

УДК: 616.72-002.77-08-039.57

Ювенильные артриты

И.Л. Кляритская, И.А. Иськова

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», кафедра терапии и семейной медицины ФПО, Симферополь

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, базисная терапия

Ювенильные артриты (ЮА) остаются одной из самых актуальных проблем в ревматологии, поскольку данная патология сопровождается высоким уровнем инвалидизации пациентов и развитием жизнеугрожающих состояний. За последние 10 - 15 лет были достигнуты определенные успехи в лечении данной нозологии, однако далеко не все еще проблемы разрешены.

Согласно современным представлениям термин ювенильного артрита используется для обозначения всей группы воспалительных заболеваний у детей и подростков и именно так звучит в МКБ X пересмотра. К группе ювенильных артритов относят ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), ювенильный анкилозирующий спондилит (ЮАС) и ювенильный хронический артрит (ЮХА), точный исход которого предсказать в детском и подростковом возрасте невозможно. Начало заболевания в детском возрасте у большинства пациентов связано с неспецифичностью клинических проявлений и не позволяет в течение достаточно длительного времени дифференцировать ревматоидный артрит от серонегативных спондилоартропатий.

Учитывая разнообразный спектр терминов используемых для данной патологии, в 1997г. комитет по педиатрической ревматологии ILAR (Международная лига ревматологических ассоциаций) принял решение называть все хронические воспалительные заболевания суставов у детей ювенильными идиопатическими артритами (ЮИА). Согласно принятому решению ювенильный идиопатический артрит – это артрит неустановленной причины с началом до 16 летнего возраста и продолжительностью заболевания 6 и более недель,

Табл. 1

Классификация ювенильных идиопатических артритов ILAR (Durban, 1997)

Ювенильный идиопатический артрит:	
1. Системный артрит	
2. Полиартрит:	
	✓ субтип отрицательный по ревматоидному фактору (РФ -)
	✓ субтип позитивный по ревматоидному фактору (РФ +)
3. Олигоартрит:	
	✓ персистирующий (олигоартикулярный характер суставного синдрома сохраняется на протяжении всего периода болезни);
	✓ распространившийся (олигоартикулярный характер суставного синдрома в течение первых 6 месяцев болезни с последующим вовлечением большего числа суставов).
4. Псориатический артрит.	
5. Артрит, сочетающийся с энтезитом.	
6. Неклассифицированные артриты:	
	✓ не соответствует ни одной из категорий,
	✓ отвечает критериям более чем одной категории.

при исключении других системных заболеваний. На настоящий момент единого взгляда на классификацию ювенильного ревматоидного артрита не существует, приняты классификации ювенильных артритов международными группами ILAR (табл.1), Европейской антиревматической Лиги (EULAR) (табл.2) и американской коллегии ревматологов (ACR) (табл.3), которые, несмотря на некоторые от-

Классификация ЮХА EULAR

Ювенильный хронический артрит: системный вариант полиартикулярный вариант
Ювенильный ревматоидный артрит (РФ+): олигоартикулярный
Ювенильный псориатический артрит
Ювенильный анкилозирующий спондилит

Табл. 3**Классификация ювенильного ревматоидного артрита ACR**

Ювенильный ревматоидный артрит: * системный * полиартикулярный * олигоартикулярный

личия, идентичны друг другу.

Так же на сегодняшний день нет единых клинических диагностических критериев ювенильных артритов. В зарубежной литературе встречается несколько вариантов критериев для данной патологии, наиболее часто используемыми из которых являются критерии EULAR для ЮХА и ACR для ЮРА (табл. 4). Отличиями представленных критериев является включение спондилоартропатий в EULAR критерии ЮХА, а также использования и применение термина ЮРА только у больных с положительным ревматоидным фактором (РФ).

Все ювенильные артриты отрицательно влияют на качество жизни пациентов и протекают с высоким уровнем инвалидизации. В зависимости от варианта течения ювенильного артрита, согласно классификации, выбирается соответствующая тактика лечения и, конечно, меняется прогноз исхода заболевания. При выборе лечебной тактики точкой отсчета является оценка прогноза и вероятной инвалидизации ребенка. Если прогноз неблагоприятный – терапия должна быть агрессивной, но при обязательном условии, что риск, связанный с лечением, существенно ниже, чем риск прогрессирования болезни. В терапии ЮРА все так же используются две основные группы препаратов. К первой группе относятся противовоспалительные средства (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС)), которые оказывают симптоматическое воздействие и не влияют на прогрессирование заболевания и деструкцию костной ткани. При их назначении необходимо ориентироваться на выраженность показателей активности заболевания, в т.ч и выраженность суставного синдрома. Пациентам с угрожающими жизни состояниями показано проведение пульс-терапии метилпреднизолоном из расчета 15-20 мг/кг веса ребенка на одно введение по стандартной методике, с последующим переходом на пероральный прием ГКС, обычно в дозах, не превышающих 0,5 мг/кг. При отсутствии показаний для проведения пульс-терапии ГКС назначается преднизолон 0,5мг/кг/

Табл. 2.

сут per os. После достижения клинического эффекта осуществляют постепенное снижение дозы до 0,3 мг/сут преднизолона, с последующим использованием альтернирующего метода (чередование доз) - снижение на 1/4 таблетки каждые 2 недели только в четные (или нечетные дни). Продолжительность применения поддерживающей дозы (0,1 - 0,2 мг/кг) несколько месяцев или даже лет. Ко второй группе относятся препараты базисной терапии – цитостатики, аминохинолиновые препараты, сульфаниламиды, которые обладают свойствами вызывать клиническую и лабораторную ремиссию, сохранять лечебный эффект после отмены препарата, а также тормозить процессы деструкции костной ткани. Препаратом выбора среди иммуносупрессоров первого ряда является метотрексат, который применяется один раз в неделю, а в остальные дни с целью снижения токсических эффектов, рекомендуется назначение фолиевой кислоты от 1 до 5 мг в сутки. Большинство ревматологов считают оптимальной дозу 10 мг/м² поверхности тела в неделю, при которой соблюдается баланс иммуносупрессия/токсичность, при необходимости дозу метотрексата увеличивают до 15-20 мг/м²/нед. При неэффективности препарата в такой дозировке в течении 3 - 6 мес рекомендуется комбинировать метотрексат в меньшей дозе (10-12 мг/м²/нед) с циклоспорином или лефлуномидом. Циклофосфамид, хлорамбуцил, азатиоприн из-за побочных эффектов редко используются в педиатрической практике. При неэффективности терапии в течении 6 – 12 мес целесообразно рассматривать вариант назначения биологических препаратов, которые целенаправленно блокируют те или иные механизмы развития аутоиммунного процесса.

Самый тяжелый и неблагоприятный вариант течения ЮРА – это системный вариант, который со-

Табл. 4**Диагностические критерии ювенильных артритов**

	ACR критерии ЮРА	EULAR критерии ЮХА
Возраст начала	<16 лет	<16 лет
Минимальная продолжительность артрита	6 нед.	3 мес.
Суставы, пораженные в течение первых 6 мес:		
олигоартрит (пауциартрит)	1-4 сустава	1-4 сустава
полиартрит	>4 суставов	>4 суставов
системная форма	любое количество	любое количество
Исключение спондилоартропатии	Да	нет
Ревматоидный фактор	положительный или отрицательный	отрицательный (если положительный - название ЮРА, не ЮХА)

Табл. 5.

Международные клинические исследования эффективности и безопасности тоцилизумаба при системном и полиартикулярном вариантах ЮИА

Авторы, год	Число больных	Клинический вариант ЮИА	Характер клинических исследований	Результаты
Yokota, 2005	11	Системный	Открытое, II фаза последовательное применение 3-х доз тоцилизумаба по 3 инфузии с интервалом 2 нед: 2 мг/кг (n=11) 4 мг/кг (n=8) 8 мг/кг (n=3)	Критерии улучшения у 10 из 11 пациентов
Yokota, 2006 2007 2008	56	Системный	РКИ III фаза, 8 мг/кг каждые 2 нед. 1 часть – открытое (n=56) 2 часть – плацебо контролируемое (n=43) 3 часть – расширенное открытое (n=50)	ACRpedi 30/50/70 в 1 части: 91/86/38%; во 2 части: поддержание ответа ACR pedi30- 80% vs 17% (плацебо) в 3 части: 98/94/90%;
Yokota, 2009	67	Системный	Открытое продленное иссл-е (пациенты-участники II-й (n=11) и III-й (n=56) фаз клин.исследований)	ACRpedi 30/50/70/90 =96/96/88/73% (через 168 нед)
Woo, 2005	18	Системный	Открытое, II фаза 2,4,8 мг/кг однократно с интервалом в 2 нед	Улучшение у 11 из 18 больных
Imagawa, 2007	19	Полиартикулярный	Открытое, III фаза 8 мг/кг каждые 4 нед. в течении 48 недель	ACRpedi 30/50/70=100/100/90,9% (через 48 нед)
Quartier, 2009	7	Системный	Ретроспективный анализ 8 мг/кг каждые 2 нед., эскалация дозы у 1 пациента до 13 мг/кг	4 из 5 – 90% улучшение (2 – выбыли из-за анафилактической реакции)

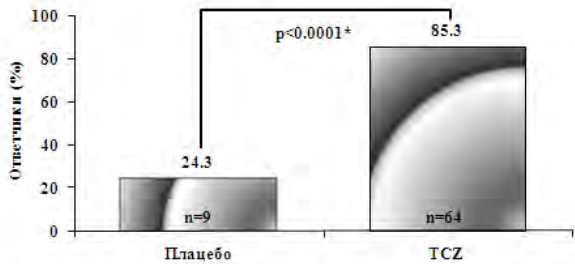
проводятся жизнеугрожающими состояниями, к которым относятся стойкая и длительная лихорадка, серозиты (плеврит, перикардит), эритематозная сыпь, лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, деструктивный полиартрит с множественными аваскулярными некрозами, а также развиваются осложнения (амилоидоз, сепсис, почечная, сердечно-легочная недостаточность) с возможным летальным исходом. Необходимо помнить, что терапия метотрексатом не оказывает существенного влияния на выраженность системных проявлений при данном клиническом варианте ЮРА и эффективность ее можно будет оценить не ранее, чем через 2–3 месяца от дебюта заболевания. При развитии системных вариантов ЮРА у пациента и у ревматолога зачастую нет возможности ожидать развития эффекта метотрексата и необходимо быстро купировать развитие аутоиммунных процессов. В данном случае, учитывая роль интерлейкина-6 (ИЛ-6) в развитии системных проявлений (участие в индукции синтеза ревматоидного фактора, антител к цитрулинированным белкам; участие в дифференцировке цитотоксических Т-клеток и развитии синовиального воспаления, активации макрофагов, участие в стимуляции процессов резорбции кости, развитии остеопороза, задержке роста, усилении продукции острофазовых белков и супрессии выработки альбумина), целесообразно рассматривать возможность использования ингибитора рецепторов ИЛ-6, тоцилизумаба (TCZ), АСТЕМРА® (Ф. Хофф-

манн – Ля Рош - Лтд, Швейцария), в качестве патогенетической и интенсивной терапии ЮРА.

Согласно последним обновленным (2009) согласованным положениям о применении биологических препаратов в лечении ревматологических заболеваний TCZ одобрен в Европейском Союзе и в некоторых других странах при умеренно выраженном или тяжелом активном течении ревматоидного артрита у взрослых пациентов. Тоцилизумаб может использоваться в комбинации с метотрексатом или в виде монотерапии в случае, если предварительная терапия базисными препаратами или препаратами, блокирующими ФНО, была неудачной из-за отсутствия эффекта или побочных реакций (уровни доказательности А, D). В Японии и Индии тоцилизумаб был также одобрен для применения при полиартикулярном ЮИА и ЮИА с системным началом и мультицентрической болезнью Кастлемана (уровни доказательности А, D). При системном и полиартикулярном вариантах ЮИА тоцилизумаб рекомендовано применять в дозе 8 мг/кг массы тела каждые 2 нед, что уменьшает выраженность системных проявлений (уровень доказательности А и D). Доказательная база применения тоцилизумаба достаточно велика и берет свое начало от 2005г, когда впервые был получен положительный эффект при системном варианте ЮИА японскими учеными Yokota S., Miyamae T., Imagawa T. и др. (табл. 5).

На последнем заседании педиатрического комитета EULAR, прошедшего в июне 2010г в Риме, были

TENDER: Первичная точка
ACR30 и отсутствие лихорадки на 12 нед

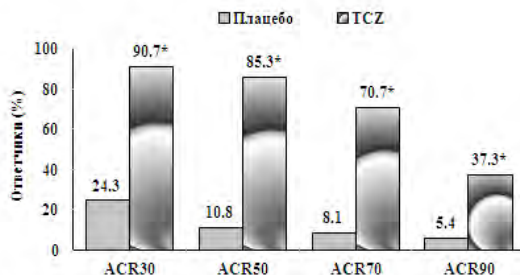


* Cochran-Mantel-Haenszel analysis adjusted for randomization stratification factors applied at baseline.

Рис. 1.
Первичная точка оценки эффективности ТСЗ

оглашены данные клинического исследования TENDER, в котором оценивалась эффективность и безопасность тоцилизумаба у пациентов с системным вариантом ЮИА, фаза 3. Исследование TENDER, 12 недельное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, состояло из двух частей. В первой части (двойной слепой плацебо-контро-

TENDER: Вторичная точка
ACR 30/50/70/90 ответчики на 12 Нед



* $p < 0.0001$ Cochran-Mantel-Haenszel analysis adjusted for randomization stratification factors applied at baseline

Рис. 2.
Вторичная точка оценки эффективности тоцилизумаба

лируемый период) пациенты распределялись в две группы. В первой группе пациенты получали тоцилизумаб в/в каждые 2 нед из расчета - 12 мг/кг для детей с массой тела < 30 кг каждые 2 нед и 8 мг/кг для детей с массой тела ≥ 30 кг каждые 2 нед на старте. Вторая группа пациентов получала плацебо. После 12 недель исследования все не выбывшие из первой части исследования пациенты переводились в открытый период, в котором получали тоцилизумаб в режиме 8 мг/кг или 12 мг/кг в зависимости от массы тела в течение 92 нед (последующие 3 года).

Для включения в исследование пациентов отбирали согласно следующим критериям:

- системный ЮИА, установленный согласно критериям ILAR
- возраст 2 – 17 лет
- активность заболевания ≥ 6 мес, с неадекватным ответом на ГКС или НПВС из-за побочных эффектов

или низкой эффективности

- ≥ 5 вовлеченных суставов, или ≥ 2 вовлеченных суставов с лихорадкой $> 38^\circ\text{C}$
- максимальные дозы ГКС: 0.5 мг/кг/сут в эквиваленте преднизолона
- стабильные дозы ГКС, метотрексата, или НПВС

Первичной точкой оценки эффективности и безопасности препарата на 12 неделе были ответ по ACR30 и отсутствие лихорадки. Ответ ACR30 определялся как наличие улучшения по 3 из 6 параметров относительно старта на 30%, с ухудшением не более чем по 1 параметру $> 30\%$. Отсутствие лихорадки определялось как отсутствие по е-дневникам температуры $\geq 37.5^\circ\text{C}$ в течение 7 дней (рис.1). Было зарегистрировано отсутствие лихорадки и ответ по ACR30 в группе больных, получающей ТСЗ, у 85,3 % случаев, тогда как в группе плацебо данный показатель составил 24,3 % ($p < 0.0001$). При оценке нивелирования системных проявлений ЮРА была установлена положительная динамика по следующим параметрам: отсутствие лихорадки у 85 % пациентов (ТСЗ) vs. 21% (плацебо) ($p < 0.0001$), исчезновение сыпи – 64 % (ТСЗ) vs. 11% (плацебо) ($p < 0.0008$), нормализация уровня гемоглобина - 80% (ТСЗ) vs. 7 % (плацебо) ($p < 0.0001$). При оценке лабораторных параметров на 12 неделе исследования также наблюдалась позитивная динамика: повышение СОЭ у 3 % пациентов vs. с 93% (на старте), анемия у 20 % vs. 93% (на старте), тромбоцитоз у 10% vs. 96% (на старте), лейкоцитоз у 25% vs. 90% (на старте), повышение ферритина у 9% vs. 87% (на старте) пациентов ($p < 0.0001$).

На 12 неделе исследования оценивались также показатели, соответствующие ACR 30/50/70/90 и рассматривающиеся в качестве вторичной точки оценки эффективности ТСЗ. Согласно данным исследования они составили 90,7 %, 85,3 %, 70,7 %, 37,3 % у пациентов, получающих ТСЗ (рис.2), по сравнению с группой плацебо 24,3 %, 10,8 %, 8,1 %, 5,4 %, что, несомненно, говорит в пользу эффективности ТСЗ. При оценке побочных эффектов препарата был отмечен позитивный профиль безопасности и невысокая частота неблагоприятных реакций. Среди побочных реакций отмечалось повышение трансаминаз в пределах 2,5-5 норм у 6,8 % пациентов, и выше 5 норм у 1 пациента; кратковременное повышение холестерина ≥ 240 мг/дл было зарегистрировано у 4 пациентов, получающих ТСЗ и отмечен единственный случай в группе плацебо. Необходимо отметить отсутствие летальных исходов, злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний, туберкулеза у пациентов, получающих ТСЗ.

Таким образом, ТСЗ доказал свою высокую эффективность в короткие сроки (12 нед.) и высокий профиль безопасности у пациентов с системным вариантом ЮРА, что позволяет расширить спектр медикаментозной помощи с учетом патогенетических механизмов развития системного аутоиммунного ответа.

Литература:

1. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.А. Насонова, В.А. Насоновой. – М., эстаф-медиа – 2008. – 720 с.
2. Алексеева Е.П., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Рук. Для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под общ. ред. А.А. Баранова. – М., ВЕДИ – 2007. – 308 с.
3. Насонов Е.А. Новые возможности фармакотерапии ревматических болезней – ингибирование интерлейкина 6 // Клиническая фармакология и терапия. – 2008, 17(1), 2-8.
4. Никушина П.П. Интерлейкин-6 – зависимые эффекты в патогенезе и терапии ювенильного артрита // Приложение к журналу Научно-практическая ревматология. Выпуск 3, 2009. – С.43-52.
5. Maini RN, Taylor PC, Szezbinski J, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006;54:2817–29.
6. Genovese MC, McKay JD, Nasonon EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968–80.
7. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.
8. European Medicines Agency. Roactemra product Information. 2009. Available at <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-955-PI-en.pdf> (accessed 23 October 2009).
9. Yokota S., Miyamae T., Imagawa T., et al. Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2005, 28, 231-238.
10. Woo P, Wilkinson N, Prieur A.M., et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res. Ther.* 2005, 7, R1281–R1288.
11. Yokota S., Imagawa T., Mori M., et al. A multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study of tocilizumab, an anti IL-6 receptor monoclonal antibody, in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65 (Suppl. II), 59–60.
12. Yokota S., Imagawa T., Mori M., et al. Efficacy and safety of tocilizumab in 48-week treatment in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66(Suppl II), 110
13. Yokota S., Imagawa T., Mori M., et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*, 2008, 371, 998-1006.
14. Yokota S., IL-6 and beyond: a new biologic response modifier tocilizumab for children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, 68(Suppl3), 54.
15. Yokota S., Imagawa T., Miyamae T., et al. Safety and efficacy of up to three years of continuous tocilizumab therapy in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, 68(Suppl3), 715.36.

Ювенільні артрити

І.Л. Кляритська, І.О. Іськова

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, базисна терапія

У статті розглянуті основні аспекти діагностики та лікування ювенільних артритів, а також застосування біологічної терапії, зокрема використання тоцілізумаба в лікуванні системного варіанту ЮРА.

Juvenile arthritis

I.L. Klyaritskaya, I.A. Iskova

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, basic therapy

The article describes the main aspects of diagnosis and treatment of juvenile arthritis, as well as the use of biological therapies, in particular the use of tocilizumab in the treatment of systemic JRA.