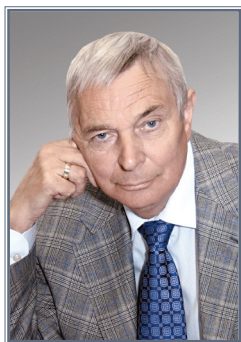


БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

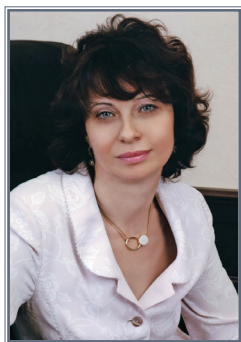
ДИРЕКТОР НАУЧНОГО
ЦЕНТРА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ
РАМН (НЦЗД РАМН),
ГЛАВНЫЙ
СПЕЦИАЛИСТ-ПЕДИАТР
МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ
РОССИИ Д.М.Н., ПРОФЕССОР,
АКАДЕМИК РАМН

Александр Александрович
Баранов



ЗАВЕДУЮЩАЯ
РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМ
ОТДЕЛЕНИЕМ НИИ
ПЕДИАТРИИ НЦЗД РАМН
Д.М.Н., ПРОФЕССОР

Екатерина Иосифовна
Алексеева



Ювенильный артрит (ЮА) является наиболее частым ревматическим заболеванием у детей и характеризуется воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани суставов, развитием широкого спектра внесуставных проявлений. Хроническое неуклонно прогрессирующее течение ювенильного артрита приводит к быстрому развитию инвалидизации больных, снижению качества их жизни, социальной и психологической дезадаптации.

Развитие и прогрессирование ЮА определяется сложным сочетанием генетически детерминированных и приобретенных дефектов иммунорегуляторных механизмов, запускающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные,

а нередко и физиологические стимулы. Это приводит к быстрой трансформации физиологической острой воспалительной реакции в хроническое прогрессирующее воспаление, которое является неотъемлемой чертой ЮА. Для ЮА характерна активация клеток как Th1, так и Th2 типа, характеризующаяся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, -6, -17 (ИЛ1, 6, 17), фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) и др.

Лечение одним или даже двумя традиционными иммуносупрессивными препаратами не всегда влияет на сложный многоплановый механизм развития болезни, на динамику клинических показателей активности воспаления и скорость прогрессирования костно-хрящевой деструкции.

Прогресс в биологии и медицине в конце XX века расширил возможности фармакотерапии ревматоидного артрита с применением биологической терапии. Биологическая терапия – это комплекс лечебных мероприятий по реализации патогенетического принципа лечения болезней с использованием лекарственных средств, блокирующих, заменяющих или имитирующих эффекты эндогенных биологически активных веществ. Были разработаны принципиально новые противовоспалительные лекарственные средства, объединяющиеся общим термином «генно-инженерные биологические препараты». Они применяются для биологической терапии болезней, патогенез которых включает воспаление, лихорадку, иммунопатологические синдромы, опухолевый процесс.

В настоящее время термин «биологические препараты» (от англ. biologics) применяется по отношению к лекарственным средствам, производимым с использованием биотехнологий и осуществляющим целенаправленное («точечное») блокирование ключевых механизмов воспаления с помощью антител или растворимых рецепторов к цитокинам, их рецепторам, а также CD, молекулам и др. В связи с большим количеством «молекул-мишеней», воздействие на которые потенциально может подавлять иммунное воспаление, разработан целый

ряд лекарственных средств из этой группы и еще несколько препаратов проходят клинические испытания.

К основным биологическим препаратам, зарегистрированным в мире для лечения ревматоидного артрита, относятся: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт (ингибиторы фактора некроза опухолей (ФНО α)); ритуксимаб (антитела к CD20 на В-лимфоцитах); тоцилизумаб (антитела к рецептору ИЛ6); абатацепт (блокатор костимуляции Т-лимфоцитов Т CD 80/86: CD 28); анакинра (рекомбинантный антагонист рецепторов человеческого IL-1). Для биологических препаратов характерны быстрый и выраженный клинический эффект и достоверно доказанное торможение деструкции суставов. Характерной чертой биологических агентов является потенцирование эффекта в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами, в первую очередь с метотрексатом. В связи с высокой эффективностью при ревматоидном артрите, в том числе у пациентов, резистентных к обычной терапии, биологическая терапия в настоящее время выдвинулась по значимости на первое место в лечении этого заболевания.

Первыми биологическими агентами, которые стали широко применяться в клинической практике, были ингибиторы ФНО α . Они блокируют биологическую активность этого цитокина в циркуляции и на клеточном уровне. К ним относятся химерные (инфликсимаб) и человеческие (адалимумаб) моноклональные антитела к ФНО α , а также растворимые рецепторы к ФНО α – этанерцепт. На сегодняшний день они рассматриваются как одни из самых эффективных лекарственных препаратов для лечения ЮА. Фактор некроза опухоли альфа является одной из центральных фигур в развитии событий при ревматоидном и ювенильном артрите. С одной стороны, он играет важную роль в регуляции дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток, а с другой – выступает в роли медиатора воспаления при многих заболеваниях человека. Локальные эффекты ФНО α обеспечивают формирование очага местного воспаления, активацию эндотелиальных клеток, повышение тромбообразования в сосудах микроциркуляции. Локальный отек способствует дренажу патогена в регионарные лимфатические узлы, где в норме есть все условия для развития лимфоцитарного иммунного ответа.

Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО α при ревматоидном артрите делают его одной из важнейших мишеней для биологической терапии. Блокирование синтеза ФНО α приводит к подавлению образования интерлейкина-1 (ИЛ1) и других провоспалительных медиаторов (гранулоцитарно-макрофагального колонистимулирующего фактора, ИЛ6 и ИЛ8, оксида азота, простагландинов и др.).

Ингибиторы ФНО α применяются для лечения ревматоидного артрита с 1997 года. Первым препаратом стал инфликсимаб, представляющий собой химерные IgG1 моноклональные антитела к ФНО α , состоящие на 75% из человеческого белка и на 25% – из мышинового. Препарат получен путем рекомбинантной ДНК-технологии и соединяется с p55 и p75 рецепторами растворимого и связанного с мембранами ФНО α . Он может вызывать акти-

вацию комплемента, что приводит к лизису клеток, на поверхности которых находится ФНО α . Препарат не связывается и не блокирует лимфотоксин (ФНО α), влияющий на уровень молекул адгезии, участвующих в лейкоцитарной миграции (ELAM-1, VSAM-1 и ICAM-1).

Исследования, послужившие основанием для его регистрации в 1997 году для лечения ревматоидного артрита (РА), были проведены практически во всех странах мира. Авторами исследований были доказаны преимущества терапии инфликсимабом в сочетании с метотрексатом (по сравнению с монотерапией метотрексатом) в отношении влияния на качество жизни, динамику клинических проявлений болезни по критериям Американской коллегии ревматологов и прогрессирование деструкции суставов.

Примерно в то же время, в 1999 году, для лечения ювенильного артрита был зарегистрирован этанерцепт – растворимые рецепторы к ФНО α . Он представляет собой димерный комбинированный белок, состоящий из человеческого p75 рФНО α -Р, соединенного с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1 (IgG1), наличие которого в пять – восемь раз удлиняет период полувыведения данного препарата. Препарат более 10 лет применяется для лечения ювенильного артрита и оказывает положительное влияние на течение болезни без выраженных побочных эффектов.

Позднее прогресс генной инженерии позволил синтезировать препарат полностью человеческих моноклональных антител к ФНО α – адалимумаб.

Адалимумаб представляет собой IgG1 рекомбинантные человеческие моноклональные антитела, которые состоят из 1330 аминокислот. Механизм его действия аналогичен таковому у химерных моноклональных антител. В США препарат разрешен FDA к применению у детей с ювенильным артритом с четырехлетнего возраста, а в Европе и Российской Федерации – с 13 лет.

Преимущества препарата заключаются в том, что молекула состоит из человеческого белка и к этому препарату практически не формируются нейтрализующие антитела, а следовательно, не развивается вторичная неэффективность, как при лечении химерными моноклональными антителами.

Препарат оказывает влияние на активность заболевания как у взрослых, так и у детей, а также высоко эффективен при ревматоидном увеите у детей.

Многочисленные международные контролируемые клинические испытания показали, что все три ингибитора ФНО α , зарегистрированных на территории Российской Федерации, обладают высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности.

Однако 50% больных остаются нечувствительными к ингибиторам ФНО α , а около трети пациентов, лечившихся инфликсимабом, вынуждены прекращать лечение из-за развития вторичной неэффективности или побочных эффектов. Кроме того, ингибиторы ФНО α неэффективны при системном артрите, что, вероятно, связано с особенностями механизма развития этого варианта болезни. В течение нескольких десятилетий основной в развитии ЮА считалась патология Т-клеточных иммунных реакций. Однако за последние годы

показано, что В-клетки также участвуют в патогенезе РА, и не только как продуценты аутоантител, в частности ревматоидного фактора, но и как антиген-презентирующие клетки, представляя артритагенный аутоантиген Т-клеткам. В результате такого взаимодействия Т-клетки активируются и продуцируют провоспалительные цитокины. Характерно, что на В-клетках, как и на других известных антиген-представляющих клетках, имеются костимуляторные молекулы CD80 и CD86, участвующие в активации Т-лимфоцита путем взаимодействия с молекулой CD28, находящейся на его поверхности. В клетки также могут продуцировать такие провоспалительные цитокины, как ИЛ6, ФНО α и др. Результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о фундаментальной роли В-лимфоцитов в нарушении Т-клеточного иммунного ответа при РА, послужили стимулом для изучения эффективности анти-В-клеточного препарата – ритуксимаба – для лечения этого заболевания.

Ритуксимаб представляет собой генно-инженерное химерное моноклональное антитело, состоящее из человеческого (на 75%) и мышинового белка (на 25%). Антитело направлено против антигена CD20, находящегося на поверхности пре-В-клеток и зрелых В-клеток, но не на развивающихся из них плазматических клетках, которые являются продуцентами антител. В марте 2006 года ритуксимаб был разрешен в США к применению при ревматоидном артрите и определены основные показания для его назначения – лечение среднетяжелого и тяжелого РА, резистентного к ингибиторам ФНО α . В 2007 году было опубликовано обобщенное согласованное мнение европейских экспертов относительно применения ритуксимаба у больных РА. В этом заявлении-консенсусе указывается, что целесообразность назначения ритуксимаба может рассматриваться не только после неэффективности предшествующего лечения ингибиторами ФНО α , но и при наличии противопоказаний к этим средствам. На сегодняшний день в мире проведено несколько крупных контролируемых клинических испытаний, подтвердивших достаточно высокую эффективность и безопасность ритуксимаба при ревматоидном артрите взрослых.

Еще одним прорывом в терапии ревматоидного артрита стал синтез антител к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ6). Как известно, ИЛ6 является одним из центральных провоспалительных цитокинов в развитии ЮА. Он продуцируется Т- и В-лимфоцитами, моноцитами, фибробластами, остеобластами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками, мезангиальными клетками и некоторыми опухолевыми клетками. ИЛ6 активирует пролиферацию Т-лимфоцитов, дифференцировку В-лимфоцитов, мегакариоцитов, макрофагов и цитотоксических Т-лимфоцитов, а также уменьшает число регулирующих Т-лимфоцитов. ИЛ6 стимулирует продукцию гепатоцитами С-реактивного белка и амилоида А, гаптоглобина, фибриногена, конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина.

Развитие таких системных проявлений ревматоидного артрита, как усталость, депрессия, лихорадка, высокая концентрация белков острой фазы, снижение концентрации железа, анемия, тромбоцитоз, а также такого

грозного осложнения ревматоидного артрита, как амилоидоз, связывается с гиперпродукцией ИЛ6.

ИЛ6 также стимулирует костную резорбцию и активацию остеокластов. Высокие сывороточные концентрации самого цитокина и его рецептора коррелируют с активностью ревматоидного артрита и прогрессированием костно-хрящевой деструкции.

Тоцилизумаб – человеческие моноклональные антитела к рецептору ИЛ6. Препарат зарегистрирован в Европе для лечения ревматоидного артрита, а в Японии – ревматоидного артрита, полиартикулярного и системного вариантов ювенильного артрита. Тоцилизумаб селективно и конкурентно связывает растворимый и мембранный рецептор к ИЛ6 и блокирует трансмиссию сигнала цитокина в клетку.

В мире было проведено девять больших (с числом участников больше 100) рандомизированных, многоцентровых исследований эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с ревматоидным артритом. В результате исследований было установлено, что терапия тоцилизумабом останавливает костно-хрящевую деструкцию суставов. Кроме того, у пациентов с ранним ревматоидным артритом лечение тоцилизумабом в комбинации с метотрексатом более эффективно, чем монотерапия метотрексатом.

Особого внимания заслуживает опыт применения тоцилизумаба в педиатрической ревматологии. На сегодняшний день опубликовано небольшое число исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности лечения тоцилизумабом детей с полиартикулярным и системным вариантами ювенильного артрита. В результате исследований была показана высокая эффективность препарата как в отношении системных проявлений заболевания, так и активности суставного синдрома.

В ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН накоплен уникальный мировой опыт по применению биологических агентов в детской ревматологической практике. С ноября 2002 года по сентябрь 2010 года 458 детей проведена терапия биологическими препаратами. Из них 270 лечились инфликсимабом, 55 – адалимумабом, 25 – этанерцептом, 74 – ритуксимабом, а 34 – тоцилизумабом.

Для оценки результатов эффективности проводимой терапии использовались следующие показатели: число суставов с признаками активного воспаления (с экссудацией и/или болью и нарушением функции), СОЭ и сывороточная концентрация С-реактивного белка (СРБ); общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы – ВАШ); оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ); оценка состояния здоровья с помощью родительской версии специального опросника CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire). Минимальное значение индекса состояния здоровья – «0», максимальное – «3». Индекс CHAQ < 1,5 соответствовал минимальным и умеренным нарушениям, индекс CHAQ > 1,5 – выраженным.

Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50%-ного улучше-



ния по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR pedi). Под 50%-ным улучшением понималось как минимум 50%-ное улучшение не менее трех из шести представленных выше показателей при возможном наличии ухудшения на 30% не более чем одного из шести показателей по сравнению с исходным значением. Также оценивалось 70- и 90%-ное улучшение по указанным критериям. Эффект терапии оценивался как отличный в случае достижения критерия АКР70 и АКР90, как хороший – при АКР50 и как удовлетворительный – при АКР30.

Критериями ремиссии являлись отсутствие суставов с признаками активного воспаления, отсутствие лихорадки, генерализованной лимфаденопатии, активного увеита, нормальные значения СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни) констатировалось, если состояние пациента удовлетворяло всем перечисленным критериям. Клиническая ремиссия устанавливалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение шести последовательных месяцев.

Опыт применения инфликсимаба в ревматологическом отделении НИЦЗД РАМН насчитывает восемь лет, в течение которых терапию этим препаратом получили 270 больных, из них 180 – с ювенильным ревматоидным артритом и 90 – с ювенильным анкилозирующим спондилитом. Возраст детей составил от 1,4 до 17,5 года (средний возраст $8,34 \pm 4,98$), из них 155 девочек (57,5%), 115 мальчиков (42,5%). Среди больных с ювенильным ревматоидным артритом 28 (15,5%) были с системным вариантом, 68 (38%) – с полиартрикулярным и 84 (47,5%) – с олигоартрикулярным вариантом болезни. У 75 детей с суставным вариантом ЮА длительность болезни была менее двух лет (ранний артрит), у 77 детей – более двух лет (поздний артрит). Длительность лечения инфликсимабом составила от шести недель до четырех лет, средняя длительность лечения составила $2,1 \pm 0,44$ года. Инфликсимаб назначался в виде внутривенных инфузий по стандартной схеме: нулевая, 2-я, 6-я недели и далее каждые восемь недель. Средняя доза препарата составила 7,0 мг на кг массы тела на введение. Больным ювенильным анкилозирующим спондилитом инфликсимаб вводили в средней дозе 6,15 мг.

Эффективность инфликсимаба оценивалась при разных формах заболевания, а также в зависимости от его длительности (при раннем и позднем артрите).

Результаты исследования показали, что инфликсимаб обладал выраженным противовоспалительным эффектом, обеспечивал снижение активности суставного синдрома и лабораторных показателей активности уже после первого введения у всех больных.

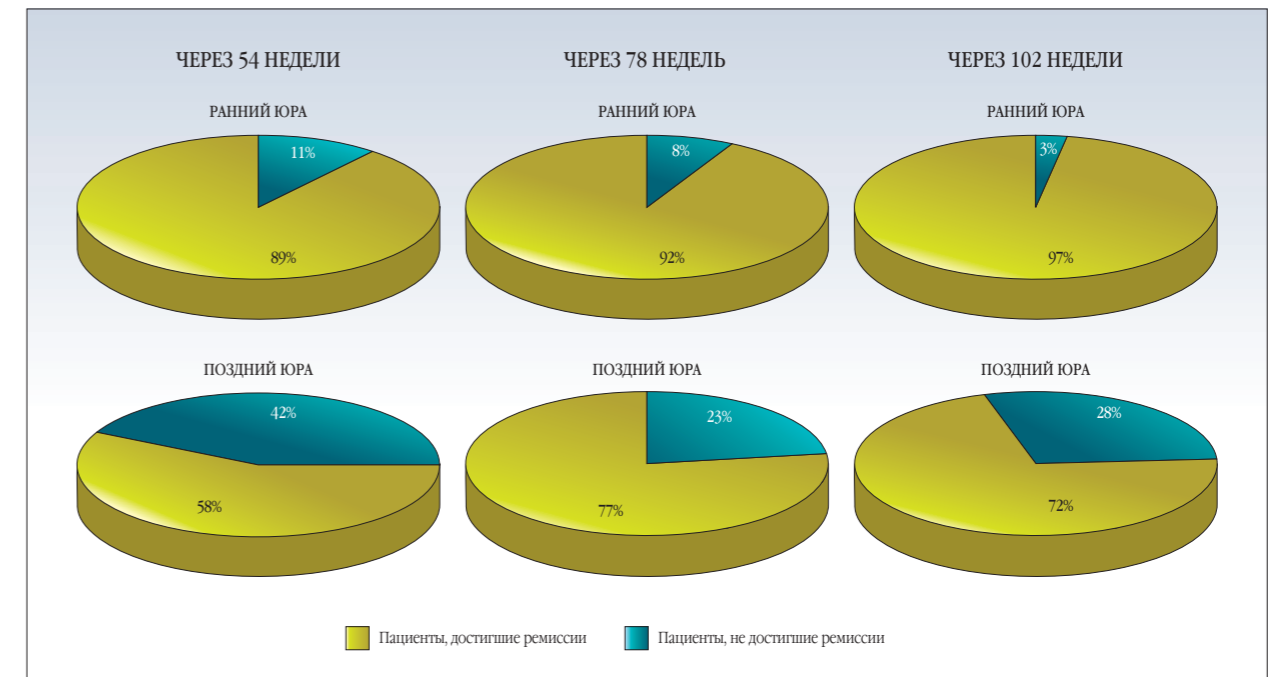
Однако в дальнейшем было выявлено, что препарат неодинаково эффективен при различных вариантах болезни. Было показано, что инфликсимаб наиболее эффективен у больных суставными вариантами ювенильного артрита: препарат индуцировал развитие клинико-лабораторной ремиссии в среднем через 1,5 месяца от начала лечения у 69 больных (82,6%) олигоартрикулярным и у 41 пациента (60,7%) с полиартри-

лярным вариантом заболевания. У 25 детей (90%) с системным вариантом болезни после четвертого-пятого введения препарата развивалась вторичная неэффективность, что являлось причиной для прекращения лечения. Вместе с тем было установлено, что инфликсимаб предотвращал прогрессирование костно-хрящевой деструкции при всех вариантах болезни вне зависимости от клинического эффекта, а у больных с хорошим терапевтическим эффектом препарат обеспечивал полное восстановление функции в суставах, повышение качества жизни, устранение признаков инвалидизации.

В группе больных с юношеским анкилозирующим спондилитом ($n = 90$) также был получен высокий терапевтический эффект уже после первого введения инфликсимаба. По критериям международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита 50%-ное улучшение наблюдалось у 42 (46,7%), 70%-ное – у 15 (16,7%) больных. Через 1,5 месяца лечения по тем же критериям 50- и 70%-ное улучшение зафиксировано у 81 (90%) и 42 (46,7%) пациентов соответственно. Однако в дальнейшем наибольший терапевтический эффект наблюдался у тех пациентов, у которых отсутствовали тяжелое поражение позвоночника и выраженные деструктивные изменения в суставах. Ремиссия заболевания отмечалась у 50% детей с юношеским анкилозирующим спондилитом.

Результаты исследования эффективности инфликсимаба в зависимости от длительности болезни показали, что препарат обладает выраженным противовоспалительным эффектом у детей, страдающих как ранним, так и поздним ювенильным артритом. Вместе с тем скорость нарастания эффекта и его выраженность достоверно различались у детей с различной продолжительностью болезни. У подавляющего большинства пациентов с ранним олиго- и полиартритом достоверное снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни отмечалось уже через неделю терапии, тогда как у детей с поздним ЮА – только через 14 недель лечения. При раннем артрите полное восстановление функции суставов происходило в более короткие сроки, чем при позднем артрите, и практически у всех детей (у 73 (97%) и 52 (67%) с ранним и поздним артритом соответственно). Из этого следует, что состояние здоровья этих детей позволило им вести такой же образ жизни, какой ведут их здоровые сверстники, о чем свидетельствует полное восстановление здоровья по индексу SNAQ. Оценка эффективности лечения инфликсимабом по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов показала, что независимо от варианта ЮА у детей с ранним олиго- и полиартритом отмечался более быстрый и выраженный терапевтический эффект. Препарат индуцировал развитие стойкой клинико-лабораторной ремиссии (по критериям АКР) у 73 больных (97%) ранним артритом в среднем через 14 недель лечения и только через 30 недель терапии лишь у 55 детей (72%) с поздним артритом (рис. 1). Наряду с высокой терапевтической эффективностью инфликсимаб обладал хорошей переносимостью. Таким образом, быстрое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, полное восстановление функции суставов практически у всех больных, стойкий эффект препа-

1



ЧАСТОТА ДОСТИЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С РАННИМ И ПОЗДНИМ ЮА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБОМ, % БОЛЬНЫХ ОТ ОБЩЕГО ЧИСЛА НА МОМЕНТ ОЧЕРЕДНОЙ ИНФУЗИИ

рата у пациентов с олиго- и полиартритом длительностью до двух лет свидетельствует в пользу его назначения у детей на ранних стадиях ювенильного ревматоидного артрита, в случае неэффективности метотрексата в течение одного-трех месяцев лечения.

Регистрация человеческих антител к ФНО α – адалимумаба – в Российской Федерации позволила продолжить исследование эффективности ингибиторов ФНО α у больных ювенильным артритом. Препарат применяется в ревматологическом отделении в течение двух лет. Было пролечено 55 детей с ювенильным артритом и 1 пациентка с увеитом Бехчета. Средний возраст детей составил $9,4 \pm 2,3$ года, средняя длительность болезни – $4,2 \pm 2,8$ года. У 31 ребенка при лечении адалимумабом до начала терапии был диагностирован ревматоидный увеит, число пораженных глаз составило 51. В течение года терапии адалимумабом получили 49 детей. До назначения препарата 20 больных лечились инфликсимабом, у 6 из них было отмечено обострение заболевания после его отмены, у 3 отмечалось развитие тяжелых трансфузионных реакций на инфликсимаб, у 10 – развитие вторичной неэффективности препарата.

Анализ эффективности адалимумаба у больных ювенильным артритом показал, что уже через 4 недели от начала лечения у всех пациентов было зарегистрировано 30%-ное улучшение, у 38 (70%) – 50%-ное, а у 30 (55%) больных – 70%-ное улучшение по критериям АКР (рис. 2).

К 24-й неделе лечения адалимумабом у 27 больных (50%) была зарегистрирована стадия неактивной болезни, а через год у 38 детей (70%) констатирована клинико-лабораторная ремиссия заболевания, которая сохранялась на втором году лечения.

Наряду со снижением активности суставного синдрома и нормализацией лабораторных показателей активности терапия адалимумабом оказала положительное влияние на активность ревматоидного увеита. До начала терапии адалимумабом активный ревматоидный увеит был диагностирован у 31 ребенка (число пораженных глаз – 51). У 42 детей выявлялась отечность радужной оболочки, у 18 – иридо-хрусталиковые синехии, у 21 – изменения на роговице и глазном дне, у 12 – помутнения в стекловидном теле. Все пациенты получали топическую терапию стероидами, 12 детям проводилось парабюльбарное введение бетаметазона.

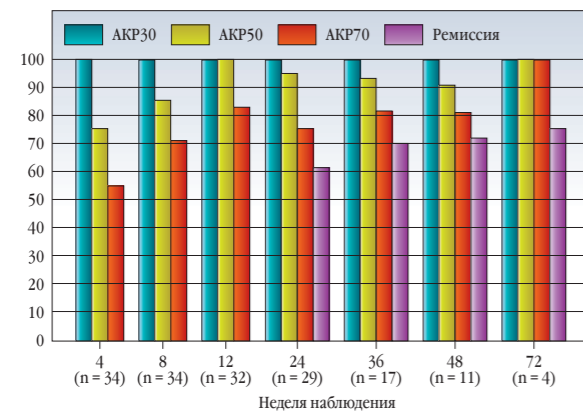
Уже к 12 неделе от начала терапии адалимумабом у 28 детей исчезла отечность радужки, у 12 – изменения на роговице, у 3 детей – помутнения в стекловидном теле. Через год от начала терапии отечность радужки сохранялась лишь у 3 детей, изменения роговицы – у 4 пациентов, иридо-хрусталиковые синехии – у 7, а помутнение стекловидного тела – у 6 больных.

Через год от начала лечения ремиссия увеита была достигнута у 23 детей (74%), а у 8 пациентов (26%) увеит приобрел подострое течение.

Таким образом, исследование эффективности адалимумаба показало, что препарат оказывает контролирующее влияние не только на активность суставного синдрома, но и на течение ревматоидного увеита, тем самым предотвращая развитие слепоты и инвалидности.

В 2009 году в Российской Федерации был зарегистрирован растворимый рецептор к ФНО α – этанерцепт. В ревматологическом отделении впервые в стране проводится «Открытое, проводимое в одном центре, нерандомизированное без группы сравнения наблюдательное

2



УЛУЧШЕНИЕ ПО ПЕДИАТРИЧЕСКИМ КРИТЕРИЯМ АКР У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ АДАЛИМУМАБОМ, %

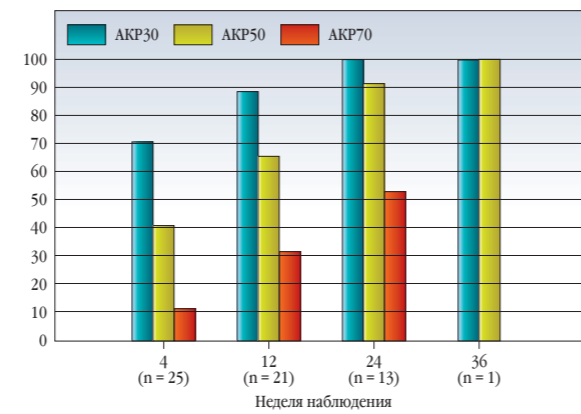
исследование для оценки качества жизни у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, получавших лечение этанерцептом в комбинации с метотрексатом». В исследование включено 25 больных с суставной формой ЮА в возрасте от 4 до 17,5 года (средний возраст – $8,2 \pm 2,38$), из них 17 девочек (68%), 8 мальчиков (32%). Этанерцепт назначался в дозе 0,4 мг (на 1 кг массы тела подкожно два раза в неделю. Необходимо отметить, что до назначения этанерцепта, 8 детей получали инфликсимаб, который был отменен в связи с развитием вторичной неэффективности или нежелательных явлений. Один ребенок до назначения этанерцепта лечился ритуксимабом, который также был неэффективен.

Результаты исследования показали, что высокая терапевтическая эффективность этанерцепта быстро обеспечивала снижение активности заболевания. Через 4 недели от начала лечения 30%-ное улучшение по критериям АКР наблюдалось у 17 пациентов (70%), 50%-ное – у 10 (40%). К 12-й неделе терапии 30- и 50%-ное улучшение было зарегистрировано у 25 (100%) и 23 (90%) больных соответственно, а у 8 (30%) отмечалось 70%-ное улучшение. На 24-й неделе лечения 30- и 50%-ное улучшение сохранялось у всех пациентов, а 70%-ное было достигнуто уже у 13 больных (52%). В связи с первичной неэффективностью этанерцепт был отменен двум больным, остальные дети продолжили лечение (рис. 3).

Как было установлено в нашем исследовании, а также в исследованиях других авторов, ингибиторы ФНО α , как правило, неэффективны при тяжелом системном артрите. Из этого следует, что для лечения этого варианта болезни необходимо применять биологические препараты с другим механизмом действия. Такими препаратами могут быть ритуксимаб и тоцилизумаб. Несмотря на отсутствие формальных рекомендаций, ритуксимаб применяется для лечения различных устойчивых к иммуносупрессивной терапии аутоиммунных ревматических заболеваний, демонстрируя хороший эффект и безопасность.

Учитывая высокую эффективность ритуксимаба у взрослых больных ревматоидным артритом, наличие тяжелых рефрактерных форм ювенильного артрита к инфликсимабу и иммунодепрессантам, в ревматоло-

3



УЛУЧШЕНИЕ ПО ПЕДИАТРИЧЕСКИМ КРИТЕРИЯМ АКР У БОЛЬНЫХ ЮА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭТАНЕРЦЕПТОМ (N = 25), %

гическом отделении НЦЗД РАМН впервые в мировой детской ревматологической практике было начато исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности повторных курсов терапии ритуксимабом у этого контингента больных.

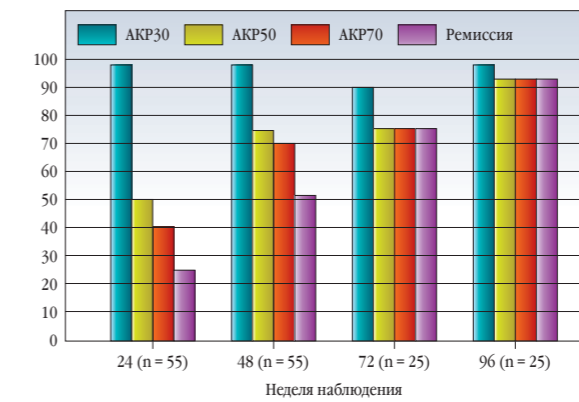
В исследование было включено 55 детей с ювенильным артритом: 30 девочек и 25 мальчиков в возрасте от 2,3 до 17 лет. Из них подавляющее большинство составили дети с системным вариантом ЮА – 46 человек (83%). Средняя длительность болезни составила $4,46 \pm 1,43$ года, средний возраст дебюта составил $4,85 \pm 1,56$ года.

В связи с наличием тяжелых системных проявлений в дебюте заболевания по месту жительства 33 детям (60%) был назначен преднизолон для орального приема в дозе от 10 до 30 мг/сут, все пациенты лечились пульс-терапией метилпреднизолоном. До начала лечения ритуксимабом по месту жительства 46 больным (85%) проводились внутрисуставные пункции с глюкокортикоидами от 1 до 10 раз в год. Также все дети лечились НПВП.

До лечения ритуксимабом анти-ФНО-терапию инфликсимабом в средней дозе $6,5 \pm 3,0$ мг на 1 кг веса на введение получали 25 больных, из них 19 детей с системным вариантом ЮА, 6 – с поли-, олигоартритом. У 12 пациентов с системным ЮА после первой-третьей инфузии инфликсимаба был зафиксирован хороший ответ, однако впоследствии в среднем через $4,2 \pm 0,6$ месяца отмечено развитие резистентности к ингибитору ФНО; в отношении 5 пациентов с системным артритом антицикиновая терапия была прекращена в связи с неэффективностью, 8 – в связи с развитием побочных эффектов. У 5 больных с суставным вариантом ЮА была отмечена неэффективность анти-ФНО-терапии, у 1 ребенка развилась толерантность к инфликсимабу. Все дети также лечились метотрексатом в средней дозе $16,4 \pm 2,1$ мг на 1 кв. м поверхности тела в неделю. Ритуксимаб назначался по следующей схеме: внутривенные инфузии проводились раз неделю в течение четырех последовательных недель в дозе 375 мг на 1 кв. м поверхности тела на введение.

Результаты исследования показали, что лечение ритуксимабом обеспечивало статистически достоверную и выраженную положительную динамику показателей ак-

4



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОВТОРНЫХ КУРСОВ РИТУКСИМАБА ПО КРИТЕРИЯМ АКР У БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ, %

тивности суставного синдрома, системных проявлений и лабораторных показателей активности заболевания.

Уже через 12 недель после начала терапии ритуксимабом отмечено статистически значимое уменьшение числа системных проявлений (3,5 и 1,0 на одного пациента до и после лечения соответственно, $p < 0,001$). У всех больных удалось купировать такие опасные для жизни системные проявления, как кардит и полисерозит. Значительно уменьшилось число пациентов с высыпаниями на коже (38 и 15 детей до и после лечения соответственно), у всех больных нормализовались размеры печени и селезенки. Подъемы температуры прекратились у 41 пациента (91%). Субфебрильная лихорадка сохранялась лишь у 5 больных (9%).

За весь период наблюдения за детьми, лечившимися ритуксимабом, лимфаденопатия сохранялась у 19 пациентов (42%), высыпания на коже – у 4 (9%). Подъемы температуры продолжались у 2 больных. Кардита и других экстраартикулярных проявлений через 24 недели зафиксировано не было ни у одного ребенка. К 48-й неделе наблюдения число системных проявлений на одного больного составляло $0,5 \pm 0,4$, этот показатель практически не изменился к 72-й и 96-й неделям наблюдения.

При оценке эффективности по критериям АКР после первого курса терапии ритуксимабом 30%-ное улучшение было достигнуто у 54 больных (98%). У половины пациентов отмечалось улучшение, соответствовавшее критерию АКР50, а у 22 (40%) – критерию АКР70. После второго курса у большинства пациентов сохранялось улучшение по критерию АКР30, а у 38 детей (70%) был достигнут показатель АКР70. После четвертого курса терапии ритуксимабом у 51 пациента (93%) отмечалось 50- и 70%-ное улучшение (рис. 4). Один курс лечения ритуксимабом проведен 55 пациентам, два – 54 детям, три – 42, четыре – 25 пациентам.

В целом анализ эффекта лечения ритуксимабом у 55 больных показал, что через 24 недели ремиссия заболевания была достигнута у 25%, а через 48 недель – у 52% пациентов. В течение двух лет наблюдались 25 больных, 11 пациентов (44%) продолжали находиться в ремиссии, у 14 больных (56%) отмечалось повышение

активности заболевания на 72-й неделе, что, как правило, проявлялось ограниченным суставным синдромом и незначительным повышением лабораторных показателей активности. Обострения тяжелых системных проявлений, полиартрита с выраженным нарушением функции не наблюдалось ни у одного больного. Всем детям с обострением заболевания был проведен четвертый курс лечения ритуксимабом. К 96-й неделе наблюдения ремиссия заболевания была зарегистрирована у 24 пациентов (93%).

Несмотря на высокую эффективность ритуксимаба, часть пациентов с системным артритом оставалась рефрактерной к этому препарату. Это послужило основанием для продолжения исследований эффективности биологической терапии у самого тяжелого контингента больных, а именно для изучения эффективности и безопасности антител к рецептору интерлейкина-6 – тоцилизумаба.

В ревматологическом отделении НЦЗД РАМН тоцилизумаб применяется для лечения тяжелых форм ЮА с июля 2009 года. За этот период терапия препаратом проведена у 33 больных, из них 32 – с системным вариантом ЮА, 1 – с суставной формой заболевания. Терапия тоцилизумабом была назначена больным с самыми тяжелыми формами ЮА, рефрактерными к иммуносупрессивной и биологической терапии. Средняя длительность болезни составила $5,1 \pm 1,2$ года, средний возраст дебюта – $2,4 \pm 1,1$ года. Препарат вводился внутривенно капельно в дозе 8 мг на 1 кг массы тела каждые две-четыре недели. Особенностью эффекта тоцилизумаба явилось очень быстрое терапевтическое влияние на такие тяжелые системные проявления, как лихорадка, кардит, гипохромная анемия. Уже после первого введения тоцилизумаба у всех детей прекратились подъемы температуры, быстро купировался кардит, уменьшилась выраженность лимфаденопатии. Через две недели терапии статистически значимо увеличилось количество гемоглобина, снизился сыровоточный уровень СРБ, СОЭ и число тромбоцитов в периферической крови.

При оценке эффективности тоцилизумаба по критериям АКР уже через один месяц от начала тера-

пии 30%-ное улучшение было достигнуто у 27 больных (82%), 50%-ное у 12 пациентов (45%). Через шесть месяцев от начала лечения 30%-ное улучшение было зафиксировано у всех больных, а 16 пациентов (50%) по своему состоянию соответствовали критерию АКР90. В течение года терапию тоцилизумабом получили 14 детей и у всех сохранялся высокий терапевтический эффект препарата.

Таким образом, результаты многолетнего исследования эффективности различных биологических агентов, полученных генно-инженерным путем, позволили разработать алгоритм биологической терапии при этом заболевании. Больным олиго- и полиартритом, а также ювенильным анкилозирующим спондилитом целесообразно назначение ингибиторов ФНО α , больным артритом и увеитом – человеческих антител к ФНО α – адалимумаба.

Для достижения быстрого противовоспалительного эффекта у пациентов с полиартритом и ювенильным анкилозирующим спондилитом с тяжелым суставным поражением, высокими лабораторными показателями активности, выраженной функциональной недостаточностью и болевым синдромом целесообразно назначение инф-

ликсимаба или адалимумаба, а при вторичной неэффективности инфликсимаба – адалимумаба или этанерцепта.

При тяжелом системном артрите ингибиторы ФНО α неэффективны и их назначение нецелесообразно. В этих случаях при неэффективности стандартной иммуносупрессивной терапии больным с тяжелыми экстраартикулярными проявлениями и выраженным суставным синдромом предпочтительнее назначать ритуксимаб, пациентам с висцеральными проявлениями, выраженной анемией, тромбоцитозом и умеренно выраженным суставным синдромом (артралгии, миалгии, олиго- и ограниченный полиартрит) – тоцилизумаб.

Дифференцированная биологическая терапия, в отличие от классических иммунодепрессантов (метотрексат, циклоспорин, лефлуномид и др.), через год от начала терапии позволяет добиться клинико-лабораторной ремиссии у 70% пациентов, изначительнo снизить активность болезни у 20% детей. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами повышает качество жизни детей и их семей, обеспечивает нормальный рост и развитие маленьких пациентов и меняет прогноз этого ранее практически некурабельного хронического аутоиммунного заболевания.