

© Коллектив авторов, 2007

С.С. Вахлярская, И.В. Кондратенко, А.А. Бологов

ИНФЛИКСИМАБ В ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ

Российская детская клиническая больница Россздрава РФ, Москва

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) – одно из наиболее частых инвалидизирующих ревматических заболеваний у детей. Функциональная нетрудоспособность часто встречается уже на ранней стадии заболевания и прогрессирует у большинства пациентов. У 48% больных тяжелая инвалидность развивается в течение первых 10 лет заболевания [1].

К настоящему времени доказана ключевая роль цитокинов в патогенезе ЮРА [2]. Первичный антигенный стимул активирует антигенпрезентирующие клетки, что индуцирует синтез и секрецию цитокинов, которые стимулируют продукцию локальных медиаторов воспаления, активацию факторов комплемента, системы свертывания, протеолитических ферментов. В норме перекрещивающаяся, синергичная и ингибирующая активность цитокинов по отношению друг к другу обеспечивает оптимальное развитие и прерывание иммунного воспаления. При ЮРА, в условиях нарушенного иммунного ответа, происходят избыточная активация CD4+Т лимфоцитов по Th1-типу и развитие острой фазы воспаления. В дальнейшем дисбаланс между гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 8 и противовоспалительных цитокинов (ИЛ4, ИЛ10, растворимый антагонист ИЛ1, растворимые рецепторы), с преобладанием первых над вторыми поддерживает воспалительный процесс [3].

Одним из основных цитокинов, участвующим в остром и хроническом воспалении при ЮРА, является ФНО α , вырабатываемый макрофагами, моноцитами, кератиноцитами, В-лимфоцитами, НК-клетками, нейтрофилами, астроцитами, клетками эндотелия [4]. ФНО α напрямую и опосредованно индуцирует синтез ИЛ1,6, ГМ-КСФ, стимулирующих воспалительный процесс. Он индуцирует экспрессию молекул адгезии, что вызывает трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов и приводит к лейкоцитарной инфильтрации тканей-мишеней и синовиума. Активируя цикл арахидоновой кислоты, ФНО α инициирует синтез провоспалительных медиаторов (простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов), что вызывает клинические проявления заболевания – боль, отек, гипертермию. Стимулируя синтез ферментов металлопротеиназ (коллагеназы, желатиназы, стромелизина), ФНО α принимает

участие в разрушении кости и хряща. Под действием ФНО α активируются пролиферация фибробластов и неоангиогенез, что играет важную роль в формировании ревматоидного паннуса. При исследовании цитокинов в синовиальной жидкости и тканях сустава при ревматоидном артрите было показано, что ФНО α синтезируют клетки моноцитарно-макрофагального ряда, находящиеся в синовиальной мембране на стыке между паннусом и суставным хрящом, что подтверждает участие ФНО α в деструкции костных и хрящевых структур не только на ранних этапах ревматоидного воспаления, но и в более поздние периоды заболевания, когда включаются механизмы автономной опухолеподобной пролиферации зрелых клеток паннуса [5, 6].

Современные подходы к терапии ЮРА предполагают раннее назначение базисных или болезнью-модифицирующих антиревматических препаратов (DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs), действующих на основные патогенетические механизмы заболевания, а вследствие этого и на его течение, прогрессию и исходы [7, 8]. Рациональность такого подхода к терапии ЮРА объясняется тем, что ранние этапы ревматоидного воспаления обеспечиваются активацией Т-клеток и следующей за этим «цитокиновой бурей», что приводит к запуску каскада иммунопатологических и биохимических реакций. На более поздних этапах ЮРА включаются механизмы патогенеза, напоминающие опухолевые процессы: активная пролиферация фибробластов и синовиоцитов, неоангиогенез, приводящие к образованию паннуса и разрушению суставных поверхностей кости. Соответственно наиболее оптимальным сроком назначения базисной терапии с использованием комбинаций препаратов является период между дебютом заболевания и формированием паннуса (первые 12 недель от начала заболевания), когда в патогенезе болезни задействованы активно пролиферирующие чувствительные к препаратам клетки [9, 10]. Такой подход к лечению ЮРА предотвращает прогрессию заболевания, разрушение суставов и инвалидизацию больного.

В последнее десятилетие появился новый класс препаратов, напрямую воздействующих на цитокины и клетки, участвующие в воспалении при ЮРА, такие как антитела к ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб), блокаторы рецепторов к

ФНО α (этанерцепт), анти-ИЛ1-антитела (анакинра) и антитела к В-клеткам (ритуксимаб).

Инфликсимаб представляет собой IgG₁ химерное моноклональное антитело к ФНО α , состоящее на 75% из человеческого белка, выполняющего эффекторные функции, и на 25% из мышинового, обеспечивающего связь с ФНО α . Блокируя растворенный ФНО α , Инфликсимаб ингибирует широкий спектр биологических функций данного цитокина – уменьшает клеточную инфильтрацию в зоне воспаленных суставов; снижает экспрессию молекул адгезии и хемотаксиса; снижает продукцию ИЛ6 и ИЛ1; предотвращает пролиферацию фибробластов и синовиоцитов, неоангиогенез, разрушение суставных поверхностей. Кроме того, фиксируясь на трансмембранной молекуле ФНО α , препарат вызывает лизис ФНО α -продуцирующих клеток за счет фиксации на них комплемента или антителозависимой цитотоксичности [11].

Основные испытания эффективности Инфликсимаба проведены у пациентов старше 18 лет. Многочисленные плацебо-контролируемые исследования показали, что оптимального эффекта удается добиться при комбинированной терапии Инфликсимабом и метотрексатом. Значительного улучшения состояния удается достигнуть у 50–70% пациентов [12]. У детей Инфликсимаб применялся значительно реже. Однако агрессивное и резистентное к стандартной терапии течение ЮРА обуславливает актуальность изучения эффективности Инфликсимаба в терапии пациентов моложе 18 лет. К настоящему времени накоплен опыт применения Инфликсимаба в лечении рефрактерного к стандартной терапии ЮРА. Ряд авторов отмечают, что на фоне терапии Инфликсимабом достигнуто улучшение суставного синдрома, общего самочувствия, снижение показателей лабораторной активности [13–15]. В терапии системных форм ЮРА, требующих гормональной терапии, применение Инфликсимаба позволило снизить дозу глюкокортикостероидов [13]. Показана эффективность терапии Инфликсимабом у детей с рефрактерным ЮРА в сочетании с ревматоидным увеитом [14]. Авторы отмечают, что препарат хорошо переносится и безопасен для применения у детей [13–15].

Мы изучали эффективность Инфликсимаба у 26 детей с ЮРА (10 мальчиков и 16 девочек). Средний возраст составил 8 лет 8 мес (от 2 лет 3 мес до 16 лет 10 мес). Средняя продолжительность заболевания 3 года 9 мес (от 2 мес до 11 лет). 17 пациентов имели системную стероидозависимую форму заболевания, 7 – суставную форму (полиартрит), 2 – олигоартрит с тяжелым увеитом. У всех пациентов отмечалось тяжелое течение заболевания, рефрактерное к стандартной терапии DMARDs, такими как метотрексат (МТХ) 10–15 мг/м², циклоспорин А, селлсепт и азатиоприн. Пациенты с системной формой и часть пациентов с суставной формой

ЮРА получали кортикостероиды (преднизолон и пульс-терапию метилпреднизолоном). К моменту начала терапии Инфликсимабом (неделя 0) средняя суточная доза преднизолона составляла 0,74 мг/кг (от 0,17 до 2,0 мг/кг). Во время терапии Инфликсимабом пациенты продолжали получать кортикостероиды. К моменту начала терапии все пациенты имели активную форму заболевания. После получения информированного согласия родителей и разрешения этического комитета Инфликсимаб применяли внутривенно в дозе 3 мг/кг по следующей схеме: 0, 2, 6 и далее каждые 8 недель. 21 пациент из 26 получал МТХ в дозе 10 мг/м² 1 раз в неделю, остальные – цитостатики (циклоспорин А, селлсепт, сульфасалазин). Всем больным назначали нестероидные противовоспалительные средства при необходимости для купирования болевого синдрома.

Эффективность терапии Инфликсимабом оценивали по показателям клинических и лабораторных данных. Оценку клинических и лабораторных параметров проводили в момент начала исследования (перед 1-й инфузией, неделя 0) и, далее, на 2-й неделе, 6-й неделе, затем каждые 8 недель. Клинический осмотр включал в себя физикальный осмотр, оценку суставного синдрома: количество припухших суставов, количество болезненных суставов, количество суставов с ограничением подвижности, наличие утренней скованности. Лабораторные показатели активности заболевания включали уровень С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), показатели общего анализа крови (количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина). Использовали критерии Американской коллегии ревматологов (ACR), включающие в себя счет болезненных суставов, счет припухших суставов, общую оценку активности заболевания по мнению врача, общую оценку активности заболевания по мнению пациента, оценку болевых ощущений в суставах, счет индекса нетрудоспособности, оценку острофазовых показателей (СОЭ, СРБ). ACR20, ACR50, ACR70 указывают на 20%, 50% и 70% улучшение по крайней мере 5 из 7 перечисленных показателей (улучшение первых двух является обязательным).

В случае возникновения серьезных нежелательных явлений на фоне применения Инфликсимаба или лекарственной непереносимости терапию этим препаратом прекращали.

На фоне терапии Инфликсимабом отмечено выраженное улучшение со стороны суставного синдрома в виде уменьшения количества вовлеченных суставов, купирования или уменьшения выраженности артралгий, сокращения длительности утренней скованности, увеличения объема движений в суставах. Уже после первых двух инфузий Инфликсимаба 57,6% пациентов продемонстрировали ответ ACR20, 23% пациентов – ACR50, 3,8% – ACR70. К 30-й неделе эффективность препарата отмечена у 80% пациентов, из них ответ ACR20 достигнут у 15%, ACR50 – у 35% и ACR70 – у 30%. Кроме того, были отмечены

ны улучшение самочувствия больных, увеличение общей активности, уменьшение выраженности симптомов интоксикации, уменьшение и нормализация показателей лабораторной активности. У 8 (53,3%) из 15 пациентов с системной формой ЮРА, закончивших терапию Инфликсимабом, удалось снизить дозу глюкокортикостероидов. Средняя суточная доза преднизолона на 30-й неделе составила 0,46 мг/кг (от 0,096 до 1,6 мг/кг). Инфликсимаб был эффективен не только в отношении раннего артрита, но и у пациентов с длительным анамнезом. Учитывая хороший ответ на терапию, 3 детей получают пролонгированную терапию Инфликсимабом. Не было отмечено эффекта в отношении ревматоидного увеита. Побочные явления в виде анафилактикоидных реакций отмечены у 4 из 26 больных. Реакции купировались введением глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов. Других побочных явлений на

фоне терапии Инфликсимабом мы не наблюдали. У некоторых пациентов отмечались респираторные заболевания (с той же частотой, что и до применения Инфликсимаба) с неосложненным течением, легко поддающиеся стандартной терапии.

Полученные нами результаты подтверждают эффективность и безопасность Инфликсимаба в терапии рефрактерного длительно протекающего ЮРА, в том числе и у детей младшего возраста. Терапия, направленная на блокаду ФНО α , является перспективной в лечении детей с активным и рефрактерным течением ЮРА. Учитывая роль ФНО α в патогенезе заболевания, а также полученные результаты, мы предполагаем необходимость изучения эффективности терапии Инфликсимабом на ранних этапах ЮРА, более активное использование препарата в терапии стероидозависимых системных форм ЮРА, а также изучение рациональности пролонгированной терапии Инфликсимабом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Избранные лекции по клинической ревматологии. М.: Медицина, 2001.

2. Rooney M., David J., Symons J. et al. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. Br. J. Rheumatol. 1995; 35: 454-460.

3. Dinarello C.A., Moldawer L.L. Cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. 2^d ed. Amgen Proinflammatory and antiinflammatory Inc., 1999.

4. Rooney M., Varsani H., Martin K. et al. Tumor necrosis factor alpha and its soluble receptors in juvenile chronic arthritis. Rheumatol. 2000; 39: 432-438.

5. Lepore L., Pennesi M., Saletta S. et al. Study of IL2, IL6, IFN γ and β in the serum and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis. Clin. Exp. Rheumatol. 1994; 12: 581-585.

6. Gattorno M., Picco P., Buoncompagni A. et al. Serum p55 and p75 tumor necrosis factor receptors as markers of disease activity in juvenile chronic arthritis. Ann. Rheum. Dis. 1996; 55: 243-247.

7. Ahmed K., Emery P. Challenges in Rheumatoid Arthritis. Blackwell Science, Oxford, England, 1999: 106-115.

8. Van de Putte L.B., van Gestel A.M., van Riel P.L. Early treatment of rheumatoid arthritis: rationale, evidence, and implications. Ann. Rheum. Dis. 1998; 57: 511-512.

9. American College of Rheumatology Subcommittee on

Rheumatoid Arthritis Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Update. Arthritis Rheum. 2002; 46: 328-346.

10. Keysser G., Keysser C., Keysser M. Efficacy and safety of a combination therapy of methotrexate, chloroquine and cyclophosphamide in patients with refractory rheumatoid arthritis: results of an observational study with matched-pair analysis. Clin. Rheumatol. 1998; 18: 145-151.

11. REMICADE[®] (infliximab) Summary of Product Characteristics (SPC).

12. Lipski P.E., Van der Heijde D.M., St Clair E.W., et al. Infliximab and methotrexate in treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trail in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1594-1602.

13. Billiau A.D., Cornillie F., Wouters C.J. Infliximab for systemic onset juvenile idiopathic arthritis: experience in 3 children. Rheumatol. 2002; 29: 1111-1114.

14. Honkanen V., Lappi M., Koskinen L. et al. Infliximab treatment the refractory chronic uveitis of juvenile idiopathic arthritis (JIA). Ann. Eur. Cong. Rhem. EULAR, 2002: 126.

15. Honkanen V.E., Tynjala P., Vahasalo P. et al. Infliximab in juvenile arthritis: 1-year follow-up [abstract]. American College of Rheumatology. 66th Annual Scientific Meeting. New Orleans, 2002: 1272.

© Коллектив авторов, 2007

А.А. Бологов, С.С. Вахлярская, И.В. Конгратенко

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА В ТЕРАПИИ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ У ДЕТЕЙ

Российская детская клиническая больница Росздрава РФ, Москва

Ритуксимаб является химерным моноклональным антителом к CD20 антигену В-лимфоцитов. Ритуксимаб состоит из человеческого контактного

региона, являющегося производным IgG, и мышиного вариабельного фрагмента, обладающего высокой аффинностью к антигену CD20. CD20 яв-