

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

М. Я. Ледяев, Ю. А. Жукова, Н. М. Золотарева, М. М. Королева, Г. И. Глухова, Я. А. Ананьева

Кафедра???

В настоящее время в Российской Федерации, как и во всем мире, наблюдается тенденция к неуклонному росту распространенности ревматических болезней как в общей, так и в детской популяции [6]. При этом ревматические болезни у детей – это тяжелые, иммуноагрессивные, хронические, неуклонно прогрессирующие заболевания, отличающиеся от аналогичной патологии у взрослых и зачастую требующие пожизненной лекарственной терапии.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) – одна из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических болезней у детей. Распространенность ревматоидного артрита у детей до 18 лет на территории Российской Федерации составляет 62,3 на 100000, первичная заболеваемость – 16,2 на 100000 [3].

При ЮРА, развивающемся у детей в возрасте до 16 лет, иммунное воспаление приводит к развитию хронического синовита, вызывая деструкцию хрящевой и костной ткани суставов, что проявляется определенной клинической картиной с преимущественным развитием деструктивного артрита, а также экзартикулярных проявлений.

Одной из особенностей ЮРА у детей является зачастую раннее развитие и быстрое прогрессирование инвалидизации. По данным ретроспективных исследований ЮРА число больных с непрерывным прогрессированием заболевания варьирует от 33% до 75%, при этом некоторые исследователи считают, что только 10–20% пациентов имеют серьезные нарушения трудоспособности и у большинства детей заболевание имеет благоприятное течение [12,13,15,18]. Однако в литературе представлены данные и о развитии грубых функциональных нарушений в 30% случаев и инвалидности – у 51,5% больных с различными вариантами дебюта заболевания [11,14]. Степень инвалидизации, как и качество жизни ребенка, а также возможности его социальной, психологической и профессиональной адаптации в дальнейшем определяются своевременно начатой и адекватной терапией.

Несомненно, лечение ЮРА представляет сложную задачу и зависит от формы и характера течения заболевания [7]. В свою очередь, полиморфизм клинической картины заболевания определяется его сложным патогенезом с активацией как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Преобладание реакций того или другого вида определяется в основном степенью преимущественной дифференцировки Т-лимфоцитов-хелперов 1-го или 2-го типа и спектром цитокинов, которые они вырабатывают в ответ на антигенную стимуляцию. Современные исследования изменений клеточного и гуморального звена иммунитета при развитии ювенильного ревматоидного артрита показывают, что при системном варианте имеется смешанный Th1/Th2-ответ с преобладанием активности хелперов 1-го типа, пауциартикулярный и полиартикулярный варианты ЮРА в свою очередь больше ассоциируются с преимущественной активностью хелперов 2-го типа, активацией гуморального звена иммунитета и продукцией антител. Развитие системных проявлений ЮРА многими исследователями связывается с повышенным синтезом и активностью провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Системный вариант заболевания коррелирует с повышенным уровнем растворимого рецептора ИЛ-2, ИЛ-6 и его растворимых рецепторов, а также растворимых рецепторов к ФНО- α . Провоспалительные цитокины также играют ведущую роль в поддержании хронического воспаления и деструкции хряща и кости. В отличие от этого, суставные варианты ЮРА ассоциированы с активацией гуморального звена иммунитета. При пауциартикулярном варианте ЮРА выявляется преимущественно повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, чем и объясняется отсутствие тяжелого эрозивного поражения суставов и относительно доброкачественное течение болезни с меньшей инвалидизацией пациентов и более благоприятным исходом [3,17].

Таким образом, поскольку этиология ЮРА остается неизвестной, современные подходы к терапии ЮРА у детей опираются на знания о патогенезе заболевания и достижение контроля над течением заболевания представляется возможным только благодаря патогенетической терапии, направленной на различные механизмы его развития [2,4,9].

В настоящее время существует широкий спектр препаратов, применяющихся для лечения ревматических болезней [10].

По характеру влияния на течение болезни противоревматические препараты условно разделяют на несколько групп: нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероидные гормоны для перорального приема, воздействующие на клинические проявления большинства ревматических болезней, но существенно не влияющие на механизмы их развития и не предотвращающие прогрессирования деструкции кости и хряща; глюкокортикостероиды для внутривенного введения и внутривенный иммуноглобулин, являющиеся высокоэффективными в критических, угрожающих жизни состояниях, в том числе при развитии волчаночного криза, сепсиса, кардита, которые встречаются при некоторых ревматических заболеваниях у детей. Однако наиболее эффективными препаратами, влияющими на течение хронических ревматических болезней, предотвращающими развитие инвалидизации детей или уменьшающими ее степень и повышающими качество жизни ребенка являются иммунодепрессанты и биологические агенты [4,7].

Безусловным достижением фармакотерапии последних лет является смещение акцентов в лечении ревматических заболеваний у детей с симптоматических антиревматических средств (нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикостероидов (ГК)) на лекарственные средства иммуномодулирующего действия, так называемые, базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [9].

Среди БПВП, используемых в лечении ревматических заболеваний у детей, метотрексат (МТ) является наиболее часто назначаемым препаратом, по праву заслужившим название «золотого стандарта» базисной терапии. По структуре МТ сходен с фолиевой кислотой, которая в организме расщепляется ферментом

дегидрофолатредуктазой (ДФР), а ее активные производные дигидрофолиевая и тетрагидрофолиевая кислоты принимают участие в процессах синтеза ДНК. В низких и стандартных дозах (5–12 мг/м² в неделю) он оказывает мягкое иммуносупрессивное и противовоспалительное действие [4]. Механизм действия МТ связан с процессами полиглутаминирования и образования метаболитов, ингибирующих «дистальные» фолатзависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид (АИКАР), трансамилазу, а возможно, и трифункциональные ферменты. Данные, касающиеся влияния препарата на синтез «иммунорегуляторных» и «противовоспалительных» цитокинов позволяют предполагать, что на фоне терапии низкими дозами МТ наблюдается переключение синтеза цитокинов с Th1 (ИЛ-2, g-ИФ) на Th2-тип (ИЛ-10), что позволяет объяснить выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты низких доз препарата. Развитие этого эффекта связано со способностью стимулировать в очаге воспаления синтез аденозина, обладающего выраженной противовоспалительной активностью, а также способностью тормозить пролиферацию эндотелиальных клеток и рост синовиальных фибробластов. Во многих исследованиях показана эффективность метотрексата в отношении активности суставного синдрома (уменьшение числа активных суставов, снижение индекса Ричи, улучшение функционального статуса) у больных суставными вариантами ЮРА и ревматоидным артритом взрослых. Наибольшая эффективность метотрексата отмечена при олигоартикулярном, в меньшей степени — при полиартикулярном варианте ЮРА [4,16,19]. Данные о способности метотрексата замедлять костно-хрящевую деструкцию несколько разноречивы. В то время как одни специалисты признают его тормозящее влияние на прогрессирование анатомической деструкции в суставах при суставных вариантах ЮРА, другие отмечают, что, несмотря на клиническое улучшение на фоне приема метотрексата, деструктивные изменения в суставах продолжали нарастать. Многие исследователи приводят данные о недостаточной эффективности метотрексата в низких и стандартных дозах при системных вариантах ЮРА как в отношении суставного синдрома, так и системных проявлений заболевания [2,4,16].

Показаниями к назначению данного препарата в таких дозах являются преимущественно суставные варианты ЮРА [4].

Другим препаратом, способным оказывать болезнь-модифицирующее действие, является циклоспорин А (ЦиА). Он относится к селективным иммуносупрессантам: ингибирует синтез ИЛ-2 — основного цитокина, стимулирующего пролиферацию Th1-лимфоцитов, тем самым приводя к значительному снижению синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , γ -интерферона), а также ингибирует синтез ИЛ-3, ИЛ-4 и ИЛ-6, что способствует подавлению реакций гуморального иммунитета. Угнетение реакций клеточного и гуморального иммунитета приводит к значительному снижению активности воспалительного процесса. Всё это обуславливает высокую эффективность препарата у больных системными вариантами ЮРА. Описан выраженный контролирующий эффект ЦиА в отношении системных проявлений ЮРА (лихорадки, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии) и активности суставного синдрома. Кроме того, ЦиА обладает способностью значительно тормозить прогрессирование анатомической деструкции в суставах, что было показано многими исследованиями [1,4]. ЦиА стимулирует репаративные процессы в хрящевой и костной ткани, купирует острый коксит, предотвращает или приостанавливает развитие асептического некроза головок бедренных костей и способствует восстановлению их структуры. Необходимо отметить, что клиническое улучшение на фоне лечения циклоспорином в ряде случаев не сопровождается снижением лабораторных показателей активности (уменьшением СОЭ, концентрации СРБ в сыворотке крови). Между тем показано, что более значительный терапевтический эффект ЦиА достигается в тех случаях, когда наряду с клиническим улучшением отмечается снижение показателей лабораторной активности болезни. Показаниями к назначению препарата являются тяжелые системные варианты ЮРА [1,2,4].

Для достижения наиболее полного контроля над течением заболевания и максимально возможного повышения качества жизни пациентов с ревматоидным артритом в последние годы всё чаще стали использоваться комбинации иммунодепрессантов [2].

Учитывая вышеизложенное, нами была про-

ведена оценка эффективности базисных противовоспалительных препаратов у больных с тяжелым ювенильным ревматоидным артритом.

Под нашим наблюдением находились 20 детей (4 мальчика и 16 девочек) с тяжелым течением различных клинических вариантов ювенильного ревматоидного артрита (пауциартикулярная форма – 13 пациентов, в том числе с поражением глаз – 4; полиартикулярная форма – 4, ЮРА с системным началом – 3). В зависимости от длительности заболевания все дети были разделены на 2 группы: с ранним (длительность заболевания менее 2 лет – 5 человек) и поздним ювенильным ревматоидным артритом (длительность заболевания более 2 лет – 15 человек).

У всех пациентов диагноз ЮРА устанавливался в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов. Оценка активности заболевания и эффективности проводимой терапии проводилась путем определения числа болезненных, припухших суставов, степени нарушения функции суставов, степени выраженности системных проявлений заболевания, лабораторной активности процесса.

До начала базисной противовоспалительной терапии с использованием иммуносупрессивных препаратов все пациенты получали симптоматическую терапию (НПВС). Пациенты с поздним ЮРА получали глюкокортикостероиды перорально или внутривенно в низких дозах (по преднизолону). Несмотря на проводимую терапию, у всех пациентов имелись признаки активного артрита с прогрессированием функциональной недостаточности пораженных суставов (функциональная способность пациентов соответствовала ФК I у пациентов с ранним ЮРА, в остальных случаях - ФК II-III), у 4 - наблюдались системные проявления заболевания (лихорадка, кардит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия).

В соответствии с Клиническими Рекомендациями по лечению ювенильного ревматоидного артрита [8] пациентам с ЮРА назначался метотрексат в дозе 10 мг/м²/нед внутримышечно, в некоторых случаях при недостаточной эффективности и хорошей переносимости препарата - с постепенным повышением дозы до 15 мг/м²/нед. У 9 пациентов с поздним ЮРА, получающих метотрексат, при развитии тяже-

лого генерализованного суставного синдрома, непрерывно-рецидивирующем течении заболевания, сохранении высокой активности воспалительного процесса, развитии выраженной функциональной недостаточности суставов, развитии коксита с асептическим некрозом костей, образующих тазобедренный сустав, развитии увеита с целью усиления иммуносупрессивного эффекта назначалась комбинированная терапия. В 6 случаях использовалась комбинация метотрексата в низких и стандартных дозах (в среднем - 10 мг/м²/нед) и циклоспорина А («Сандиммун Неорал») в дозах от 3,5 до 5 мг/кг в сутки. В 3 случаях при персистирующей активности воспалительного процесса у больных с полиартикулярными вариантами ЮРА назначалась комбинация метотрексата и сульфасалазина (30-40 мг/кг в сутки).

Уже через 6 месяцев от начала иммуносупрессивной терапии у 75% больных обеих

групп наблюдалась значительная положительная динамика со стороны активности суставного синдрома, улучшение функционального статуса пациентов, достоверное снижение уровня СОЭ у больных с высокой лабораторной активностью процесса. У 3 пациентов с поздним ЮРА проведение комбинированной терапии циклоспорином А и метотрексатом позволило уменьшить дозу глюкокортикоидов, получаемых больными перорально, и в дальнейшем отменить их.

У пациентки с поздним ювенильным ревматоидным артритом (стаж заболевания к моменту начала комбинированной иммуносупрессивной терапии составлял 7 лет) и развитием коксита отмечено значительное улучшение функционального статуса тазобедренных суставов на фоне положительной рентгенологической динамики изменений в костях, образующих сустав.



(а)



(б)

Рис. Результаты длительного лечения иммунодепрессантами. Асептический некроз костей, образующих тазобедренные суставы у больной с ревматоидным артритом (больная Д. 10 лет, 2007 г.) (а) и восстановление структуры костной ткани у этой больной, на фоне лечения циклоспорином А и метотрексатом (больная Д. 15 лет, 2012 г.) (б)

В 4 случаях системные варианты либо тяжелое прогрессирующее течение полиартикулярного варианта при неэффективности комбинированной терапии потребовали усиления терапии биологическими агентами.

Побочные эффекты иммуносупрессивной терапии ЦиА и МТ были редкими и незначительными (транзиторное повышение активности печеночных ферментов либо развитие лейкопении) и потребовали лишь в нескольких случаях кратковременной отмены препаратов с дальнейшим продолжением лечения.

Таким образом, наш опыт применения иммуносупрессивной терапии циклоспорином А

и метотрексатом у больных ювенильным ревматоидным артритом позволяет сделать выводы об эффективности сочетанного применения этих препаратов при тяжелом течении заболевания.

Хочется отметить, что лечение ревматических больных не ограничивается стационаром, они выписываются домой с рекомендациями проводить назначенную терапию по месту жительства. Применение таких лекарственных препаратов, как метотрексат («Методжект»), сульфасалазин, циклоспорин А («Сандиммун Неорал») должно быть длительным и непрерывным. Только при этом условии

можно добиться успеха и уменьшить степень инвалидизации ребенка, так как прерывание лечения приводит к обострению заболевания [5]. При этом дорогостоящая комбинированная

противоревматическая терапия оправдывается достижением высокого терапевтического эффекта и повышением шансов пациентов на достижение ремиссии заболевания.

Литература

1. Алексеева Е.И. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2000.—48с.
2. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Апаева Д.В. Эффективность и безопасность комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином А и метотрексатом у больных тяжелым ювенильным ревматоидным артритом// Вопросы современной педиатрии.—2006.—Т.5.- № 2.Приложение - С.19–27.
3. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: руководство для врачей.- М.: ВЕДИ, 2007.-368с.
4. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита // Серия Аутоиммунные болезни № 5. М.,2002.— 127с.
5. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Ревматические болезни у детей: проблемы и пути их решения//Вопросы современной педиатрии.— 2004.- Т.3.-№1 – С.7-11.
6. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Шувалова М.П., Сырцова Л.Е. Проблемы ревматических болезней у детей в Российской Федерации.// Российский педиатрический журнал.-2003.-№ 5.-С.4-10.
7. Детская ревматология: Руководство для врачей. Под ред. А.А.Баранова, Л.К.Баженовой. М.: Медицина, 2002.-336с.
8. Клинические рекомендации. Педиатрия (Ювенильный ревматоидный артрит)/ Под ред. А.А.Баранова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.-32с.
9. Кузьмина Н.Н., Никишина И.П., Салугина С.О. Современная стратегия и тактика фармакотерапии ювенильных артритов// Русский медицинский журнал.—2003.—Т.11.-№ 7.—С.419–424.
10. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под ред. В.А.Насоновой, Е.Л.Насонова. М.: Литтерра, 2003.
11. Салугина С. О. Ювенильный артрит — клинические варианты, течение и исходы при длительном наблюдении. Автореф. дисс. М., 2009.-44 с.
12. Andersson Gare B., Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. Onset and disease process // J. Rheumatol.-1995.-V.22.-P.295–307.
13. Calabro J. J., Marchesano J. M., Parrino G. R. JRA: Long-term management and prognosis //J. Musculo. Med.-1999.-V.6.- P.17–32.
14. Fantini F., Gerloni V., Gattinara M. et al. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup // J. Rheumatol.-2003.-V.30 (3).-P.579–584.
15. Foster H. E., Marshall N., Myers A. et al. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study / Arthr. Rheum.- 2003.-V. 48 (3).-P.767–775.
16. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // JAMA — 2005. — V. 294.-№ 13.— P.1671–1684.
17. Mangge H., Kenzian H., Gallistl S. et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis: correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes // Arthr. Rheum.— 1995. — V. 38.—P.211–220.
18. Ravelli A. Toward an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis // Clin. Exp. Rheumat.- 2004.-V. 22.-P.271–275.
19. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // Arthr. Rheum. 2000. — V. 43.-№ 8.—P.1849–1857.

