

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Е.Н. ТЕПИКИНА

*Самарский государственный
медицинский университет*

e-mail: semenukova@rambler.ru

Целью работы стало изучение особенностей течения заболевания, исследование клинико-иммунологических показателей, а также проведение анализа эффективности препаратов, используемых для лечения ювенильного идиопатического артрита у детей и подростков. В результате было выявлено, при всех формах заболевания отмечаются существенные изменения цитокинового и клеточного статуса в сыворотке крови, при этом степень выраженности зависит от варианта и активности воспалительного процесса. Эффективность базисных препаратов различается в зависимости от варианта ювенильного идиопатического артрита. Наибольшая эффективность при лечении полиартикулярной и олигоартикулярной формы отмечена у ремикейда, сандиммун-неорал предпочтительнее использовать при олигоартикулярном варианте, метотрексат и оренсию - для системного варианта ювенильного идиопатического артрита.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, ремикейд, оренсия.

Введение. В настоящее время ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) - одно из наиболее частых ревматических заболеваний, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений, начавшееся у детей до 16-ти летнего возраста [1, 4].

Медико-социальная значимость этой проблемы возросла в последние годы. Распространенность ЮИА на территории РФ у детей в возрасте до 18-ти лет составляет 62,3 на 100 тыс. детского населения. У подростков - 116,4 на 100 тыс., у детей до 14-ти лет - 28,3 на 100 тыс. детского населения. Смертность составляет 0,5-1% [3].

Иммунорегуляторный компонент ЮИА определяется активацией CD4+Т-лимфоцитов по Th1 типу (синтез интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерферона - гамма (ИФН-γ), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) и др.), а эффекторный - активацией макрофагов. Именно способность активированных Т-лимфоцитов стимулировать синтез макрофагами «провоспалительных» медиаторов играет фундаментальную роль в развитии воспаления при ЮИА. Важное последствие поляризации иммунного ответа по Th1 типу - нарушение баланса «провоспалительных» и «антивоспалительных» цитокинов Th2 типа - интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерлейкина-13 (ИЛ-13). Среди широкого спектра «провоспалительных» цитокинов центральное место занимает ФНО-α, а также ИЛ-1, которые индуцируют синтез медиаторов, поддерживающих воспаление и вызывающих деструкцию суставов [2, 10].

Высокая частота встречаемости по сравнению с другими ревматическими заболеваниями детского возраста, тенденция к ранней инвалидизации и возможность системных проявлений с вовлечением в патологический процесс внутренних органов, диктует необходимость более тщательного и комплексного обследования и подбора адекватной терапии. Лечение ЮИА носит комплексный непрерывный, этапный характер и включает рациональные сочетания медикаментозной терапии и немедикаментозных средств воздействия на патологический процесс [8].

В настоящее время к категории «базисных антиревматических» препаратов, т.е. болезнь - модифицирующих препаратов, относятся: глюкокортикоиды (ГК) для перорального, внутривенного и внутрисуставного введения, препараты золота, сульфасалазин, лефлуноמיד, иммуносупрессанты из групп: антиметаболитов (метотрексат) и селективные иммуносупрессанты (циклоsporин) [6, 19].

Все перечисленные разнообразные по химической структуре и фармакологическим свойствам лекарственные средства объединяет способность в большей или мень-



шей степени за счет различных механизмов подавлять иммуноагрессивный процесс при ЮИА [13].

Патогенетическая иммуносупрессивная терапия существенно улучшила клиническое состояние у многих больных и качество их жизни. Однако у многих пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии, основанных на современных медицинских технологиях и расшифровке фундаментальных механизмов развития ревматоидного воспаления [17].

Прогресс в лечении ревматических заболеваний, наблюдающийся в последние годы, связан с разработкой принципиально новой группы лекарственных средств, которые получили название «биологические агенты». В настоящее время к ним относят несколько препаратов, синтезированных с помощью методов генной инженерии: моноклональные антитела против определенных детерминант иммунокомпетентных клеток или «провоспалительных» цитокинов, «антивоспалительные» цитокины и ингибиторы цитокинов (растворимые рецепторы, антагонисты) и др [5, 11].

Примерами биотехнологических препаратов являются:

- моноклональное антитело целевого назначения, направленное против молекулы CD-20 – маркера В-лимфоцита – ритуксимаб;
- ингибиторы ФНО: инфликсимаб, адалимумаб – химерные антитела; этанерцепт – рецептор к ФНО- α ;
- блокатор ко-ингибирующих и ко-стимулирующих молекул, регулирующих межклеточное взаимодействие и каскад воспалительных реакций – абатацепт (Оренсия).

Эти препараты обеспечивают селективное действие на иммунную систему, позволяющее устранить необходимое звено в патогенетической цепи. Высокая специфичность исключает возможность их неспецифических влияний на другие иммунологические механизмы, и в минимальной степени затрагивает физиологические механизмы функционирования иммунной системы. Эти свойства позволяют существенно снизить риск «генерализованной иммуносупрессии», которая характерна для других противовоспалительных лекарственных средств, таких как ГК и цитотоксические препараты [12].

Одними из первых препаратов, которые были предложены для лечения ревматоидных заболеваний, являются моноклональные антитела к ФНО- α .

Впервые сообщения об использовании анти-ФНО- α -агентов в качестве возможных вариантов лечения ревматоидного артрита были опубликованы в 1989 году. В 1993 году Elliot и др. провели исследование, в котором отметили, что ингибирование ФНО- α с использованием анти-ФНО- α – агентов, оказывало быстрый терапевтический эффект у больных с ревматоидным артритом [7, 9, 20].

В педиатрическую практику биологические агенты были введены в конце 1990-х годов. Первый доклад, о попытке применения анти-ФНО- α -агентов пациенту с системным вариантом ЮИА был опубликован в 1997 году, а в 2000 году была продемонстрирована эффективность анти-ФНО- α -агентов при полиартикулярной форме ЮИА [14, 16].

Одним из первых анти-ФНО- α -агентов, который стал широко использоваться в ревматологической практике у взрослых больных, является инфликсимаб (ремикейд).

Препарат представляет собой химерное человеческо–мышинное моноклональное антитело, состоящее из специфического мышинного моноклонального антитела (25%), обозначаемого как А2, к ФНО человека с постоянными регионами человеческого иммуноглобулина IgG1k. Ремикейд дозозависимо нейтрализует цитотоксический эффект ФНО- α , при этом *in vivo* препарат быстро связывается и образует устойчивое соединение с обеими формами (растворимой и трансмембранной) человеческого ФНО- α , а также снижает концентрацию ФНО- α путем воздействия на Т-клетки [15, 18].

Помимо ремикейда широкое распространение получил абатацепт (Оренсия), препарат, представляющий собой гибридную белковую молекулу, состоящую из двух компонентов: внеклеточного домена СТЛА4 человека и модифицированного Fc фрагмента IgG1. Она связывается с CD80/86 и блокирует патологическую активацию Т-клеток [11, 17].



Абатацепт (Оренсия) подавляет клинические проявления РА и улучшает физическую активность у пациентов с тяжелым течением заболевания и с неадекватным ответом на базисные противовоспалительные препараты, улучшение у пациентов, позитивно ответивших на терапию препаратом, развивается в течение 6 месяцев и умеренно нарастает в течение 3 лет.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ эффективности препаратов, применяемых при лечении ювенильного идиопатического артрита у детей и подростков.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности течения ювенильного идиопатического артрита в зависимости от варианта и длительности заболевания.
2. Исследовать показатели иммунологического и цитокинового статуса в сыворотке крови больных ювенильным идиопатическим артритом.
3. На основании анализа клинического течения, контроля иммунологического и цитокинового профиля определить наиболее эффективные и безопасные препараты в лечении различных форм ЮИА.

Материалы и методы исследования. Комплексные клинические исследования проведены у 47 детей от 2 до 17 лет, больных различными вариантами ювенильного идиопатического артрита, находившихся на лечении в детском отделении Самарского областного клинического кардиологического диспансера.

Изучались данные анамнеза, общие клинические показатели, данные лабораторных и инструментальных методов исследования. Иммунологические методы выполнены на базе Центральной научной исследовательской лаборатории Самарского государственного медицинского университета.

Патогенетическая терапия ювенильного идиопатического артрита включала:

Сульфасалазин – 30-40мг/кг/сутки в два приема; лечение начинали с дозы 5-10 мг/кг/сутки, постепенно повышая дозу до 30-40 мг/кг/сутки по 125 мг в 5-7 дней;

Иммунодепрессанты – циклоспорин А (сандиммун-неорал) –действующие вещество циклоспорин по 1,5 мг/кг/сутки каждые 12 часов; первые 4 недели терапия ЦиА проводилось в дозе 3,5 мг/кг/сутки, в случае отсутствия эффекта в течение одного месяца лечения доза препарата повышалась на 25 мг. Период времени между повышением дозы составлял не менее 2-х недель;

Метотрексат - 7,5-15 мг/м²/нед внутримышечно 1 раз в неделю;

Инфликсимаб (Ремикейд) – по 6 мг/кг первые две инфузии через 2, 4 недели, затем каждые 8 недель;

Абатацепт (Оренсия) – по 10 мг/кг первые инфузии через 2 и 4 недели, затем каждые 8 недель.

Результаты исследования. Согласно классификации ювенильных идиопатических артритов (Durban, 1997, Edmonton, 2001), больные были распределены в соответствии с вариантом ЮИА и возрастом больных. (табл. 1).

Таблица 1

Соотношение детей в зависимости от варианта ЮИА

| Возраст пациентов | Олигоартрит персистирующий | Олигоартрит распространенный | Полиартрит серонегативный | Системный вариант |
|-------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------|
| 3-6 лет | 6 | 2 | 6 | 2 |
| 7-13 лет | 4 | 4 | 6 | 2 |
| 14-17 лет | 4 | 3 | 7 | 1 |

Как видно из таблицы, полиартрит серонегативный представлял наиболее большую группу и характеризовался поражением 5 и более суставов в течение первых 6 месяцев болезни, РФ-отрицательный. Персистирующий олигоартрит – поражающий не более 4-х суставов на протяжении всей болезни, распространенный олигоартрит – вовлекающий в воспалительный процесс более 5 суставов после 6 месяцев болезни. Системный вариант протекал с вовлечением в воспалительный процесс внутренних органов (гепатоспленомегалия, миокардит, лимфаденопатия), отмечались высокие подъемы температуры.

Иммунологическое обследование включало изучение основных показателей клеточного и гуморального иммунитета методом иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител (определялись CD3+, CD4+, CD8+, CD19+), иммуноферментного анализа (ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α) (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели клеточного и гуморального иммунитета
в зависимости от варианта ЮИА**

| Вариант ЮИА | ИЛ-2 | ИЛ-4 | ИФН- γ | ФНО- α | CD 3 | CD 19 | CD3 HLADR + | CD 4 | CD 8 |
|-------------|------|------|---------------|---------------|------|-------|-------------|------|------|
| норма | 20 | 6 | 25 | 2,5 | 1,7 | 0,5 | 15 | 1,1 | 0,9 |
| олигоартрит | 19,2 | 2,4 | 5,2 | 0,78 | 3,2 | 0,81 | 16 | 1,8 | 1,1 |
| полиартрит | 21,3 | 0,9 | 30 | 1,7 | 3,2 | 0,5 | 16,8 | 1,7 | 1,2 |

Изменения в клеточных популяциях лимфоцитов соответствовали основным патогенетическим механизмам ЮИА (см.рис.4): повышение Т-лимфоцитов-хелперов (CD 4+), умеренное увеличение содержания В-лимфоцитов (CD19+), повышение количества активизированных В-лимфоцитов (HLADR+).

Анализируя содержание цитокинов в сыворотке крови, замечено повышение уровня провоспалительного ИФН- γ , ИЛ-2 при полиартикулярном варианте ЮИА и снижение концентрации противовоспалительного ИЛ-4 при олиго- и полиартикулярном вариантах ЮИА, более существенный процент отклонения от нормы связан с полиартритом на фоне максимальной активности процесса.

Клиническая эффективность препаратов оценивалась по динамике суставного синдрома и активности воспалительного процесса по критериям Американской ассоциации ревматологов ACR 30 Pedi, ответившие на лечение, по крайней мере, 30% улучшением, т.е. улучшением 3 из 6 критериев при возможном ухудшении не более 1 критерия ACR Pedi и показывают суммарное улучшение клинико-лабораторных показателей (не менее 5 из 8) у конкретного больного на 20% (ACR20), на 50% (ACR50), на 70% и более (ACR70).

Для оценки динамики основных иммунологических показателей, была использована аналогичная система иммунологического улучшения, в которой отсутствие или низкая эффективность – улучшение менее чем на 25% от исходного уровня, удовлетворительный эффект – улучшение до 50% (ИИУ50), хороший эффект – улучшение до 75% (ИИУ 75), отличный эффект – улучшение более чем на 75% (ИИУ 100) (рис. 1, 2, 3).

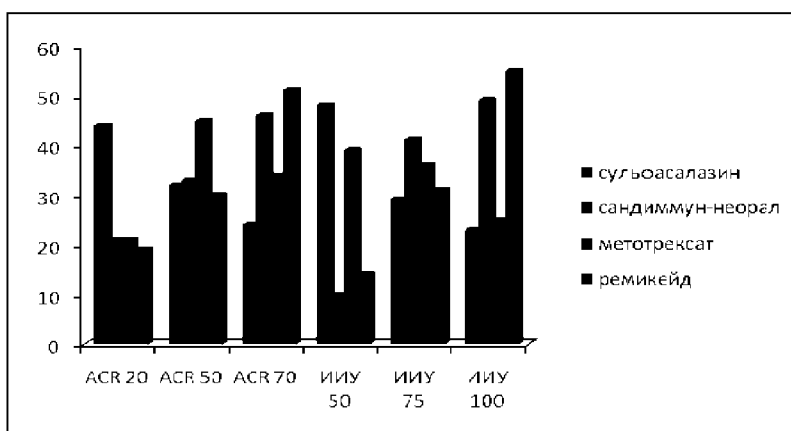


Рис.1. Динамика критериев ACR и ИИУ в зависимости от вида базисной терапии у детей с олигоартикулярным вариантом артрита

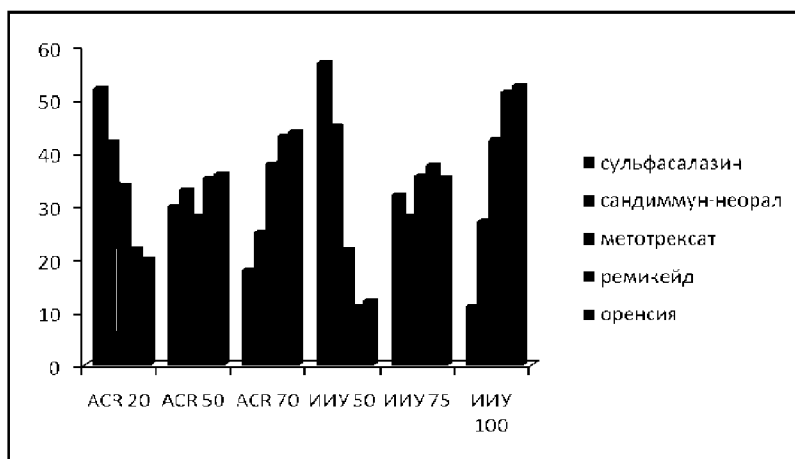


Рис. 2. Динамика критериев АСR и ИИУ в зависимости от вида базисной терапии у детей с полиартикулярным вариантом артрита

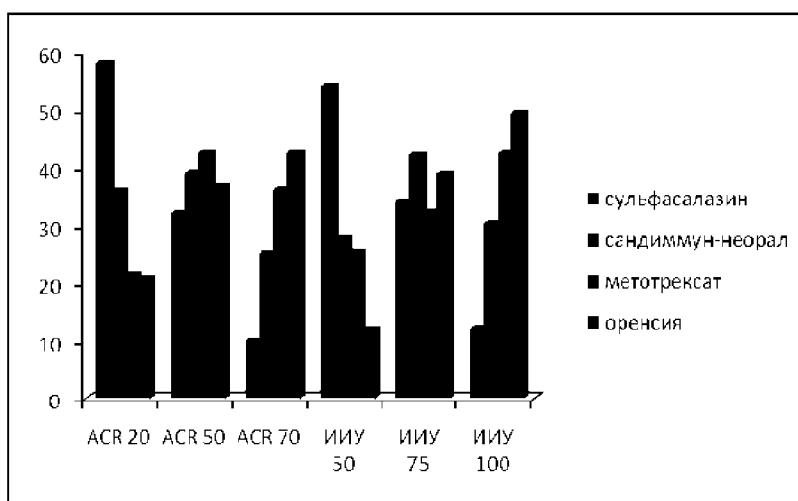


Рис.3 Динамика критериев АСR и ИИУ в зависимости от вида базисной терапии у детей с системным вариантом артрита.

При анализе полученных данных было выявлено, что в эффективность базисных препаратов различается в зависимости от варианта ЮИА. При олигоартикулярной форме артрита высокие клинические и иммунологические показатели были получены при лечении сандиммуном-неоралом – 46%, 49%. При применении метотрексата отмечен положительный эффект при полиартикулярном и системном варианте артрита – 38%, 42,5% и 36,2%, 42,4% соответственно. При лечении ремикейдом наблюдалась наиболее высокие клинико-иммунологические показатели при олигоартикулярном и полиартикулярном варианте. Эффективность оренсии отмечена при полиартикулярном и системном варианте ЮИА – 44%, 52,7% и 42,4%, 49,3%. При применении сульфасалазина выявлены наиболее низкие показатели при всех формах заболевания.

Выводы.

1. Для детей младшей возрастной группы наиболее характерна олигоартикулярная персистирующая форма артрита, олигоартикулярная распространенная форма и полиартикулярный вариант ЮИА отмечены у детей старшего возраста, длительность заболевания составляла в основном более 3-х лет.
2. При всех формах ЮИА отмечается изменение цитокинового и клеточного статуса в сыворотке крови. Выраженность этих изменений зависит от варианта и степени активности воспалительного процесса.
3. Наибольшей эффективностью для лечения полиартикулярной и олигоартикулярной формы обладает ремикейд, сандиммун-неорал предпочтительнее использовать для лечения олигоартикулярного варианта, метотрексат и оренсию - для системного варианта ЮИА.



Литература

1. Алексеева, Е.И. Протокол лечения ювенильного ревматоидного артрита / Е. И. Алексеева, И.Е. Шахбазян //Международный журнал Медицинской практики. – 2000. – №4. – С. 9-11.
2. Видманова, Е.Э. Совершенствование диагностики и лечения олигоартикулярного и полиартикулярного вариантов ювенильного идиопатического артрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Э. Видманова. – Самара, 2005. – 26 с.
3. Жолобова, Е.С. Роль наследственных (иммуногенетических) и средовых (инфекционных) факторов в развитии ювенильных артритов: Автореферат дисс. ... д-ра мед.наук / Е.С. Жолобова. – М., 2005. – 50 с.
4. Кельцев, В.А. Клиническая артрология / Кельцев В.А. – Самара, 2010. – 594 с.
5. Лукина, Г.В. Применение моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ремикейд) при ревматоидном артрите: предварительные результаты/ Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин, Н.В. Чичасова // Терапевт архив. – 2004. – Т. 5. – С. 9-12.
6. Марканова, А.М. Сравнительная эффективность сульфасалазина и низких доз метотрексата в лечении больных олигоартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита: Автореферат дисс. канд.мед.наук. /А.М. Марканова. – М., 2006. – 22 с.
7. Насонов, Е.Л. Теоретические обоснование антицитокиновой терапии при ревматических заболеваниях/ Е.Л.Насонов // Тезисы докладов научно-практической конференции школы для терапевтов по ревматологии. – М., 2004. – С. 4-5.
8. Никишина, И.П., Родионовская С.Р. Терапия рефрактерных вариантов ювенильного артрита /И.П. Никишина С.Р. Родионовская// Педиатрия приложение к Consilium Medicum. – 2006. – 08. – № 2.
9. Степанец, О.В. Клиническое значение растворимых рецепторов фактора некроза опухоли $\alpha 55$ kDa при ревматоидном артрите:Автореферат дисс. ... канд.мед.наук / О.В. Степанец. – М., 2001. – 22 с.
10. Хаитов, Р.М. Иммунология/ Р.М. Хаитов., Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович. – М.: Медицина. – 2000. – 430 с.
11. Arkachaisri, T. Use of biologics in the treatment of childhood rheumatic diseases / T. Arkachaisri T.J. Lehman // Curr Rheumatol Rep. – 2000. – 2. – P. 330-6.
12. Infliximab therapy in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice. / S.G. Barr [et al.]// Ann. Rheum Dis. – 2003. – 62.-P. 196.
13. Chikanza, I.C. Juvenile rheumatoid arthritis: therapeutic perspectives / I.C. Chikanza, // Paediatr Drugs. – 2002. – 4. – P. 335-48.
14. Infliximab treatment the refractory chronic uveitis of juvenile idiopathic arthritis (JIA) / V. Honkanen [et al.]// Ann.Eur.Cong.Rheum. – EULAR. – 2002. – P. 126.
15. Lahdenne, P. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. / P. Lahdenne, P. Vahasalo, V. Honkanen // Ann Rheum Dis. – 2003. – 62. – P. 245-247.
16. Therapeutic experience with infliximab in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis and uveitis. / H. Mangge [et al.]// Rheumatol Int. – 2003. – 23. – P.258-261.
17. Martini, G. Juvenile idiopathic arthritis: current and future treatment options. / G. Martini, F. Zulian // Expert Opin Pharmacother. – 2006. – 7. – P. 387-399.
18. Juvenile idiopathic arthritis: an update on clinical and therapeutic approaches. / L. Quarta [et al.]// Ann Ital Med Int. – 2005. – 20. – P. 211-7.
19. Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. / A. Ravelli [et al.]// Clin Exp Rheumatol. – 2002. – 20. – P. 569-572.
20. Tran, C.N. Synovial biology and T cells in rheumatoid arthritis. / C.N. Tran, S.K. Lundy, D.A. Fox // Pathophysiology. – 2005. – 12. – P. 183-189.

COMPARATIVE ANALYSIS THE EFFICIENCY MODERN METHODS OF TREATMENT JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN CHILDREN AND TEENS

E.N. TERIKINA

*Samara State
Medical University*

*e-mail:
semenukova@rambler.ru*

The aim of the work was to study the features of the disease, a study of clinical and immunological parameters, as well as a analysis of the efficiency of drugs used to treat juvenile idiopathic arthritis in children and teens. As a result, it was found in all forms of the disease observed significant changes in cytokine and cellular status in serum, the degree of severity depends on the variant and the activity of the inflammatory process. Efficiency of basic drugs varies depending on the variant of juvenile idiopathic arthritis. The greatest efficiency in the treatment of polyarticular and oligoarticular forms observed in remicade, sandimmun-neoral preferable for oligoarticular embodiment, methotrexate and orenicia – for systemic variant of juvenile idiopathic arthritis.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, remicade, orenicia.