

К вопросу о болезньюмодифицирующей терапии ревматических заболеваний у детей

Ревматические болезни включают более ста нозологических единиц, и на них приходится 3,4-8,2% всех обращений к врачам пациентов детского возраста. Доля ревматических заболеваний в структуре соматической патологии составляет от 1,7 до 4,5% в зависимости от возрастной группы. При этом в структуре инвалидности их удельный вес несколько выше – 6,2%. Ревматические болезни объединяются общим патогенезом, в основе которого лежит аутоиммунное воспаление в структурах соединительной ткани.

В течение последних 12 лет в отделе заболеваний соединительной ткани у детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» были обследованы 287 пациентов с ключевыми диагнозами ревматических болезней, среди которых у 161 ребенка был диагностирован ювенильный артрит – из них большинство составляли дети с ювенильным ревматоидным артритом – ЮРА (M08.0 и M08.2), часть детей (11 пациентов) имели окончательный диагноз ювенильной спондилоартропатии – ЮСА (M08.1). Остальные пациенты страдали различными системными заболеваниями соединительной ткани: 32 – системной красной волчанкой (СКВ) (M32), 36 – ювенильным дерматомиозитом (ЮДМ) (M33), 35 – склеродермией (M34), 7 – смешанным заболеванием соединительной ткани (M35.1), 5 – недифференцированным заболеванием соединительной ткани (M35.9). Также у 5 детей был впервые установлен диагноз острой ревматической лихорадки или хронической ревматической болезни сердца, а у 6 пациентов выявлен один из системных васкулитов (болезнь Кавасаки, болезнь Такаясу, узелковый периартериит, синдром Чарга-Стросса). Выполнен анализ их катамнеза, проводимой терапии и катамнезическая оценка ее эффективности. Не учитывались пациенты с другими васкулопатиями, наблюдавшимися в отделении (геморрагическим васкулитом, гемохроматозами, узловой эритемой, аллергическими, изолированными кожными формами васкулитов и т.п.), как не требующие назначения средств базисной болезньюмодифицирующей терапии (ББМТ).

Трудностями дифференциальной диагностики ревматических болезней объясняется тот факт, что примерно в трети случаев отмечена трансформация диагноза в процессе наблюдения за пациентами, что часто приводило к необходимости коррекции ББМТ.

Проведенные нами в предшествующие десятилетия исследования позволили выявить определенные общие черты иммунологических изменений, присущих ревматическим заболеваниям. При этом преобладание изменений в гуморальном или клеточном звене иммунитета зависело от нозологической единицы (первое было свойственно преимущественно ЮДМ и СКВ). Для всех пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями была характерна чрезмерная экспрессия поверхностных адгезивных молекул на иммунокомпетентных клетках и неадекватность апоптоза патологических аутореактивных клонов лимфоцитов. Образование поливалентных аутоантител выявлялось при обследовании у 88% больных и было ассоциировано с В-клеточной активацией. Возможно, длительная циркуляция аутоантител объяснялась нарушением элиминации образованных с их включением иммунных комплексов за счет обнаруженных нами нарушений фагоцитарного звена иммунитета. Наблюдалась у обследованных пациентов и

нарушения в системе комплемента, как врожденного, так и приобретенного генеза.

Исходя из патогенеза ревматических заболеваний, очевидно, что их терапия должна включать два основных направления: подавлять избыточную активность иммунной системы и блокировать выработку медиаторов воспаления, в первую очередь простагландинов. Поэтому чаще всего она как минимум двухкомпонентна и проводится путем комбинирования средств ББМТ и противовоспалительных препаратов (стероидных и/или нестероидных).

Средства базисной терапии применяются в ревматологии более 30 лет. Для выполнения своей терапевтической задачи они должны обладать следующими свойствами: подавлять активность и пролиферацию иммунокомпетентных клеток (иммуносупрессия); индуцировать клиническую ремиссию; вызывать стойкий клинический эффект с его сохранением после отмены препарата. Вследствие этого все средства ББМТ характеризуются медленным развитием клинически значимого эффекта (обычно в течение 1-3 мес от начала лечения).

Механизм иммунотропного действия основных средств для терапии системных заболеваний соединительной ткани, зарегистрированных в Украине, различен. При этом при назначении лечения практикующий врач должен помнить и о значительном иммуносупрессивном эффекте глюкокортикоидных препаратов, которые непосредственно обуславливают угнетение хемотаксиса и адгезии всех лейкоцитов; снижение синтеза всех провоспалительных цитокинов и экспрессии сигнальных молекул; стимулируют апоптоз как Т-, так и В-лимфоцитов.

К средствам ББМТ сегодня принято относить в основном препараты, обладающие цитостатическим действием и нашедшие широкое применение в предшествующие десятилетия в онкологической практике. При этом у пациентов с ревматической патологией используются значительно меньшие дозировки цитостатических средств, которые достаточны для подавления функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Среди них, безусловно, одно из центральных мест занимает антифолиевый цитостатический препарат – метотрексат. Так, в многочисленных клинических исследованиях доказаны и внесены в аннотацию к препарату его свойства вызывать индукцию апоптоза всех иммунокомпетентных клеток, в большей мере активированных Т-лимфоцитов и клеток моноцитарного происхождения; замедлять пролиферацию иммунокомпетентных клеток; угнетать миграцию лимфоцитов, хемотаксис и адгезию нейтрофилов, синтез аутоантител, образование лейкотриена В₄; ингибировать активность провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 6, 8 и фактора некроза опухоли – ФНО). Естественно, как все цитостатические препараты,

метотрексат может обуславливать развитие ряда нежелательных реакций в организме ребенка. Наиболее опасными среди побочных эффектов указанного лекарственного средства являются острая почечная недостаточность и формирование пневмонита, однако гораздо чаще практические врачи имеют дело с поражением слизистых желудочно-кишечного тракта, лейкопенией и клиническими проявлениями вторичного иммунодефицита.

На отечественном фармацевтическом рынке препараты метотрексата представлены достаточно широко. В целом их препараты сопоставимы по эффективности и биодоступности, но в то же время убедительных данных о преимуществах тех или иных лекарственных средств нет.

Другой широко используемый в ревматологической практике цитостатический препарат – азатиоприн (антипуриновый цитостатический препарат) – нарушает синтез РНК и ДНК во всех иммунокомпетентных клетках со снижением их количества и функциональной активности. Среди его неблагоприятных эффектов наиболее клинически значимым считается поражение печени.

Циклофосфамид (алкилирующий цитостатический препарат) вызывает снижение абсолютного содержания Т- и В-лимфоцитов с преобладанием влияния на В-лимфоциты; угнетение бласттрансформации лимфоцитов в ответ на присутствие антигенов и синтез антител. Среди нежелательных эффектов циклофосфамида необходимо выделить миелодепрессию, поражение слизистых желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря и развитие интерстициального поражения легких.

Способы применения и дозовые режимы метотрексата, азатиоприна и циклофосфамида отличаются в зависимости от нозологической единицы, что обуславливает и различия точек приложения необходимого иммунотропного эффекта.

Появившийся в последние десятилетия циклоспорин А более селективен в отношении влияния на иммунную систему ребенка, его действие заключается в блокаде кальциневрина с нарушением транслокации фактора активации Т-лимфоцитов и угнетения начальных этапов их активации; уменьшении синтеза цитокинов (интерлейкинов 2, 3, 4, ФНО, гамма-интерферона и гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора). Используется в основном у больных ЮРА, чаще всего при ревматоидном увечии. К наиболее тяжелым побочным эффектам циклоспорина относятся нарушение функции почек и печени, развитие судорожного синдрома.

Все большую популярность приобретают сегодня и новые препараты. Среди них важное место занимает лефлуноמיד (антипиримидиновый цитостатический препарат, который ингибирует фермент дегидрооратдегидрогеназу). Его иммунотропное действие заключается в индукции апоптоза иммунокомпетентных клеток за счет повышения синтеза одного из проапоптотических протеинов



Л.И. Омельченко



Е.А. Ошлянская

(p53) и угнетении синтеза провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами.

Для взрослых больных рекомендована стандартная схема лечения лефлуноמידом: внутрь по 100 мг/сут в течение 3 дней (фаза насыщения), затем 20 мг/сут постоянно. По эффективности сопоставим с метотрексатом, имеет даже несколько лучшую переносимость и реже вызывает миелодепрессию. Есть данные о более высокой эффективности лефлуномида в отношении качества жизни больных, особенно при раннем ревматоидном артрите. В частности, по данным базы Aetna, которая содержит информацию о 40 тыс. историй болезни, частота печеночных побочных эффектов у лефлуномида, метотрексата и других препаратов базисного действия, а также при проведении комбинированной ББМТ (лефлуноמיד + метотрексат, лефлуноמיד + другой препарат ББМТ, метотрексат + другой препарат ББМТ) существенно не различалась или была даже меньшей на фоне применения лефлуномида.

В последние годы проводятся исследования возможности его использования у детей. Так, по данным Научного центра здоровья детей РАМН, в ревматологическом отделении ПОДКБ им. Н.Ф. Филатова лефлуноמיד назначался детям с ЮРА с 4 лет, при этом комбинация лефлуномида и метотрексата индуцировала развитие клинико-лабораторной ремиссии у 53% больных ЮРА (2009).

Стоимость лечения лефлуноמידом достаточно высока, поэтому данный препарат чаще назначается при наличии противопоказаний к применению метотрексата, его неэффективности или непереносимости, однако может использоваться и как первый базисный препарат.

На отечественном фармацевтическом рынке все большее распространение получает мофетила микофенолат (селективный ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы). Вследствие торможения синтеза гуанозина он подавляет пролиферацию как В-, так и Т-лимфоцитов, синтез аутоантител и нарушает клеточную кооперацию путем предотвращения гликозилирования поверхностных лимфоцитарных и моноцитарных гликопротеидов. Мофетила микофенолат может применяться у детей старше 12 лет, дозируется в зависимости от площади поверхности тела (при площади поверхности тела 1,25-1,50 м² возможно назначение капсул по 750 мг 2 раза в сутки (суточная доза 1,5 г); при площади поверхности тела более 1,5 м² возможно назначение таблеток по 1 г 2 раза в сутки (суточная доза 2 г). С 2012 г. мофетила микофенолат включен в стандарты лечения лупус-нефрита у детей.

Сульфасалазин, используемый у больных ювенильными артритами, кроме широко известного противовоспалительного действия, обладает рядом свойств препарата ББМТ: угнетает хемотаксис

нейтрофилов, бласттрансформацию лимфоцитов, активацию В-лимфоцитов, а также оказывает локальный иммуномодулирующий эффект в кишечнике за счет угнетения синтеза интерлейкинов 1, 2, 6 и ФНО. В клинических испытаниях он не уступал по эффективности другим препаратам ББМТ, однако клиническая практика показывает, что достаточный контроль над течением болезни сульфасалазин обычно обеспечивает только при умеренной и низкой активности ЮРА и ЮСА. По сравнению с другими средствами ББМТ при применении сульфасалазина наиболее часто развиваются медикаментозные аллергические реакции.

Несмотря на недостаточное количество клинических исследований, проводимых в последние годы, не теряют актуальности данные о клинической эффективности аминокислотных препаратов, в связи с чем остается высокой частота их использования. Эффективность лекарственных средств данной группы при аутоиммунных заболеваниях обусловлена угнетением антигенпрезентирующей функции макрофагов и функции естественных киллеров; снижением синтеза интерлейкина 1, 6 и ФНО макрофагами и синтеза гамма-интерферона Т-лимфоцитами; нарушением экспрессии рецепторов к интерлейкину-2 на Т-лимфоцитах (CD25+). Частота применения хлорохина и гидроксихлорохина у детей с ревматическими заболеваниями объясняется хорошим профилем безопасности и практически отсутствием жизнеугрожающих нежелательных эффектов лечения – только в единичных случаях при длительной терапии развивается токсическая ретинопатия или поражение кожи.

До сих пор пациентам с системной склеродермией ревматологи назначают D-пеницилламин. Его антифиброзный эффект не подтвержден ни одним клиническим исследованием. При этом доказано, что D-пеницилламин связывает C1-компонент комплемента, что способствует повышению элиминации циркулирующих иммунных комплексов и развитию определенного иммуномодулирующего эффекта. В ряде случаев при назначении D-пеницилламина регистрируются обратимые кожные высыпания, тромбоцитопения и протеинурия.

С учетом вышеописанных различий в иммунотропном действии средств ББМТ в идеале выбор препарата должен осуществляться на основании выявления изменений в показателях состояния системы иммунитета в момент принятия решения о ее назначении у каждого больного индивидуально. Однако в практическом здравоохранении отсутствуют возможности углубленного обследования пациентов с использованием большого количества иммунологических показателей, в то время как ББМТ следует назначать сразу после установления диагноза. Поэтому общепринятой тактикой ее выбора является ориентация на вариант клинического течения болезни, который, как правило, соответствует и определенным иммунопатологическим сдвигам. При этом необходимо учитывать наличие всех коморбидных состояний для прогнозирования риска развития нежелательных эффектов лечения.

22.10.2012 г. МЗ Украины был утвержден унифицированный клинический протокол медицинской помощи детям, больным ювенильным артритом, в котором существенное место отводится более раннему использованию средств биологической терапии (адалимумаба, тоцилизумаба) и уточнению показаний к их назначению.

Средства биологического действия представляют собой моноклональные антитела к определенной молекуле, что обуславливает их монотаргетный эффект,

как правило, ориентированный на один из ведущих механизмов воспалительного процесса. Поскольку патогенез аутоиммунного воспаления крайне сложен и многокомпонентен, прерывание одного из путей его активации или реализации может способствовать нормализации иммунологического баланса в организме ребенка. Однако это затрудняет фармакотерапевтическую оценку противоревматических биологических агентов как сугубо противовоспалительных или болезнью-модифицирующих препаратов.

В настоящее время в мире для лечения ревматоидного артрита зарегистрированы следующие препараты биологического действия: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт (все они противодействуют эффектам ФНО); ритуксимаб (генно-инженерные химерные анти-CD20 моноклональные антитела, вызывающие ослабление антигенпрезентирующей функции В-лимфоцитов в отношении индукции пролиферации и синтеза цитокинов CD4+ Т-клетками; деструкцию aberrantных ростковых центров со снижением образования аутоантигенспецифических В-клеток памяти, плазматических клеток и синтеза антител; истощение предшественников плазматических клеток; модуляцию активности других аутореактивных клеток за счет нарушения функции Т-клеток; активацию Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+); анакинра (антитела к интерлейкину-1); абатацепт (воздействует на CD80-, CD86-, CD28-экспрессирующие клетки). Особенностью этой группы средств, с точки зрения большинства исследователей, является быстрое наступление явного улучшения состояния, потенцирование эффекта средств ББМТ, в первую очередь метотрексата.

Так, по данным регистра Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring, среди 707 пациентов с ЮРА, наблюдаемых в 11 ревматологических центрах, из которых 257 был назначен адалимумаб и 151 – инфликсимаб, у 8,2 и 20,5% соответственно лечение через 1 год было прекращено, а 7,1 и 31% больных в соответствующих группах потребовалось повышение дозы препаратов. При этом у большинства пациентов терапия этими лекарственными средствами проводилась в дозах, не соответствующих зарегистрированным.

Продолжаются исследования возможности использования препаратов биологического действия при других ревматических заболеваниях, преимущественно при СКВ. Кроме ритуксимаба, который ранее других препаратов зарегистрирован для ее лечения (механизм его действия описан выше), антагонистов интерлейкина-1 (анакинра), так же, как и при ревматоидном артрите, применяются анти-ФНО-препараты: инфликсимаб (химерные иммуноглобулины G к ФНО), адалимумаб (моноклональное человеческое антитело к ФНО), который связывает растворимые и свободные рецепторы к ФНО, способствует угнетению синтеза интерлейкина-6, хемотаксиса лимфоцитов, и растворимые рецепторы к ФНО (этанерцепт), связывающие растворимые формы ФНО; гуманизированные антитела к интерлейкину-6 – тоцилизумаб. В Европе, Канаде и США в 2011 г. для лечения СКВ одобрен новый препарат антител к В-лимфоцитам – белимумаб.

В последние годы с учетом вновь выявленных механизмов патогенеза у больных ЮДМ возникла идея лечебного использования ритуксимаба, способного модулировать синтез патогенных аутоантител. В 2002 г. Levine впервые опубликовал информацию о применении ритуксимаба при лечении дерматомиозита у 5 пациентов, двое из которых были детского возраста. В 2007 г. Соорег и соавт. описали еще 4 случая использования ритуксимаба у детей в возрасте 10-17 лет с ЮДМ,

среди которых только у одного больного выявили анти-Mi-2-антитела. В 2011 г. Chiu Y. и соавт. представили результаты лечения 12 детей с применением указанного препарата. Все пациенты ранее получали терапию глюкокортикоидными препаратами (преднизолоном и метилпреднизолоном), которая оказалась неэффективной, и от одного (метотрексат) до шести базисных болезнью-модифицирующих препаратов (во всех случаях назначали метотрексат) без достижения достаточного эффекта в течение от 1 мес до 8 лет. Среди этих пациентов 5 детей, страдающих ЮДМ, впервые были включены в рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности ритуксимаба (NCT00106184).

Однако длительное изучение эффективности и безопасности использования препаратов биологического действия позволило описать и его отрицательные стороны, к которым относятся выраженное угнетение противоинфекционного и (потенциально) противоопухолевого иммунитета; высокий риск развития аллергических реакций и индуцирования аутоиммунных синдромов, связанный с тем, что биологические препараты по химической структуре являются белками; высокая стоимость лечения.

Вследствие высокого риска развития побочных эффектов при применении препаратов биологической терапии, недостаточной информации о катанезе больных, получавших такое лечение, его низкой доступности в нашей стране и узконаправленного механизма действия препаратов их применение весьма ограничено, в связи с чем сохраняется необходимость широкого использования средств ББМТ при ревматических заболеваниях у детей.

Ретроспективный анализ проводимой в отделении заболеваний соединительной ткани у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины» терапии средствами ББМТ у пациентов с ревматическими болезнями в динамике наблюдения показал, что большинство детей (171 больной) получали системные глюкокортикоидные препараты (метилпреднизолон или преднизолон), 218 пациентов – цитостатические препараты (азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, лефлуномид, мофетила микофенолат, циклоспорин А), из них 106 больных – в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами, 12 детей – сульфасалазин, 13 пациентов – пеницилламин, 145 больных – хлорохин или гидроксихлорохин.

ББМТ при весьма ограниченном выборе препаратов имеет свои особенности при разных заболеваниях. Наиболее изученной и регламентированной является терапия ЮРА.

EULAR были разработаны рекомендации по лечению ревматоидного артрита средствами ББМТ, согласно которым лечение ими следует начинать сразу после установления диагноза. При активном артрите компонентом первой линии терапии должен быть метотрексат, а для пациентов с факторами неблагоприятного прогноза, не получавших ранее средств базисного лечения, может быть предложена комбинированная терапия метотрексатом и генно-инженерным биологическим препаратом.

Современные стандарты курации раннего ревматоидного артрита основываются на том, что эффективность метотрексата подтверждена в многочисленных клинических исследованиях (уровень доказательств А). Лечение раннего артрита необходимо начинать как можно раньше, желательнее в пределах 3 мес от появления симптоматики (уровень доказательств В). Доказано, что раннее назначение средств ББМТ позволяет улучшить функцию и замедлить деструкцию суставов (уровень

доказательств В), при этом чем больше длительность болезни к моменту первого назначения препарата ББМТ, тем ниже его эффективность (уровень доказательств А). В этих рекомендациях указано, что регулярный мониторинг активности ревматоидного артрита и ответа на лечение (рекомендован индекс DAS) способствует улучшению результатов терапии (уровень доказательств В), и акцентируется внимание на необходимости тщательного мониторинга токсичности препаратов. При этом рекомендуется продолжать лечение метотрексатом неопределенно долго, включая периоды ремиссии.

По нашему мнению, вопрос о длительности терапии остается спорным. Преждевременная отмена препарата, по мнению большинства исследователей (Y.H. Lin, B.S. Gottlieb), более чем у половины пациентов может повлечь за собой развитие рецидива заболевания в течение первого года после прекращения лечения. С другой стороны, при наличии стойкой ремиссии заболевания на протяжении 2-3 лет большинство родителей, даже в случаях с предшествующим хорошим комплаенсом, предпринимают попытки самостоятельного прекращения приема препаратов. Поэтому целесообразной является разработка не только критериев назначения ББМТ, но и ее отмены.

Исследования по изучению эффективности и безопасности применения метотрексата при ревматоидном артрите продолжаются более полувека: открытые исследования проводились еще в 1950-1980 гг.; рандомизированные плацебо-контролируемые – в 1983-1985 гг.; активные сравнительные исследования с другими синтетическими препаратами – в 1985-1995 гг. Длительные проспективные исследования начались одновременно с 80-90-х гг. прошлого века. Комбинированные исследования с синтетическими препаратами, активные сравнительные исследования с биологическими препаратами, комбинированные исследования с биологическими препаратами продолжают до настоящего времени.

В педиатрической ревматологии использование метотрексата в качестве препарата для базисного лечения ЮРА ведет свой отсчет с 1986 г., когда ученые из Германии Н. Truckenbrodt и R. Hafner опубликовали результаты наблюдений за 19 пациентами с системным вариантом ЮРА. В дальнейшем А. Ravelli (Италия) указывает на необходимость раннего назначения базисной терапии метотрексатом у детей с ЮРА (менее 2 лет от начала заболевания при отсутствии признаков рентгенологического прогрессирования), когда аутоиммунный процесс еще не привел к необратимым структурным изменениям опорно-двигательного аппарата. В различных литературных источниках отмечается, что на фоне раннего начала лечения метотрексатом от 5 до 45% детей с ювенильными хроническими артритом достигают ремиссии в среднем через 6-13,5 мес.

Особенностью применения метотрексата в педиатрической практике является расчет дозы препарата на площадь поверхности тела ребенка.

Среди наблюдаемых нами 161 больного ЮРА 140 пациентов (86,9%) в составе комплексной терапии получали именно метотрексат, 11 (6,8%) – азатиоприн, 3 – лефлуномид, 12 (7,4%) – сульфасалазин, 106 (65,8%) – хлорохин или гидроксихлорохин, 2 – циклоспорин, 2 – препараты золота, 5 больных на протяжении всего периода наблюдения не получали средств ББМТ.

Продолжение на стр. 18.

К вопросу о болезньюмодифицирующей терапии ревматических заболеваний у детей

Продолжение. Начало на стр. 16.

Наиболее эффективными при ЮРА считаются такие рекомендуемые комбинации лекарственных средств, как метотрексат + лефлуномид; метотрексат + циклоспорин; метотрексат + сульфасалазин и метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин. Среди наблюдаемых нами пациентов с ЮРА только 5 больных получали комбинированную базисную терапию (2 – метотрексат и хлорохин, 1 – метотрексат и сульфасалазин, 1 – метотрексат и циклофосфамид, 1 – метотрексат и лефлуномид), назначение аминохинолиновых препаратов практиковалось чаще всего в дебюте заболевания с последующей заменой на метотрексат или после его использования в случаях его высокой эффективности.

При проведении анализа эффективности терапии, нами, как и другими исследователями, были отмечены следующие преимущества лечения метотрексатом: достоверно высокая эффективность (сохраняется и при длительной терапии), особенно при сравнении с аминохинолиновыми препаратами; лучшая приверженность к лечению по сравнению с другими препаратами (от приема метотрексата самостоятельно отказались родители только 4 из 140 получавших его детей, тогда как от приема азатиоприна – 4 из 11 пациентов, что, возможно, обусловлено кратностью приема препарата; препараты золота и циклоспорина были отменены лечащими врачами); возможность комбинирования с другими иммуносупрессивными средствами и генно-инженерными биологическими препаратами; низкая токсичность; относительная дешевизна.

Анализ данных катамнеза лечения ЮРА, проводимого в нашем отделении, позволил подчеркнуть, что основные схемы применяемой терапии существенно не отличались от общепринятых. Так, детям с олигоартритом назначались хинолиновые производные (6-8 мг/кг/сут; 3/4 пациентов). В большинстве случаев это происходило еще до первой госпитализации в наше отделение. При неэффективности лечения в течение 1-6 мес назначался метотрексат в дозе 7,5-10 мг/м²/нед, у 21 больного с выраженным экссудативным компонентом синовита – в сочетании с интраартикулярным введением глюкокортикоидных препаратов. При наличии переднего увеита практиковалось более раннее назначение метотрексата или назначение циклоспорина (последний в дозе 3,5-5 мг/кг/сут) (2 пациента).

У детей с полиартритическим вариантом течения ЮРА метотрексат чаще всего применяли в дозе 12-15 мг/м²/нед, при недостаточной его эффективности – до 20 мг/м²/нед, более чем в половине случаев лечение указанным препаратом сочеталось с пероральным назначением глюкокортикоидов (в дозе не более 0,5 мг/кг) с их последующей отменой. При неэффективности терапии в течение 3-6 мес и/или развитии побочных эффектов применяли комбинированную терапию. При системном варианте ЮРА лечение всегда начинали с приема глюкокортикоидных препаратов перорально или парентерально в суточной дозе от 1 до 10 мг/кг, метотрексат использовали в дозе 10 мг/м²/нед, при недостаточной эффективности производилась замена на парентеральный (внутримышечный

или подкожный) путь введения метотрексата и/или увеличение его дозы до 15-20 мг/м²/нед; замена базисного препарата на азатиоприн (в среднем в дозе 1,5 мг/кг/сут); коррекция дозы или замена глюкокортикоидного препарата.

Преимуществами парентерального введения метотрексата являются: лучшая биодоступность препарата, не зависящая от степени его индивидуальной абсорбции (последняя может варьировать в пределах 20-80% от вводимой дозы) (Hoekstra et al., 2004); лучшая переносимость (в 100% случаев парентерального введения метотрексата в наших наблюдениях пациентом и врачом расценена как хорошая); более высокая эффективность по сравнению с приемом внутрь (Braun et al., 2008), при этом минимальная эффективная доза ниже до 10%; более быстрое наступление клинического эффекта (в среднем на 11 дней согласно нашим наблюдениям); более быстрое начало действия (Braun et al., 2008); доказанная безопасность применения у детей; меньшее количество регистрируемых нежелательных эффектов терапии, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта (Rutkowska-Sak et al., 2010); возможность отсрочить или даже исключить необходимость лечения ингибиторами ФНО (Bharadwaj et al.). Также следует помнить, что метотрексат перорально можно назначать только в дозе менее 15 мг/нед, поскольку более высокая дозировка не всасывается в желудочно-кишечном тракте.

По мнению ряда авторов, переход на парентеральный прием метотрексата при ЮРА следует рассматривать в качестве перспективного варианта терапии в случаях, если при назначении комбинированного лечения препаратами биологической терапии и метотрексатом внутрь не удалось достичь успеха.

Резюмируя, необходимо отметить, что метотрексат является препаратом выбора для лечения ЮРА. Основной задачей детского ревматолога после установления диагноза является раннее назначение указанного лекарственного средства и выбор адекватной подавляющей дозы. Показаниями для использования других средств ББМТ при ЮРА среди наблюдаемых нами детей были: при назначении азатиоприна или лефлуномида – неэффективность метотрексата при системных вариантах артрита; сульфасалазина – подозрение на спондилоартропатию, выявление дорсалгий, поражений желудочно-кишечного тракта, кожи и энтезитов; циклоспорина – неэффективность терапии ревматоидного увеита; хинолиновых производных – низкая исходная активность заболевания или редукция терапии при достижении эффекта.

Анализ данных клинического регистра нашего отделения показал, что по сравнению с другими препаратами, применяемыми для лечения ЮРА, при использовании метотрексата отмечается максимальная «удерживаемость» на терапии, составляющая в среднем около 63% (88 больных) в течение 5-летнего периода наблюдения.

Естественно, при решении вопроса о назначении метотрексата, как и большинства цитостатических средств, необходимо провести предварительное обследование ребенка. При этом преимуществом метотрексата является минимальный обязательный объем исследований,

который включает: общий анализ крови; определение острофазовых показателей, в первую очередь количественное определение содержания С-реактивного белка; активность трансаминаз; содержание креатинина в сыворотке крови. Общемировыми стандартами предусматривается также оценка иммунного статуса в отношении вирусов кори и ветряной оспы.

Как известно, всеохватывающая вакцинопрофилактика управляемых инфекций приводит к формированию стойкого популяционного иммунитета к ним. В последнее десятилетие вопросы вакцинопрофилактики в Украине остаются крайне болезненными в связи с массовыми отказами родителей и врачей от выполнения календаря прививок.

В нашей клинике ранее было проведено исследование титров антител к вакцинальным антигенам у детей с ревматическими заболеваниями, которое показало, что титры антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам были недостаточными (1:80-1:320) в случаях, когда срок от последнего введения вакцины не превышал 7 лет. Однако при определении в крови пациентов с диффузными болезнями соединительной ткани содержания антител к полиовирусам у 87,5% детей защитные титры не были выявлены или были недостаточными. Причем зависимость от длительности, степени активности заболевания, количества введений вакцин до начала заболевания, характера базисного лечения, по нашим данным, не обнаружена.

При этом анализ случаев тяжелого течения и летальности свидетельствовал о ведущей роли манифестации энтеровирусной инфекции и инфекции, вызванной вирусом Varicella zoster, у пациентов с ревматическими заболеваниями как в развитии их обострения, так и наступлении летального исхода. Поскольку в плановом порядке не определяются титры защитных антител к вирусам кори и ветряной оспы, мы практикуем проведение пассивной иммунопрофилактики путем введения не болевшим контактным детям внутривенного иммуноглобулина в конце возможного инкубационного периода в дозе 0,4 г/кг и назначения противовирусных препаратов (ацикловира). В связи с остротой вопроса о вакцинопрофилактике сегодня необходимо изучить возможность проведения активной иммунизации в течение первых 5 дней от контакта с больным ветряной оспой путем введения вакцин; некоторые из них представлены на фармацевтическом рынке Украины.

Возможно, целесообразной является вакцинопрофилактика ветряной оспы при отсутствии заболевания в анамнезе в фазе стойкой клинико-лабораторной ремиссии, при отмене базисного лечения цитостатическими средствами. В европейских странах практикуется предшествующая вакцинация больных детей – перед назначением средств с цитостатическим эффектом, если это возможно. В процессе терапии вакцинация живыми вакцинами (против кори, краснухи, ветряной оспы, туберкулеза) не проводится. Считается возможным в период ремиссии заболевания проведение прививок инактивированными вакцинами и анатоксинами, однако на фоне терапии их защитный эффект существенно снижается.

Крайне важным при мониторинге состояния ребенка, получающего ББМТ, является хороший комплаенс, гарантирующий регулярное посещение врача и

проведение обследования, своевременное введение препарата и согласование его отмены или изменения дозы с врачом-ревматологом при развитии интеркуррентных инфекций. Большое значение имеет обучение членов семьи, их ориентация на лечение ребенка, проявление единомыслия в этом отношении, особенно на амбулаторном этапе лечения.

В нашей клинике предусматривается групповая и индивидуальная работа с психологом родителей и больного ребенка, получающего противоревматические препараты.

Важным при назначении метотрексата, как и любого цитостатического препарата, является информирование маленького пациента и его родителей о возможности развития и проявлениях побочных эффектов лекарственного средства.

Наиболее частые нежелательные реакции на фоне применения метотрексата:

- Тошнота, рвота и анорексия. Многие врачи считают эти проявления надуманными. На медицинских форумах приходилось слышать мнение о том, что жалобы обусловлены предшествующими предупреждениями. Однако, с нашей точки зрения, лучше всегда исходить из того, что эти жалобы реальны. Для их преодоления можно назначать противорвотные средства, увеличить дозу фолиевой кислоты, проводить введение препарата в вечернее и ночное время, изменить путь введения на парентеральный, продолжить работу с психологом.

- Изъязвления в полости рта. Среди наших пациентов встречались в единичных случаях, и не всегда их можно было связать именно с назначением ББМТ. Лучшей профилактикой, безусловно, является своевременная санация зубов у пациента с ревматическим заболеванием.

- Гепатотоксичность. Среди наших пациентов в течение последнего десятилетия не отмечено ни одного случая необратимого повреждения гепатоцитов. Преходящее повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с референтными значениями в ряде случаев требовало отмены препарата, о чем будет сказано ниже.

- Местная реакция на парентеральное введение препарата в виде эритемы была отмечена только у одного пациента.

Для сравнительной оценки эффективности и безопасности парентерального и энтерального путей введения метотрексата при ЮРА в нашей клинике было проведено ретроспективное исследование. При решении вопроса о целесообразности парентерального (подкожного и внутримышечного) назначения метотрексата в невысоких дозах в нашей стране, к сожалению, приходится сталкиваться с весьма ограниченным выбором препаратов. Эффективностью комплексной терапии ЮРА с включением парентерального метотрексата в качестве средства базисного лечения сохранялась у 41 больного (93,3%) и в целом была сопоставима с эффективностью энтерального приема метотрексата (по данным клинического регистра, в течение 6 недель от начала терапии среди 96 больных, получавших метотрексат перорально, она составляет 84,37%). В то же время переносимость парентерального метотрексата согласно оценке и врачом, и пациентами или их родителями в 100% случаев была расценена как хорошая.

Особенностью базисного лечения СКВ является конкретизация показаний в зависимости от клинического варианта течения, ограничение проведения ББМТ при наличии цитопенического синдрома и гепатита. Основным показанием к назначению средств ББМТ при СКВ является наличие маркеров неблагоприятного прогноза, невозможность повышения

дозы или недостаточная эффективность стандартных доз глюкокортикоидных препаратов. В нашем отделении метотрексат применялся только у 2 больных СКВ при наличии артрита и стойких поражений кожи в дозе 10-15 мг/м²/нед. Азатиоприн назначался у 4 пациентов в качестве поддерживающей терапии при наличии в дебюте люпус-нефрита и/или гепатита, его суточная доза составляла 2-3 мг/кг. Чаще всего (у трети больных) в качестве ББМТ использовались препараты циклофосфида. Циклофосфид был препаратом выбора при поражении почек (7 пациентов), нервной системы (2 ребенка с цереброваскулитом), полисерозите (3 пациента), васкулопатии, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом (1 больной). Среди них у 3 детей циклофосфид применялся в начале лечения в рамках пульс-терапии — до 1000 мг за одно введение, у остальных использовался вначале парентерально в дозе 100-200 мг на введение 3-5 раз с переходом на пероральный прием в суточной дозе 1-2 мг/кг в течение от 2 до 5 мес.

Аминоинолиновые препараты назначались у 11 обследованных нами больных с СКВ при преобладании поражения кожи и первично-хроническом течении в суточной дозе 200-400 мг. Длительность их применения колебалась от 1 мес до 6 лет. Несмотря на широкое использование указанных лекарственных средств, по данным комитета EULAR, проведено лишь несколько рандомизированных контролируемых исследований, демонстрирующих их эффективность при СКВ. В большинстве исследований было показано улучшение на фоне терапии, но не ясно, были ли эти пациенты с активной СКВ или с остаточными проявлениями активности. Доказательства обычно ограничены слишком малочисленными выборками.

Лефлуномид был назначен одному больному СКВ в связи с неэффективностью лечения другими базисными средствами (метотрексатом) в дозе 10 мг/сут, терапию пациент получает до настоящего времени; мофетила микофенолат — одному больному с люпус-нефритом при неэффективности циклофосфида, в последующем через 1 год был отменен по причине плохой переносимости.

Все дети с васкулитами (6 пациентов), наблюдавшиеся в нашем отделении, получали циклофосфид в схеме лечения, аналогичной описанной у детей с СКВ.

Показаниями для назначения средств ББМТ у детей с ЮДМ считалось наличие маркеров неблагоприятного прогноза, невозможность повышения дозы или недостаточная эффективность стандартных доз глюкокортикоидных препаратов, являющихся средствами первой линии терапии при этом заболевании.

Среди них 12 пациентов (33,3%) получали хлорохин, 6 (17%) — метотрексат, по одному больному — пеницилламин и циклофосфид в качестве базисного препарата.

Анализ тактики базисной терапии детей с системной склеродермией, синдромом Шарпа и overlap-синдромами, наблюдавшихся в нашем отделении, показал, что лечение таких пациентов наиболее хаотично и затруднено вследствие полиморфности и неодномоментности развития симптомокомплекса, что приводит к неоднократному изменению формулировки диагноза и наименьшей эффективности терапии по данным оценки активности клинических проявлений болезни.

Чаще всего лечащие врачи в качестве стартовой терапии (в 28 случаях) назначали аминоинолиновые препараты, только 3 пациента с первичными поражениями суставов получали метотрексат (2 больных — парентерально) и 12 детей — D-пеницилламин. Среди этой группы пациентов зарегистрировано наибольшее количество больных (10 детей), которым вообще не назначались средства базисной терапии.

Таким образом, максимально часто в качестве средства ББМТ ревматических заболеваний врачи использовали метотрексат. Его назначали и пациентам с ЮРА, и в случаях СКВ, ЮДМ и системной склеродермии при наличии суставного синдрома. У некоторых больных метотрексат применялся в качестве стартовой терапии фактически до уточнения основного диагноза.

Считаем необходимым отметить, что пациенты с ЮДМ и системной склеродермией также могут получать метотрексат парентерально в виде подкожных (не внутримышечных!) инъекций. При соблюдении техники введения у них не формируются кальциаты, однако эффективность препарата и темпы достижения эффекта существенно выше в связи с большей частотой поражения желудочно-кишечного тракта при этих заболеваниях, способствующих снижению биодоступности перорально назначаемых медикаментозных средств.

Целесообразно напомнить об обязательности тщательного мониторинга при применении метотрексата у детей. При назначении указанного препарата, как и любого другого цитостатического средства, необходимо проводить контроль гемограммы 1 раз в неделю/месяц в зависимости от состояния пациента, биохимическое исследование крови 1 раз в 2-4 мес, рентгенографию грудной клетки 1 раз в год. В первую очередь врача должны насторожить выявление абсолютных лейко-, нейтрофило- и лимфоцитопении, нарастание уровня креатинина и трансаминаз (в 3 раза), снижение уровня альбумина в сыворотке крови. Среди клинических проявлений особо опасны необъяснимые гипертермический синдром и кашель. Во всех случаях следует как можно раньше уточнить их причину, что необходимо для принятия решения об отмене или коррекции дозы метотрексата и назначении симптоматической терапии.

Что касается мониторинга безопасности медикаментозной терапии ревматических

заболеваний при применении других средств ББМТ, то следует отметить, что в список предварительных исследований перед назначением циклофосфида нужно добавить общий анализ мочи, а перед назначением циклоsporина — определение мочевой кислоты в сыворотке крови и измерение артериального давления, хинолиновых производных — исследование остроты зрения и оценку состояния глазного дна. Все эти исследования необходимо регулярно проводить и в процессе лечения. Также, учитывая характер и потенциальные темпы развития нежелательных эффектов терапии, мониторинг клинических и лабораторных показателей следует выполнять чаще при назначении циклоsporина, пеницилламина и циклофосфида, чем при использовании метотрексата. Для предотвращения развития такого опасного осложнения, как геморрагический цистит, детям, получающим циклофосфид и лефлуномид, рекомендуют обильное щелочное питье.

Анализ клинического течения болезни, характера лечения пациентов, наблюдавшихся в нашем отделении, позволил выявить основные проблемы при назначении им терапии: не всегда своевременно устанавливался диагноз; отмечались трудности при выборе препарата и дозового режима глюкокортикоидов и ББМТ; недостаточность ее контролирующего эффекта и неконкретность показаний для ее выбора в стандартах лечения; высокая общая стоимость лечения, что определяет невозможность его полного соответствия мировым стандартам; ограничение возможности использования средств биологической терапии ввиду отсутствия обеспеченности препаратами; частое развитие побочных эффектов вследствие недостаточного учета сопутствующей патологии; широкий спектр препаратов необходимой сопроводительной терапии, что приводит к неоправданной полипрагмазии и непредсказуемому их взаимодействию.

В течение первых трех месяцев от начала ББМТ у большинства пациентов была достигнута клинико-лабораторная ремиссия заболевания. Только у 9 детей (4,3%) она не наблюдалась, из них в анамнезе у 4 больных отмечен летальный исход.

У 18,46% из 208 пациентов, получавших ББМТ, в процессе наблюдения производилась замена средств базисной терапии, из них только 8 детей (2,78%) получили в течение периода наблюдения поочередно 3 базисных препарата, и только 6 больных (2,09%) — комбинированную терапию двумя средствами ББМТ.

Отмена средств ББМТ потребовалась в случаях возникновения нежелательных эффектов (в большинстве случаев она была временной) у 22 (7,6%) пациентов (у одного ребенка вследствие развития туберкулеза, у 2 больных — желудочно-кишечного кровотечения, у одного пациента — пневмонита, у 3 детей — цитопении, у 15 больных — при повышении активности трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей референтных значений); у такого же количества пациентов в связи с плохой переносимостью (19 из них получали метотрексат, 1 — мофетила микофенолат, 2 — циклофосфид); у некоторых больных при достижении цели терапии (8 пациентов — 2,7% случаев) или недостаточной эффективности (12 больных — 4,2% случаев), изначально нерациональном назначении препарата (3 пациента: в 2 случаях неправильно установлен диагноз и в одном — некорректно выбран препарат).

Учитывая частоту использования средств ББМТ, необходимо отметить, что наилучшими переносимостью и безопасностью обладает метотрексат. Из всех пациентов, получавших лечение указанным

препаратом, терапия была прекращена в связи с развитием побочных эффектов только в 5 случаях. Неудовлетворительная переносимость метотрексата характеризовалась возникновением в течение первых 2-4 недель приема тошноты, рвоты, изжоги, метеоризма, болей в животе, требовавших назначения дополнительных лекарственных средств. Нами была выполнена сравнительная оценка этих проявлений у детей с ревматическими заболеваниями в зависимости от данных анамнеза в отношении гастроэнтерологической патологии.

Так, согласно данным клинического регистра пациентов с ревматическими заболеваниями у четверти детей были выявлены клинические признаки патологии желудочно-кишечного тракта, при этом две трети из этих пациентов наблюдались до развития данного заболевания у гастроэнтерологов по поводу функциональных и воспалительных заболеваний пищеварительного канала. У 83,4% больных с жалобами диспепсического характера и изменениями при физикальном осмотре в ходе эндоскопического обследования обнаружены воспалительные гастропатии, преимущественно катаральные. Анализ частоты их выявления в зависимости от характера проводимой терапии показал, что максимальный риск их развития отмечен в случаях одновременного назначения глюкокортикоидных, нестероидных противовоспалительных средств и метотрексата. При проведении монотерапии гастропатии не обнаруживали. Частота гепатотоксичности составляла 8,5%, и ее выявление также отмечено только в случаях поликомпонентной терапии.

Среди больных ЮРА диспепсические нарушения в процессе терапии определялись в среднем у 56% с практически равной частотой в группах детей, получавших и не получавших метотрексат, что свидетельствовало о преимущественной роли противовоспалительной терапии в их развитии.

В нашей клинике в 2007-2009 гг. проводились исследования, выявившие наличие нарушений микробиоценоза кишечника у всех больных ЮРА. In vitro была доказана способность метотрексата дозозависимо подавлять рост лактобацилл. Этот факт объясняется частичной утилизацией микроорганизмами метотрексата и, соответственно, может обуславливать необходимость повышения его дозы для достижения терапевтического эффекта при пероральном применении. Развитие же дисбиотических нарушений также усугубляет течение диспепсических расстройств у детей с ЮРА и может требовать коррекции терапии. Таким образом, при неудовлетворительной переносимости препарата возникает необходимость выбора более оптимального в таких случаях парентерального пути введения.

Эффективность терапии была прослежена в доступном анамнезе в течение 1-10 лет. В целом у 86,75% пациентов отмечена медикаментозная, а в ряде случаев — и безмедикаментозная стабилизация процесса (табл.), что достоверно ($p < 0,05$) выше, чем частота неблагоприятного течения заболевания (12,97%).

Таким образом, опыт применения базисных модифицирующих препаратов замедленного действия в детской ревматологии достаточно большой. Он свидетельствует, что при назначении средств базисной терапии сохраняется высокая эффективность, хороший профиль безопасности лечения, что наряду с доступностью этих препаратов служит основанием для широкого и своевременного их использования в педиатрической практике.

Список литературы находится в редакции.



Таблица. Эффективность ББМТ у детей с ревматическими заболеваниями в анамнезе 1-10 лет, n (%)

| Течение заболевания на момент публикации | Нозологическая единица | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------|------------------|---------------|---------------|
| | СКВ (n=32) | ЮДМ (n=36) | ЮРА+ ЮСА (n=161) | Другие (n=58) | Всего (n=287) |
| Летальный исход | 1 (3,12) | 2 (5,55) | 4 (2,48) | 2 (2,44) | 9 (3,13) |
| Непрерывно-рецидивирующее течение | 6 (18,7) | 5 (13,88) | 12 (7,45) | 2 (3,44) | 25 (8,71) |
| Медикаментозная стабилизация процесса | 23 (71,87) | 27 (75) | 137 (85,09) | 53 (91,37) | 240 (83,62) |
| Безмедикаментозная ремиссия | 2 (6,24) | 2 (5,55) | 5 (3,1) | 0 | 9 (3,13) |
| Тяжелая инвалидизация (функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата III) при отсутствии активности воспалительного процесса, необходимость в оперативной терапии | 0 | 0 | 3 (1,86) | 1 (1,22) | 4 (1,13) |