерывное рецидивирование системных проявлений, неэффективность терапии глюкокортикоидами,

Посвящается к 100-летию со дня рождения профессора Карима Сулеймановича Сулейманова

НПВП, и, по меньшей мере, двумя иммунодепрессантами с обязательным использованием метотрексата в стандартных дозах, неэффективность терапии ингибиторами ФНО а, побочные эффекты и развитие вторичной неэффективности анти ФНО а терапии. Критериями исключения являлись: повышение сывороточной концентрации мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ; наличие значимых очагов острой и хронической инфекции.

Инфликсимаб вводился внутривенно в дозе 3 мг/кг на введение 1 раз в нед. в течение 4 последовательных недель. Инфузии проводились со скоростью 2 мл/мин. При необходимости предварительно осуществлялось внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 100 мг.

Метотрексат назначался в дозе от 15 до 25 мг/м2 стандартной поверхности тела в нед. Средняя доза составила 18,7 ± 4,3 мг/м2/нед. Препарат вводился внутримышечно.

У всех больных до назначения препаратов и на фоне лечения проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование. Контроль уровня гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ, концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови и клинического анализа мочи осуществлялся 1 раз в 2 нед.

Измерение артериального давления проводилось ежедневно.

Число суставов с активным артритом (припухлость, болезненность, нарушение функции), число системных проявлений заболевания, сывороточная концентрация СРБ определялись 1 раз в 3 мес. Функциональную активность пациентов оценивали в соответствии с критериями Штейнброккера: функциональный класс (ФК) I - полная сохранность выполнения ежедневной нагрузки без ограничения, ФК II - адекватная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, несмотря на определенные трудности, ФК III - ограниченная возможность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, ФК IV - полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по педиатрическим критериям. Эти критерии включают следующие показатели: оценку пациентом (родителями) общего состояния здоровья, оценку врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), функциональную способность по CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire), число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений) и СОЭ.

Таблица 3

Фоновая противоревматическая терапия

Препарат	Доза (М ± m) Число пациентов (n)	
	Основная группа(n=56)	Группа сравнения(n=40)
Метотрексат, мг/м ² /нед	22,5±2,5(n=14)	
Преднизолон, мг/кг/сут		0,7±0,3 (n=32)
Метотрексатм, г/м ² /нед+Циклоспорин, мг/кг/сут	21,3±3,7/4,0±0,7 (n=30)	
Преднизолон, мг/кг/сут + Метотрексат, мг/м ² /нед +Циклоспорин, мг/кг/сут	0,56±0,2/19,3±5,7/4,1±0,56 (n=31)	
Нестероидные противовоспалительные препараты	56	40

Целевыми показателями эффективности проводимой терапии считались частота достижения стадии неактивной болезни. Неактивная фаза болезни устанавливалась в случае отсутствия активного синовита, системных проявлений заболевания, наличия нормальных

показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, а также при отсутствии активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Оценка эффективности терапии проводилась через 12 и 24 нед.

Статистическая обработка данных





проводилась с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы (25; 75 процентиля). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результат и обсуждение

Динамика экстраартикулярных проявлений. К 12 нед наблюдения в группе детей, лечившихся инфликсимабом, значительно уменьшилось число системных проявлений. Такие жизнеугрожающие проявления, как кардит и пневмонит, купировались у 90% больных, высыпания на коже - у 20%, размеры печени и селезенки нормализовались у 80%, подъемы температуры прекратились у 60% пациентов. В группе сравнения динамика системных проявлений была незначительная. Лихорадка сохранялась у 70% больных, кардит - у 24%, пневмонит - у 10%, пятнисто папулезная сыпь на коже - у 60% детей. У 30% пациентов уменьшилась выраженность лимфаденопатии, у 15% сократились размеры печени, у 10% - селезенки.

Через 24 нед число системных проявлений на одного больного у детей основной группы достоверно сократилось и составило 2,8; в группе сравнения динамики этого показателя не было (4,3). Лихорадка сохранялась у 10 и 80% детей, сыпь - у 20 и 60%. У 10% пациентов, лечившихся метотрексатом, продолжал рецидивировать пневмонит (рис. 2 и 3). Динамика суставного синдрома. К 12 нед у детей, лечившихся инфликсимабом, статистически значимо ($p < 0,01$) уменьшилось число суставов с активным артритом (болью, скованностью и экссудацией). У больных, получавших метотрексат, отмечалась лишь тенденция к уменьшению этого показателя. Через 24 нед у детей основной группы медиана числа суставов с активным артритом уменьшилась в 3,5

раз; в группе сравнения статистически значимой динамики не отмечалось: число суставов с активным артритом было в 3 раза больше, чем у пациентов, получавших инфликсимаб.

Анализ влияния исследуемых препаратов на функциональную способность суставов показал, что через 12 нед у пациентов обеих групп наблюдалась тенденция к уменьшению числа суставов с нарушением функции.

Метотрексат в стандартной дозе 15-25 мг/м²/нед в сочетании с глюкокортикоидами у детей с длительно текущим системным ЮИА с активным суставным синдромом был не эффективен. На протяжении 24 нед лечения у 90% больных продолжали рецидивировать системные проявления, включая опасные для жизни, а также суставной синдром; сохранялись высокие лабораторные показатели активности процесса и нарастала инвалидизация, о чем свидетельствует увеличение доли детей не способных себя обслуживать. Обратная картина наблюдалась у пациентов, лечившихся инфликсимабом. Отчетливое улучшение состояния пациентов наблюдалось уже к 12 нед. В эти сроки у 90% детей купировались опасные для жизни системные проявления, снизилась активность суставного синдрома и улучшились лабораторные показатели.

Полученные предварительные данные позволяют сделать вывод о том, что если метотрексат в стандартных дозах в комбинации с глюкокортикоидами неэффективен в течение 12 нед у детей с системным ЮИА и активным суставным синдромом, целесообразно проводить либо коррекцию дозы метотрексата в сторону ее повышения, либо переключать пациентов на генно-инженерные биологические препараты.

Литература

1. Алексеева Е. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. 2009;(8)5:14-25.
2. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников под общей ред. акад. РАМН, проф. А. А. Баранова. 2007:368.
3. Cassidy J. T. Outcomes research in the therapeutic use of methotrexate in children with chronic peripheral arthritis. J. Pediatr. 1998;133:179-180.
4. Ruperto N., Murray K. J., Gerloni V. et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. Arthritis Rheum. 2004;50:2191-2201.
5. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В. Сравнительная эффективность традиционной терапии и хронотерапии в лечении ювенильного ревматоидного артрита. Новый день в медицине. 2020;(1)1:258-262.
6. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В. Клиническое течение ювенильного ревматоидного артрита и его оптимизация лечения. журнал «Педиатрия». 2020;2:200-203.
7. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В. Clinical course of juvenile rheumatoid arthritis and its treatment optimization. Тиббиётда янги кун. 2020;(4)32:68 -71.

ПЕДИАТРИЯ

8. Mallaev Sh.Sh., Alimov A.V. Clinic - laboratory manifestation of juvenile rheumatoid arthritis. Evroaziyskiy vestnik pediatrii. 2020;3:56-60.
9. Маллаев Ш.Ш. Современные особенности течения клинических вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Межвузовского научного конгресса «Высшая школа: научные исследования» Москва. 2020:64 -65.
10. Маллаев Ш.Ш. Обоснование хронофармакологического подхода к лечению диффузных болезни соединительной ткани у детей. Межвузовского научного конгресса «Высшая школа: научные исследования» Москва. 2020:66-67.
11. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В. Функциональное состояние надпочечников у детей с ювенильным ревматоидным артритом. Сборник статей по материалам XXXI международной научно-практической конференции. Москва. 2020;(1)28:76-80.
12. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В. Новые подходы к лечению ювенильного ревматоидного артрита. Сборник статей по материалам XXXI международной научно-практической конференции. Москва. 2020;2(62):18-22.
13. Аминзода, Н. Х., Д. И. Ахмедова, and Б. Г. Гафуров. "Критерии компенсации гипертензионного синдрома у детей первого года жизни с перинатальным поражением ЦНС." Российский педиатрический журнал 4 (2003): 15-19.
14. Ахмедова, Д. И., Д. Т. Ашурова, and Г. А. Арифова. "Факторы риска развития синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста." Педиатрия 2-3 (2000): 52-53.
15. Ахмедова, Д. И. "Физическое развитие и состояния здоровья детей, занимающихся спортом." Сб. тезисов VI съезда педиатров Республики Узбекистан (2009): 109-110.