

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ

[С. С. Притчина](#)

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России
(г. Кемерово)

Цель: оценка эффективности и безопасности иммуносупрессивной терапии у детей с ювенильным артритом (ЮА). *Методы:* сравнительный анализ клинико-лабораторных данных на иммуносупрессивной терапии у 110-ти пациентов с ЮА. *Результаты.* Выявлено достоверное снижение лабораторной активности крови на МТХ и ГИБТ. На ГИБТ средний уровень СРБ — $0,8 \pm 0,2$ мг/л, СОЭ — $10,1 \pm 1,2$ мм/ч, $p < 0,05$, это ниже, чем у детей со стандартными схемами лечения. Частота встречаемости побочных реакций не отличалась на МТХ и ГИБТ. *Выводы:* МТХ остается основным препаратом в лечении ЮА. ГИБП позволяют быстро добиться ремиссии.

Ключевые слова: ювенильный артрит, дети, метотрексат, генно-инженерная терапия, эффективность, безопасность.

Притчина Светлана Сергеевна — очный аспирант кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», e-mail: svetlanas.p@mail.ru

Введение. 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. Согласно классификации Американской коллегии ревматологов, выделяются следующие варианты ЮА [1, 2]:

1. Системный вариант (около 10-20 % случаев).
2. Оligo (пауци-)артикулярный вариант (около 50 % случаев). Включает в себя три субтипа:
 1. субтип с ранним началом;
 2. субтип с поздним началом;
 3. субтип, встречающийся среди всех возрастных групп.

3. Полиартикулярный вариант (30–40 % случаев). В зависимости от наличия или отсутствия ревматоидного фактора (РФ) подразделяется:
 1. на серопозитивный по РФ (РФ+) субтип;
 2. серонегативный по РФ (РФ-) субтип.
4. Артрит, ассоциированный с энтезитом (4–15 % случаев).

Полиморфизм клинической картины заболевания определяется его патогенезом с активацией клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Согласно современным исследованиям, при системном варианте ЮА имеется смешанный Th1/Th2 ответ с преобладанием активности хелперов 1-го типа. Системный вариант ЮА коррелирует с повышенным уровнем ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и их растворимых рецепторов.

Провоспалительные цитокины в свою очередь играют ведущую роль в поддержании хронического воспаления, деструкции хряща и кости. Пауци- и полиартикулярный варианты ЮА больше ассоциируются с преимущественной активностью хелперов 2-го типа, активацией гуморального звена иммунитета и продукцией антител [3, 4].

Персистирование воспаления у детей с ЮА приводит к постепенному разрушению структур суставов и периартикулярных тканей. ЮА относится к категории наиболее значимых в социальном и медицинском аспектах заболеваний в силу своей широкой распространенности, поражения лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста, отчетливой тенденции к ранней инвалидизации уже в детском возрасте, с нередким вовлечением в патологический процесс внутренних органов и глаз. Несмотря на то, что за последние десятилетия в нашей стране и в мире были достигнуты существенные успехи в диагностике и лечении ЮА, это заболевание по-прежнему остается острой проблемой детской ревматологии и педиатрии в целом.

Основными задачами терапии ЮА являются подавление воспалительной и иммунологической активности; нормализация лабораторных показателей активности заболевания (скорость оседания эритроцитов — СОЭ, сывороточных концентраций С-реактивного белка — СРБ); купирование системных проявлений и воспалительного процесса в суставах; сохранение функциональной способности суставов; предотвращение или замедление деструкции суставов; инвалидизации пациентов; достижение ремиссии; повышение качества жизни больных; минимизация побочных эффектов терапии.

Лечение ЮА зависит от формы и характера течения заболевания. Фармакотерапия данной нозологии предусматривает использование широкого спектра лекарственных средств, длительное амбулаторное и стационарное лечение. Для лечения различных форм ЮА используется несколько групп препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК), являющиеся неселективными антицитокиновыми препаратами. Применение НПВП и ГК способствует быстрому уменьшению боли, подавлению активности воспалительного процесса и ликвидации тяжелых системных проявлений, но не предотвращают прогрессирования суставной деструкции. Основой патогенетического подхода к лечению различных форм ЮА является раннее назначение иммуносупрессивной терапии. Современные методы лечения ЮА с применением болезнь-модифицирующих базисных противовоспалительных препаратов (БПВП): наиболее часто назначаемого в мире метотрексата (МТХ) [5], генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволяют добиваться развития стойкой ремиссии, приостанавливают развитие деструкции, отодвигают инвалидизацию, улучшают качество жизни больных ЮА. Главное отличие ГИБП от традиционных БПВП заключается в селективном ингибировании провоспалительных цитокинов. ГИБП радикально изменили прогноз у наиболее тяжелых больных.

Несмотря на эффективность БПВП, вопрос в их фармакологической безопасности, а именно частота и структура неблагоприятных явлений заслуживает пристального внимания особенно в детской ревматологии.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности иммуносупрессивной терапии у пациентов с ЮА.

Материалы и методы. Проведена комплексная ретроспективная сравнительная оценка эффективности и безопасности иммуносупрессивных препаратов у 110-ти пациентов в возрасте от 2 до 17 лет с различными вариантами ЮА, находившихся на лечении в стационарах МБУЗ «Детская клиническая городская больница № 5» и ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», г. Кемерово, а также МБЛПУ «Городская детская клиническая больница № 4», г. Новокузнецк, с 2011 по 2015 год.

Критериями включения стал установленный диагноз в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов [6]. С целью верификации диагноза ЮА и мониторинга эффективности терапии проводилась оценка параклинических параметров до начала терапии и через 3 месяца: СОЭ; СРБ; РФ; уровня гемоглобин, числа лейкоцитов и тромбоцитов; фибриноген. Для стандартизации определения клинической эффективности терапии применяли критерии Американской коллегии ревматологов по динамике суставного синдрома и реактивности воспалительного процесса. Педиатрические критерии ACRpedi30/ACRpedi 50/ACRpedi 70 являются общепризнанными международными критериями для оценки эффективности терапии и показывают суммарное улучшение клинико-лабораторных параметров на 50 % (ACR 50) и на 70 % (ACR 70). **Для оценки безопасности используемых препаратов оценивались следующие параметры: уровень трансаминаз, щелочной фосфатазы, концентрация креатинина и мочевины, лейкоцитарная формула, степень изменений при фибро-гастродуоденоскопии.**

Исследование соответствует этическим стандартам, одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований ГБОУ ВПО «КемГМА» Минздрава России. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 на персональном компьютере. Для представления данных использовали как абсолютные, так и относительные показатели (доли, %), методы описательной статистики: среднее (M), стандартное отклонение (σ). Полученные в исследовании данные обработаны методами непараметрической статистики. Различия значений зависимых переменных (показатель до и после лечения) оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Для проверки значимости межгрупповых различий применялся критерий U Манна-Уитни. **Различия переменных считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.** [7].

Результаты. Распределение пациентов в исследуемой группе по клиническим вариантам ЮА не отличалось от представленных в литературных источниках [8]. Наибольшую часть составили дети с пауциартикулярным вариантом, треть — пациенты с системной формой, наименьшую часть детей — полиартикулярный вариант. В нашем исследовании половое распределение соответствует литературным данным, согласно которым ЮА поражает чаще девочек (62,7 %; $n = 69$), чем лиц мужского пола 37,3 % ($n = 41$). В табл. представлено распределение детей согласно полу и клиническим вариантам ЮА.

Демографическое распределение детей согласно принятым вариантам ЮА

Клинические варианты ЮА	Общее количество пациентов		Девочки	Мальчики
Системный	n	25	13	12
	%	22,7	52,0	48,0
Олиго(пауци)артрикулярный	n	54	34	20
	%	49,0	62,9	37,1
Полиартрикулярный, серонегативный	n	17	12	5
	%	15,5	70,5	29,5
Полиартрикулярный, серопозитивный	n	6	6	0
	%	5,5	100,0	0
Артрит, ассоциированный с энтезитом	n	8	4	4
	%	7,3	50,0	50,0

Средний возраст детей на момент исследования составил $9,8 \pm 4,7$ года. Все дети имели стаж заболевания более 6-ти месяцев, у половины из них он варьировал от 2-х до 12-ти лет ($n = 57$, 51,5 %). Средняя длительность болезни составила $3,8 \pm 3,2$ года, средний возраст дебюта — $7,1 \pm 5,4$ года. Дебют заболевания приходился на разные возрастные группы и варьировал от 6-ти месяцев до 17-ти лет. При анализе анамнеза выявлено, что у большинства детей (65,4 %; $n = 16$) дебют заболевания проявляется на фоне благоприятного соматического здоровья. Среди факторов, провоцирующих развитие заболевания, ведущими были отмечены: травма сустава (6,3 %; $n = 7$), гастроэнтерит (5,4 %; $n = 6$), острая респираторная инфекция (4,5 %; $n = 5$), герпетическая ангина (0,9 %; $n = 1$), 1,8 % ($n = 2$) пациента связывают начало заболевания с профилактическими прививками.

На основании анализа историй болезни пациентов с различными вариантами ЮА самым назначаемым лекарственным иммуносупрессивным средством явился МТХ. За последние 4 года доля монотерапии МТХ возросла с 74 до 81 %. Отмечается двухкратное увеличение доли парентеральных форм МТХ (43,7 и 82,6 %; $p < 0,05$ соответственно). Средняя инициированная доза МТХ при системном варианте — $14,2 \pm 4,7$ мг/м²/нед., олиго(пауци)-артрикулярном — $10,0 \pm 2,3$ мг/м²/нед., полиартрикулярном варианте — $10,3 \pm 2,5$ мг/м²/нед., артрит, ассоциированный с энтезитом — $6,8 \pm 4,2$ мг/м²/нед. Дозы МТХ соответствовали рекомендованным Стандартами [9]. При оценке эффективности монотерапии МТХ по критериям ACRpedi 70 % эффект (выраженная положительная динамика со стороны показателей активности суставного синдрома, системных проявлений и лабораторных параметров активности заболевания) зафиксированы у 60,9 % ($n = 67$) детей. Анализ параклинических данных у большинства пациентов до инициации терапии МТХ и через 3 месяца выявил статистически значимое снижение гуморальной активности крови: средний уровень СРБ снизился с $34,6 \pm 4,3$ до $0,8 \pm 0,1$ мг/л, $p < 0,05$; средняя СОЭ — $30,8 \pm 19,2$ и $11,2 \pm 4,3$ мм/ч, $p < 0,05$; уровень лейкоцитов с $11,7 \pm 10,8 \times 10^9$ /л до $7,2 \pm 3,4 \times 10^9$ /л, $p = 0,002$; уровень тромбоцитов — с $376,2 \pm 123,6 \times 10^9$ /л до $299,5 \pm 120,7 \times 10^9$ /л, $p = 0,002$; уровень фибриногена — с $4,4 \pm 1,6$ до $2,8 \pm 0,9$ г/л, $p < 0,05$.

К самым частым побочным эффектам при монотерапии МТХ в данной группе пациентов являются гастроинтестинальные явления (тошнота, гастралгии, рвота). Стоит отметить, что частота встречаемости и статистически значимых различий при пероральной (5,8 %)

и парентеральной формах (6,5 %) выявлено не было (5,8 и 6,5 %, $p = 0,6$ соответственно). При этом значимая гиперферментемия, требующая временной отмены МТХ, чаще наблюдается при приеме парентеральных форм (22 и 12,6 % соответственно, $p < 0,05$). Сочетание НПВП и МТХ достоверно чаще сопровождалось повышением уровня трансаминаз (в 62 % случаев) по сравнению с пациентами без НПВС (28 %, $p = 0,015$). Такое сочетание также ассоциировалось с более высокой частотой гастроинтестинальных явлений (18,7 %; $p = 0,03$).

В связи с неэффективностью монотерапии каждым из препаратов в отдельности, с сохраняющейся активности суставного синдрома, рецидивировании системных проявлений, высокими лабораторными показателями активности, прогрессированием функциональной недостаточности 24-м больным (21,8 %) была назначена комбинированная терапия в средней дозе $4,0 \pm 0,5$ мг/кг/сут. и МТХ в средней дозе $10,7 \pm 2,4$ мг/м²/нед. В группе детей с комбинированной терапией показатели активности крови уменьшились не по всем параметрам статистически достоверно. Средний уровень СРБ снизился с $34,6 \pm 4,3$ до $27,3 \pm 3,0$ мг/л, $p = 0,03$; средняя СОЭ — $29,8 \pm 16,2$ и $24,5 \pm 18,9$ мм/ч, $p < 0,05$; уровень лейкоцитов $11,9 \pm 9,8 \times 10^9$ /л и $10,6 \pm 4,3 \times 10^9$ /л, $p = 0,002$; уровень тромбоцитов — $334,2 \pm 117,6 \times 10^9$ /л и $315,5 \pm 80,3 \times 10^9$ /л, $p = 0,002$. При оценке эффективности по критериям ACRpedi 70 % улучшение достигнуто всего у 18 % ($n = 4$) детей. Ретроспективный анализ показал, что в 2015 году в 3,5 раза реже, чем в 2011 году назначалась комбинированная терапия МТХ и ЦиклоспоринаА (ЦиА) (6 % вместо 21 %) у детей преимущественно с системным и полиартикулярном вариантах ЮА. Побочные эффекты комбинированной терапии ЦиА и МТХ были редкими (8,3 %, $n = 2$) и проявлялись в транзиторном повышении активности печеночных ферментов (АСТ — $89,2 \pm 10,4$ ЕД/л, АЛТ — $95,4 \pm 9,8$ ЕД/л) без отмены препаратов.

При неэффективности стандартной БПВТ, а именно — рефрактерность к иммуносупрессивной терапии, сохраняющиеся высокие лабораторные показатели и активность суставного синдрома, рецидивирование системных проявлений, прогрессирование функциональной недостаточности и рентгенологических изменений назначались ГИБП. Доля генно-инженерной терапии возросла с 4,5 % ($n = 5$) до 18,1 % ($n = 20$).

У 7-ми детей с системным вариантом ГИБП уже после двух введений купировались подъемы температуры, кардит и кожный синдром, уменьшались выраженность лимфаденопатии, у 4-х пациентов с олигоартикулярным и у 6-ти пациентов с полиартикулярным вариантами купировался суставной синдром. Опыт применения ГИБТ у 20-ти детей показал статистически значимое снижение лабораторных показателей по сравнению с исходными данными после первых 3-х месяцев введения: средний уровень СРБ составил $29,6 \pm 10,3$ и $0,8 \pm 0,2$ мг/л, $p < 0,05$; средняя СОЭ — $31,8 \pm 10,1$ и $10,1 \pm 1,4$ мм/ч, $p < 0,05$; уровень лейкоцитов — $12,3 \pm 8,8 \times 10^9$ /л и $7,0 \pm 2,8 \times 10^9$ /л, $p < 0,05$; уровень тромбоцитов — $359,2 \pm 113,4 \times 10^9$ /л и $264,7 \pm 90,6 \times 10^9$ /л, $p = 0,02$. На фоне комбинированной терапии МТХ и ГИБП через 24 месяца лечения функциональная недостаточность практически отсутствовала (ФК I) у 81,8 % пациентов, у 13,7 % детей функциональная недостаточность не сопровождалась ограничением способности к самообслуживанию (ФК II), и лишь у 4,5 % пациентов сохранилось ограничение способности к самообслуживанию (ФК III). При оценке эффективности по критериям ACRpedi 70 % улучшение было достигнуто у 85 % ($n = 17$) пациентов. 76 % ($n = 19$) пациентов с системным артритом на БПВТ получали преднизолон перорально в средней суточной дозе $0,94 \pm 0,2$ мг/кг/сут. Назначение ГИБП у данной группы детей привело к статистически значимому снижению назначения ГКС в 5 раз по сравнению

с монотерапией МТХ (18,2 %, n = 19 и 3,6 %, n = 4, p = 0,02 соответственно) и уменьшению используемой дозы препарата $0,90 \pm 0,3$ мг/кг/сут.

Трансфузионные реакции (в момент введения препарата) в виде тошноты, рвоты, аллергической сыпи наблюдались у 11,1 % (n = 2) детей во время первого курса терапии ГИБТ. Отдаленные побочные реакции (через 3 месяца от инициации ГИБП) зарегистрированы у 33 % (n = 6) пациентов. В их структуре лидируют инфекционные осложнения ЛОР-органов 16,6 % (n = 3), нейтропения — 11,1 % (n = 2), обострение герпетической инфекции — 5,5 % (n = 1), туберкулез — 5,5 % (n = 1). Стоит отметить, что частота встречаемости транзиторной гиперферментемии при монотерапии МТХ (5,8 %) и комбинированной терапии МТХ и ГИБП (6,5 %) статистически значимо не отличалось (23,6 и 20 % соответственно, p > 0,01).

Заключение. МТХ остается основным эффективным препаратом в лечении детей с ЮА. При парентеральном приеме отмечается более выраженное гепатотоксическое действие, особенно в сочетании с НПВС. Эффективность комбинированной терапии ЦиА и МТХ не оказалась выше по сравнению с монотерапией МТХ. Комбинация ГИБП с МТ позволяет быстро добиться клинко-лабораторной ремиссии, уменьшает количество экстренных госпитализаций, обладает стероидсберегающим эффектом, улучшает функциональную активность и качество жизни. Частота встречаемости побочных реакций при ГИБТ не отличается при длительном применении монотерапии МТХ.

Список литературы

1. Revision of the Proposed Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis. Durban, 1997 / R.E. Petty [et al.] // J. Rheumat. — 1998. — Vol. 25, N 10. — P. 1991–94.
2. Beukelman T. 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 / T. Beukelman // Arthritis Care Res. — 2011. — Vol. 63 (4). — P. 465–482.
3. Алексеева Е. И. Ювенильный ревматоидный артрит : этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения : руководство для врачей / Е. И. Алексеева, П. Ф. Литвицкий. — М. : ВЕДИ, 2007. — 368 с.
4. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis : correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes / H. Mangge [et al.] // Arthr. Rheum. — 1995. — Vol. 38. — P. 211–220.
5. Medication choices in juvenile rheumatoid arthritis / R. Mier [et al.] // J. Clin. Rheumatol. — 1996. — Vol. 2. — P. 262–267.
6. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis : second revision, Edmonton, 2001 / R. E. Petty [et al.] // J. Rheumatol. — 2004. — Vol. 31. — P. 390–392.
7. Халафян А. А. Современные статистические методы медицинских исследований / А. А. Халафян. — М., 2014. — 320 с.
8. Алексеева Е. И. Ювенильный ревматоидный артрит : этиология, патогенез, клиника, алгоритм диагностики и лечения : руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Е. И. Алексеева, П. Ф. Литвицкий ; под общ. ред. А. А. Баранова. — М. : ВЕДИ, 2007. — 348 с.
9. Баранова А. А. Клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология (ювенильный артрит) / А. А. Баранова, Е. И. Алексеева ; под ред. А. А. Барановой ; Науч. центр здоровья детей РАМН. — М. : ПедиатрЪ, 2013. — 120 с.

RESULTS OF TREATMENT BY IMMUNOSUPPRESSIVE MEDICINES AT CHILDREN WITH JUVENILE ARTHRITIS

[*S. S. Pritchina*](#)

SBEI HPE «Kemerovo State Medical Academy» of Ministry of Health (Kemerovo)

Purpose: an assessment of efficiency and safety of immunosuppressive therapy at children with the juvenile arthritis (JA). **Methods:** the comparative analysis of clinical data of laboratory on immunosuppressive therapy at 110 patients with JA. **Results.** Reliable depression of laboratory activity of a blood on MCT and GIBM is revealed. On GIBT the average level of CRP is $0,8 \pm 0,2$ mg/l, an ESR — $10,1 \pm 1,2$ mm/h, $p < 0,05$, it is lower, than at children with standard schemes of treatments. Frequency of occurrence of collateral reactions didn't differ on MTH and GIBT. **Conclusions:** MCT remains the main preparation in treatment of JA. GIBM allow to achieve remission quickly.

Keywords: juvenile arthritis, children, Methotrexatum, genetically engineered therapy, efficiency, safety.

About authors:

Pritchina Svetlana Sergeyevna — internal post-graduate student of pediatrics and a neonatology chair at SBEI HPE «Kemerovo State Medical Academy», e-mail: svetlanas.p@mail.ru

List of the Literature:

1. Revision of the Proposed Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis. Durban, 1997 / R.E. Petty [et al.] // J. Rheumat. — 1998. — Vol. 25, N 10. — P. 1991-94.
2. Beukelman T. 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 / T. Beukelman // Arthritis Care Res. — 2011. — Vol. 63 (4). — P. 465-482.
3. Alekseeva E. I. Juvenile pseudorheumatism: etiology, pathogenesis, clinic, algorithms of diagnostics and treatment : the management for doctors / E. I. Alekseeva, P.F. Litvitsky. — M. : VEDI, 2007. — 368 p.
4. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis : correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes / H. Mangge [et al.] // Arthr. Rheum. — 1995. — Vol. 38. — P. 211-220.
5. Medication choices in juvenile rheumatoid arthritis / R. Mier [et al.] // J. Clin. Rheumatol. — 1996. — Vol. 2. — P. 262-267.
6. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis : second revision, Edmonton, 2001 / R. E. Petty [et al.] // J. Rheumatol. — 2004. — Vol. 31. — P. 390-392.

7. Khalafyan A. A. Modern statistical methods of medical researches / A. A. Khalafyan. — M., 2014. — 320 p.
8. Alekseeva E. I. Juvenile pseudorheumatism : etiology, pathogenesis, clinic, algorithm of diagnostics and treatment: the management for doctors, teachers, research associates / E. I. Alekseeva, P.F. Litvitsky ; under a general edition of A. A. Baranov. — M. : VEDI, 2007. — 348 p.
9. Baranova A. A. Clinical references for pediatricians. Children's rheumatology (juvenile arthritis) / A. A. Baranova, E. I. Alekseev ; under the editorship of A. A. Baranova ; Scient. center of health of children of the Russian Academy of Medical Science. — M. : Pediatr, 2013. — 120 p.