

ЛЕКЦИЯ

УДК: 616.72-002.77-053.3-08

ТЕРАПИЯ РЕФРАКТЕРНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО АРТРИТА*

Х.Михельс.

Детская ревматологическая клиника, Некаргемюнд, Германия.

Резюме

В лекции представлены современные аспекты лечения рефрактерной формы ювенильного хронического артрита (ЮХА).

Обсуждена терапия ЮХА высокими дозами парентерального метотрексата; освещена тактика комбинированного использования болезнь-модифицирующих средств; представлена эффективность "новых" цитотоксических препаратов, внутривенного иммуноглобулина, а также антицитокиновая терапия и аутогенная трансплантация стволовых клеток.

Ключевые слова: терапия, рефрактерный ЮХА.

Введение.

Ближайшие цели при лечении ювенильного хронического артрита (ЮХА) включают, по крайней мере, уменьшение выраженности воспаления и боли, а также сохранение нормальной функции суставов. В дальнейшем требо-

необъяснимое заболевание. По этой причине на сегодняшний день этиологическая или целительная («curative») терапия недоступна. Однако, посредством многофакторного воздействия, включающего лекарственную терапию, физио- и трудотерапию, у большинства детей

Таблица 1.

Стандартная лекарственная терапия.

| |
|---|
| НПВП: индометацин, напроксен, ибупрофен, диклофенак и другие средства |
| Болезнь-модифицирующие препараты: делагил, сульфасалазин, ауротиомалат натрия |
| Цитотоксические препараты: метотрексат, азатиоприн, хлорамбуцил*, циклофосфамид* |
| Кортикостероиды |
| *вследствие риска индуцирования малигнизации показаны только при жизнеугрожающих ситуациях, таких как амилоидоз или васкулит. |

вания к терапии сводятся, главным образом, к следующему. Предотвратить:

- необратимое повреждение суставов,
- снижение остроты зрения как результата увеита,
- задержку роста,
- развитие амилоидоза,
- а также необратимые побочные реакции лекарственной терапии.

Этиологически ЮХА – по-прежнему

с ЮХА можно достичь удовлетворительный эффект. Широко распространенная стандартная лекарственная терапия ЮХА включает: нестероидные противовоспалительные средства, болезнь-модифицирующие и цитотоксические препараты и кортикостеронды (табл.1). Значительный прогресс в лечении ЮХА был достигнут после введения в терапевтический арсенал метотрексата [1, 2]. Однако, мы нередко сталкиваемся со случаями, рефрактерными к терапии, при которых могут наблюдаться такие осложнения, как амилоидоз и тяжелая деструкция суставов. Еще совсем недавно те-

* Примечание: рефрактерный к стандартным методам лечения

терапевтический подход в таких трудных ситуациях был ограничен и включал, главным образом, высокие дозы кортикостероидов со всеми проблемами, возникающими при их длительном применении. Наиболее важные совре-

и переносимости комбинированного использования болезнь-модифицирующих препаратов, так что на сегодняшний день мы имеем неполные данные по этому вопросу. Тем не менее, такой подход широко используется в практи-

Таблица 2.

Терапевтические подходы при рефрактерной форме ЮХА /см.текст/.

Применение высоких доз парентерального метотрексата.
Комбинация болезнь-модифицирующих средств.
«Новые» цитотоксические препараты, такие как циклоспорин А (Сандиммун®) и лефлуномид (Арава®).
В/в иммуноглобулин.
Антицитокины, особенно анти-ФНО-альфа.
Аутогенная трансплантация стволовых клеток.

менные терапевтические возможности суммированы в табл.2 и будут кратко обсуждаться в этой лекции.

Терапевтический выбор при рефрактерной к обычной терапии форме ЮХА.

1. Терапия высокими дозами парентерального метотрексата.

Обсуждаемые дозы составляют 30 мг/м²

ке лечения детей с ЮХА [4-6]. Могут применяться различные стратегии (табл.3). Параллельное использование различных болезнь-модифицирующих средств означает, что препараты назначаются одновременно, например, метотрексат и сульфасалазин или метотрексат и циклоспорин. Когда наступает улучшение, один из двух препаратов осторожно и медлен-

Таблица 3.

Стратегии комбинированного использования болезнь-модифицирующих препаратов.

Параллельное назначение различных болезнь-модифицирующих средств.
Стратегия «шаг вперед».
Стратегия «шаг назад».
Стратегия «зубья пилы».

поверхности тела в неделю или 1 мг/кг массы тела метотрексата в неделю [3]. В настоящее время мнения по поводу использования этого режима различны. С одной стороны, имеются сообщения о возрастании эффективности метотрексата при назначении высоких доз. Однако, другие педиатры-ревматологи отмечали повышение частоты побочных реакций без увеличения эффективности терапии. Поэтому в настоящее время проводится международное многоцентровое исследование PRINTO (The Pediatric Rheumatology International Trials Organization), поставившее своей целью сравнить терапевтический эффект метотрексата в высоких и низких дозах.

2. Комбинированное использование болезнь-модифицирующих средств.

В детской ревматологии не проводились контролируемые исследования эффективности

но отменяется по схеме «шаг назад». При стратегии «шаг вперед» («step-up») в случае неадекватной эффективности дополнительные базисные средства включаются в терапию последовательно, шаг за шагом. Когда в начале лечения определенное количество болезнь-модифицирующих препаратов назначается одновременно, мы используем стратегию «шаг назад» («step-down»). В зависимости от достигнутого улучшения один препарат отменяется за другим. При стратегии «зубья пилы» («sawtooth») один базисный препарат заменяется другим в случае утраты эффективности первого [7, 8]. В общем виде комбинированные схемы в детской ревматологии представлены в табл.4.

3. «Новые» цитотоксические препараты.

а) Циклоспорин А (Cyclosporin A, /Sandimmun®/), FK 506 Такролим (Tacrolimus), Mycophenolate mofetil (Целцепт /Cellcept®) пер-

воначально применялись в трансплантологии. Несколько лет назад они введены в терапевтический арсенал ревматологов.

Циклоспорин А (сандиммун) - циклический пептид, состоящий из 8 аминокислот. Он ингибирует продукцию ИЛ-2 и, следовательно,

лоспорин, препарат ингибирует активацию Т-клеток посредством связывания с FK 506-связывающим белком. Используется в случаях, рефрактерных к метотрексату или циклоспоруину [13]. В детской ревматологии контролируемые исследования не проводились. Спектр

Таблица 4.

Комбинации болезнь-модифицирующих препаратов при ЮХА.

| Метотрексат + | Азатиоприн + |
|------------------------|------------------|
| 1. делагил | 1. делагил |
| 2. сульфасалазин | 2. циклоспорин А |
| 3. ауротиомалат натрия | |
| 4. циклоспорин А | |
| 5. азатиоприн | |

но, снижает активацию Т-лимфоцитов. В детской ревматологии контролируемые исследования не проводились. Мы используем циклоспорин А в качестве монотерапии только в случаях рефрактерного хронического увеита, не отвечающего на местное применение ГКС или системную терапию метотрексатом либо азатиоприном. Согласно нашему опыту и опыту других исследователей, препарат во многих случаях вполне эффективен [9, 10]. Однако, при отмене циклоспорино А часто возникают рецидивы увеита. При суставных проблемах мы обычно не используем циклоспорин А в качестве монотерапии вследствие его недостаточной эффективности в отношении артрита. Комбинированное использование метотрексата или азатиоприна с циклоспорином А, по-видимому, повышает эффективность этих средств [5, 11]. Мы используем препарат в дозе 2-4 мг/кг в сутки. Суточную дозу делим на 2 приема с интервалом в 12 часов. Недостатки циклоспорино А представлены, главным образом, потенциально тяжелыми побочными реакциями. Среди них - необратимое поражение почек, повышение АД, гиперплазия десен, гипертрихоз. Макролиды, например, эритромицин, подавляют инактивацию циклоспорино А в гепатоцитах, что может создавать ситуацию, приводящую к потенциально токсичной концентрации циклоспорино А в крови. При комбинированном использовании циклоспорино А с НПВП или с ингибиторами аденозинпревращающего фермента повышается его нефротоксичность.

Tacrolimus - макролидный антибиотик, экстрагирован путем ферментативной реакции бульонной культуры почвенного микроорганизма *Streptomyces tsukubaensis* [12]. Как и цик-

лоsporин, препарат ингибирует активацию Т-клеток посредством связывания с FK 506-связывающим белком. Используется в случаях, рефрактерных к метотрексату или циклоспоруину [13]. В детской ревматологии контролируемые исследования не проводились. Спектр

Mycophenolate mofetil (Целцент) ингибирует синтез пуринов и, следовательно, подавляет пролиферацию лимфоцитов и антителообразование В-лимфоцитами. При ЮХА проведено несколько исследований. В Германии препарат использовали в терапии увеитов, значимый эффект не получен.

б) **Лефлуномид (Арава®)**. Опыта использования препарата при ревматических заболеваниях у детей в настоящее время нет. В Германии лицензия на его использование во взрослой ревматологии получена год назад. Лефлуномид - производное изоксазола с периодом полужизни 15 дней. Он действует как антагонист пиримидина посредством ингибирования дигидрооротат дегидрогеназы [14]. Его эффективность, по-видимому, сравнима с эффективностью метотрексата. Антиревматический эффект, вероятно, наступает несколько раньше, чем при терапии метотрексатом. Побочные эффекты препарата включают желудочно-кишечные осложнения, сыпь, аллергические реакции, обратимую алопецию, лейкопению и умеренно выраженную гипертензию.

4. Внутривенный иммуноглобулин.

Около 10 лет назад внутривенный иммуноглобулин был впервые использован с определенным успехом в терапии рефрактерных случаев болезни Стилла. С тех пор было выполнено большое количество исследований [15-19]. Используемая доза составляла примерно 2 г/кг каждые 4 недели. Это очень дорогостоящее лечение, которое, тем не менее, не оправдало ожиданий.

5. Антицитокиновая терапия.

Из числа других отметим антагонисты ФНО-альфа и ИЛ-1 рецептора.

В США и странах Европы зарегистрирован препарат этанерцепт для использования при полиартикулярной форме ЮРА. Это димерный белок, содержащий экстрацеллюлярную лиганд-связанную часть человеческого р75 kd рецептора фактора некроза опухоли, соединенного с Fc фрагментом человеческого IgG. Д.Лоуэлл с сотрудниками недавно провели контролируемое исследование препарата у 69 пациентов с полиартикулярным ЮХА, не отвечающим в достаточной степени на метотрексат [20]. Этанерцепт был эффективен у 86 % детей. Очень хорошие результаты получены у 70 % пациентов. Аналогичные данные получили другие исследователи [21-23]. Исходя из нашего опыта в настоящее время, можно выделить сле-

ции вплоть до развития сепсиса, что можно объяснить подавлением этанерцептом эффектов ФНО-альфа. Обсуждая механизм действия, следует сказать, что этанерцепт, возможно, снижает образование амилоида и вследствие этого препятствует развитию амилоидоза. Следовательно, этанерцепт, вероятно, может использоваться в терапии АА-амилоидоза.

В противовес этому выявлены недостатки препарата (табл.6). Отсутствие опыта использования препарата в течение длительного времени делает оценку отдаленных результатов неопределенной, особенно в плане развития злокачественных опухолей. В проведенных клинических исследованиях при использовании препарата не более 18 мес. диагностированы 7 новообразований различных типов у 745 взрослых пациентов с РА. Согласно комментариям компании Wyeth-Ayerst, их частота и распро-

Таблица 5.

Этанерцепт: преимущества.

1. Быстрый терапевтический эффект.
2. Часто впечатляющая эффективность.
3. Рентгенологическое прогрессирование может быть замедлено.
4. Сравнительно небольшое число побочных реакций (при непродолжительном наблюдении).
5. Сдерживание развития амилоидоза?
6. Терапия амилоидоза?

дующие преимущества препарата (табл.5). По сравнению с болезнью-модифицирующими препаратами терапевтический эффект наступает в течение нескольких дней или недель. По мнению врачей, пациентов и их родителей, препарат часто высокоэффективен. Рентгенологическое прогрессирование суставной деструкции

страненность была сходна с таковыми в популяции. Следует принимать во внимание риск развития серьезных инфекций. В открытых и плацебо-контролируемых исследованиях при РА наблюдали 22 вида тяжелых инфекций среди 745 пациентов (3%). Среди 85000 пациентов, получающих Энбрел®, к настоящему вре-

Таблица 6.

Этанерцепт: недостатки.

1. Малое количество наблюдений.
2. Отсутствие длительного катамнеза.
3. Повышение чувствительности к развитию инфекций.
4. Агранулоцитоз, апластическая анемия.
5. Подкожное назначение дважды в неделю.
6. Уменьшение эффективности при длительном применении?
7. Высокая стоимость.

может быть замедлено или даже полностью остановлено. При непродолжительном и средней длительности наблюдении отмечено несколько побочных эффектов. Главная проблема - инфек-

мени у 10 больных диагностированы апластическая анемия или агранулоцитоз, 5 из них умерло. Для детей особенно неприятно, что Энбрел® должен вводиться подкожно 2 раза в

неделю. Однако, согласно некоторым сообщениям, эффективность препарата может снижаться через некоторое время. Последнее, но немаловажное неудобство – высокая стоимость. В то время как стоимость годовой терапии метотрексатом составляет примерно несколько сотен ДМ, лечение этанерцептом в течение одного года стоит от 30000 до 40000 ДМ.

Таким образом, использование этанерцепта открывает новый интересный терапевтический подход, часто демонстрирующий впечатляющую клиническую эффективность, даже в случаях, когда другие препараты при длительном применении не показали достаточную эффективность. При системном ЮХА («болезнь Стилла»), однако, эффективность препарата, по-видимому, часто разочаровывает [21, 24]. Следует также упомянуть, что препарат оказывает влияние на патологический процесс только при длительном использовании, а при отмене терапии высок риск рецидива.

Первые исследования инфликсимаба (Ремикад®), препарата из группы моноклональных антител против ФНО-альфа, проведены у детей с полиартикулярной формой ЮХА; показаны хорошие результаты [25, 26]. В открытом исследовании, в которое включили 15 пациентов, инфликсимаб по эффективности был сопоставим с этанерцептом [27]. Инфликсимаб вводится в/в каждые 8 недель. Препарат менее дорогостоящий, чем этанерцепт.

6. Аутогенная трансплантация стволовых клеток.

может быть осуществлено из периферической крови или костного мозга. Так называемое кондиционирование («conditioning») приводит к аплазии костного мозга и таким образом инициирует наиболее опасную фазу АТСК, которая приводит к необходимости интенсивного ухода за пациентом в течение многих недель аплазии до формирования «новых» клеток костного мозга. Необходимо длительное катamnестическое наблюдение за пациентом, имея в виду возможность индукции АТСК развития злокачественных опухолей.

В Нидерландах накоплен, вероятно, самый большой опыт использования этого вида терапии у детей с ЮХА [28]. Н. Вульфретом и др. пролечено 14 детей, 12 – с системным и 2 – с полиартикулярным ЮХА. Период наблюдения составил в среднем 18 мес. (от 3 до 39 мес.). У 7 пациентов достигли безмедикаментозной ремиссии, 2 – неполной ремиссии. У 2 детей объективная оценка была невозможна вследствие короткого периода наблюдения. Трое больных умерло; у всех умерших была картина генерализованной инфекции с признаками синдрома макрофагальной активации.

Таким образом, АТСК, по-видимому, представляет собой эффективную терапию в случаях тяжелого рефрактерного течения ЮХА. Однако вследствие сопровождающей его высокой летальности этот вид лечения можно рекомендовать только в наиболее тяжелых, безнадежных случаях.

Заключение.

По сравнению с ситуацией 10-15-летней

Таблица 7.

Схема выполнения аутогенной трансплантации стволовых клеток.

1. Удаление CD34-позитивных клеток.
2. Кондиционирование:
 - а) введение мегадоз антилимфоцитарного глобулина,
 - б) 50 мг/кг/сут. циклофосфида /Эндоксан®/ в течение 4 дней и, возможно,
 - в) «слабое общее облучение тела» /4 Грей/.
3. Реинфузия удаленных стволовых клеток (= трансплантация стволовых клеток).
4. Интенсивный уход за больным в течение всего времени аплазии.
5. Длительное катamnестическое наблюдение.

В течение последних лет аутогенная трансплантация стволовых клеток (АТСК) выполнена у нескольких детей с рефрактерной формой ЮХА. Это очень агрессивная терапия со значительной степенью риска. Табл.7 кратко отражает необходимые этапы. Удаление стволовых клеток (CD-34-позитивных клеток)

давности терапевтические подходы при рефрактерном ЮХА улучшились. Новые иммуно-терапевтические методы, особенно антицитокиновая терапия, выглядят многообещающе. Однако, мы до сих пор далеки от этиологического или целительного /«curative»/ лечения. Анти-ФНО-альфа-терапия часто высокоэф-

фективна, но только при длительном использовании. Кроме того, такое лечение слишком дорогое и имеет высокую степень риска развития серьезных отношений.

От редакции: Лекция была прочитана на Всероссийской конференции с международным участием «Медико-социальные проблемы костно-мышечных заболеваний в XXI веке», Москва, 24-27 ноября 2000г.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Truchenbrodt H., Hafner R. Methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Arthr. Rheum.*, 1986, 29, 801-807.
2. Giannini E.H., Brewer E.J., Kuzmina N.N., Shaikov A., Maximov A., Vorontsov I., Fink C.W., Newman A.J., Cassidy J.T., Zemel L.S., for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Cooperative Children's Study Group. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.A. double-blind, placebo-controlled trial. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 1043-1049.
3. Singen B.H. Juvenile rheumatoid arthritis and the pediatric spondylarthropathies. In: Weisman M.H., Weinblatt M.E., Louie J.S., eds. *Treatment of the Rheumatic Diseases*. 2nd Ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 2000, 403-422.
4. Shaikov A., Maximov A., Speranskij A.I., Lovell D.J., Giannini E.H., Solov'yev S.K. Repetitive use of pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide in addition to oral methotrexate in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis – preliminary results of a long-term study. *J. Rheumat.*, 1992, 19, 612-616.
5. Job-Deslandre C., Chkirate B. Treatment of refractory juvenile systemic arthritis with cyclosporin A and methotrexate: an open study of 5 patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 744 [Abstract].
6. Cassidy J.T., Petty R.E. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 3rd Ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1995, 197.
7. Wilske K.R., Healy L.A. Challenging the therapeutic pyramid: a new look at treatment strategies for rheumatoid arthritis. *J. Rheumat.*, 1990, 17, [suppl.25], 47.
8. Fries J.F. Reevaluating the therapeutic approach to rheumatoid arthritis: the «sawtooth» strategy. *J. Rheumatol.*, 1990, 17, 1-15.
9. Walton R.C., Nussenblatt R.B., Whitcup S.M. Cyclosporin therapy for severe sight-threatening uveitis in children and adolescents. *Ophthalmol.*, 1998, 105, 2028-2034.
10. Vougiouka O., Demetriou L., Vlahou C., Liotsou A., Kyrzopoulos D. Cyclosporine A treatment in chronic recurrent uveitis in JIA. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 740.
11. Tugwell P., Pincus T., Yocum D., Stein M., Gluck O., Kraag G., McKendry R., Tesser J., Baker P., Wells G. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 137-141.
12. Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., Gilman A.G. Goodman Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 9th Ed New York McGraw-Hill, 1996, 1299-1300.
13. Modesto C., Borona M., Marsal S., Arnal-Guimera C. FK-506 /tacrolimus/ treatment in severe JIA. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 740-741.
14. Fox R.I., Herrmann M.L., Frangou C.G., Wahl G.M., Morris R.E., Kirschbaum B.J. How does leflunomide modulate the immune response in rheumatoid arthritis? *Bio. Drugs*, 1999, 12, 301-315.
15. Groothoff J.W., van Leeuwen E.F. High dose intravenous gammaglobulins in chronic systemic arthritis. *Br. Med. J.*, 1988, 296, 1362-1363.
16. Prieur A.M., Adloff A., Debre M., Boulate P., Griscelli C. High dose immunoglobulin therapy in severe JCA. Long-term follow-up in 16 patients. *Clin. Exp. Rheumat.*, 1990, 8, 603-608.
17. Shaikov A.V., Kuznetsova I.O., Movsisian G.R. Intravenous immunoglobulin in combined therapy for children with juvenile rheumatoid arthritis. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk*, 1999, 12, 36-39.
18. Giannini E.H., Lovell D.J., Silverman E.D., Sundel R.P., Tague B.L., Ruperto N. Intravenous immunoglobulin in the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a phase 1-2 study. Pediatric Collaborative Study Group. *J. Rheumatol.*, 1996, 23, 919-924.
19. Uziel Y., Laxer R.M., Schneider E.D. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a follow-up study. *J. Rheumatol.*, 1996, 5, 910-918.
20. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A., Cawkwell G.D., Silverman E.D., Nocton J.J., Stein L.D., Gedalia A., Ilowitz N.T., Wallace C.A., Whitmore J., Finck B.K. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, 763-769.
21. Kiren V., Lepore L., Tommasini A. Treatment with etanercept in intractable juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 742.
22. Haapasari J., Kautiainen H., Leirisalo-Repo M. Etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 743.
23. Prieur A.M., Mouy R., Debre M., Quartier P., Enbrel / etanercept/ in JIA. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 745-746.
24. Kimura Y., Li S., Imundo L. Use of etanercept in the treatment of systemic JIA in the USA: results of a survey. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 741.
25. Vinje O., Obiora, Forre O. Juvenile chronic polyarthritis treated with infliximab. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 745.
26. Gerloni V., Pontikaki I., Desiati F., Gattinara M., Fantini F. Infliximab in the treatment of persistently active refractory JIA: a short-term pilot study. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43, 256.
27. Lahdenne P., Honkanen V. Infliximab vs etanercept in the treatment of severe JCA. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43, 381.
28. Wulffraat N.M., Brinkman D., Prieur A.M. Autologous stem cell transplantation for refractory JIA. *J. Rheumatol.*, 2000, 59, (suppl.3), 13.

Summary

Up-to-date aspects of treatment of refractory form of juvenile chronic arthritis (JCA) is presented. JCA therapy by high doses of parenteral Methotrexate, tactics of combined using of disease modifying drugs, efficacy of «new» cytotoxic drugs, intravenous immunoglobulin and anticytokine therapy and autologous stem cell transplantation were presented.

Key words: therapy, refractory JCA.