

early acute gout flare: Twenty-four hour outcome results of the first randomized, placebo-controlled, dose comparison colchicine trial. *Arthr Rheum* 2010 Jan 21 [Epub ahead of print].

10. Bonnel R., Villalba M., Karwoski C. et al. Deaths associated with inappropriate intravenous colchicine administration. *J Emerg Med* 2002;22(4):385–7.

11. Merlin H.E. Azoospermia caused by colchicine. A case report. *Fertil Steril* 1972;23:180–1.

12. Yu T.F. The efficacy of colchicine prophylaxis in articular gout. A reappraisal after 20 years. *Semin Arthr Rheum* 1982;12:256–64.

13. Haimov-Kochman R., Ben-Cherit E. The effect of colchicine treatment on sperm production and function: a review. *Human Reproduction* 1998;13(2):360–2.

14. Ben-Cherit E., Levi M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 2003;62:916–9.

15. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendation for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65(10):1312–24.

16. Chia E.W., Grainger R., Harper J.L.

Colchicine suppress neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: a rationale for use of low dose colchicine. *Br J Rheum* 2008;153:1288–95.

17. Salai M., Langevitz P., Blankstein A. et al. Total hip replacement in familial Mediterranean fever. *Bull Hosp Jt Dis* 1993;53:25–8.

18. Salai M., Segal E., Cohen I. et al. The inhibitory effect of colchicine on cell proliferation and mineralization in culture. *J Bone Joint Surg (Br)* 2001;83:912–5.

19. Dudkiewicz I., Cohen I., Horowitz S. et al. Colchicine inhibits heterotopic ossification: Experimental study in Rabbits. *IMAJ* 2005;7:31–4.

20. Goldfinger S. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287:1302.

21. Hatemi G., Silmah A., Bodaghi B. et al. Eular recommendations for management Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67(12):1656–62.

22. Matsumura N., Mizushima I. Leucocyte movement and Colchicine treatment in Behcet's disease. *Lancet* 1975;2:813.

23. Mizushima I., Matsumura N., Mori M. Colchicine in Behcet's disease. *Lancet* 1977;2:1037.

24. Duhrsen U., Kirch W. Therapie des

Behcet's syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 1985;110:267–70.

25. Yurdakal S., Mat C., Tuzun Y. et al. A double-blind trial of colchicines in Behcet's syndrome. *Arthr Rheum* 2001;44(11):2686–92.

26. Mimura M., Hirota S., Sygaya N. Systemic treatment severe cases of recurrent aphthous stomatitis: an open trial. *Clinics Science* 2009;64(13):193–8.

27. Mikhtyar C., Guilevin L., Cid M. et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;3:310–17.

28. Guindo J., Rodriguez de la Serna A., Ramio I. et al. Recurrent pericarditis. Relief with colchicine. *Circulation* 1990;82:117–20.

29. Adler Y., Zandman-Goddard G., Ravid M. et al. Usefulness of colchicine in preventing recurrent pericarditis. *Am J Cardiol* 1994;73:916–7.

30. Adlery Y., Finkelstein Y., Guindo I. et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis. A decade of experience. *Circulation* 1998;97:2183–5.

31. Borkurt D., Bicak S., Sipahi S. et al. The effects of colchicine on the progression and regression of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2009;29(2):131–2.

Циклоспорин А в терапии ювенильных артритов

Е.С. Федоров, С.О. Салугина

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Изложены подходы к применению циклоспорина А (ЦсА) при ювенильном артрите (ЮА). Показано преимущество комбинированной базисной терапии с включением в схему лечения ЦсА и метотрексата в первую очередь у больных с системной формой ЮА и ЮА с поражением глаз (увеит) по сравнению с монотерапией указанными препаратами. Обращено внимание на возможность снижения пероральной дозы глюкокортикоидов при включении в схему лечения ЦсА. Показано значение ЦсА как препарата выбора для терапии такого опасного осложнения системного варианта ЮА, как синдром активации макрофагов.

Ключевые слова: циклоспорин А, ювенильный артрит, увеит, базисная терапия.

Контакты: Светлана Олеговна Салугина pafo1@yandex.ru

CYCLOSPORIN A IN THERAPY FOR JUVENILE ARTHRITIS

E.S. Fedorov, S.O. Salugina

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper describes approaches to using cyclosporin A (CsA) in juvenile arthritis (JA). It shows the benefits of combination basic therapy with CsA and methotrexate included into a treatment regimen mainly for systemic JA and JA involving the eye (uveitis) versus monotherapy with the above drugs. Attention is drawn to that the oral dose of glucocorticoids may be decreased when CsA is incorporated into the treatment regimen. CsA is shown to be of value as the drug of choice for the therapy of such a menacing complication of systemic JA as the macrophage activation syndrome.

Key words: cyclosporin A, juvenile arthritis, uveitis, basic therapy.

Contact: Svetlana Olegovna Salugina pafo1@yandex.ru

Ювенильный артрит (ЮА) — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся хроническим воспалением, обусловленным нарушениями функционирования иммунной системы. ЮА локализуется преимущественно в элементах опорно-двигательного аппарата, отличается прогрессирующим течением и нередко — деструкцией суставов, во многих случаях с нарушением их функции. ЮА — одно из наиболее тяжелых хронических заболеваний детского возраста, одна из наиболее частых причин стойкой функциональной недостаточности и в связи с этим одна из важнейших причин инвалидности. По данным, приведенным в докладе о состоянии ревматологической помощи детям в РФ (заседание Президиума РАМН от 17.01.2007 г.) на 1.01.2005 г. в России было 50 813 детей с ревматическими заболеваниями, в основном с ЮА. Ежегодно в России регистрируется 17 тыс. новых случаев ревматических заболеваний у детей. При этом в структуре инвалидности в связи с ревматическими заболеваниями 58% составляют пациенты с ЮА, а тяжелая, часто пожизненная, инвалидизация наступает у таких пациентов в течение 10 лет болезни [1]. Эти цифры показывают, каким тяжелым социальным бременем является данная группа заболеваний, и дают представление о том, как важна разработка новых, более совершенных подходов к их лечению.

ЮА — хроническое заболевание, существенно ухудшающее качество жизни пациента. В основе его лечения лежит в первую очередь медикаментозная терапия. Основное требование к препаратам, применяемым для лечения ЮА, — устранение симптомов заболевания, предотвращение рентгенологического прогрессирования (деструкции суставов), длительное сохранение удовлетворительного функционального состояния. Важнейшим критерием оценки препарата для лечения ЮА является его способность индуцировать ремиссию заболевания. Кроме того, с учетом длительности терапии и возраста больных столь же важна и безопасность препарата.

В настоящее время для лечения ЮА используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Значение этих лекарственных агентов различно. Если препараты первых двух групп оказывают преимущественно симптом-модифицирующее действие, то последние (БПВП и ГИБП) позволяют контролировать течение заболевания и поэтому составляют основу лечения [2—5]. В настоящее время в детской ревматологии наибольший интерес вызывает использование ГИБП, что, однако, не умаляет значения БПВП, тем более что ГИБП, как правило, применяются в комбинации с БПВП. «Золотым стандартом» среди базисных препаратов при ЮА является метотрексат (МТ), эффект которого доказан многочисленными рандомизированными контролируемыми исследованиями и данными метаанализа [2—5]. Однако сведения об эффективности МТ, приводимые в разных исследованиях, неоднозначны — от 33 до 100% [3]. «Проблемной» остается эффективность МТ при системном варианте ЮА. Так, по данным М. Speckmaier и соавт. [6], только 4 из 12 пациентов с системной формой заболевания ответили на терапию этим препаратом в дозе 8,5 мг/м², а в исследовании А. Reiff и соавт. [7], в котором использовались повышенные дозы МТ (15 мг/м² в неделю), препарат оказался неэффективным у 67% пациентов с системным ЮА, из-за чего был заменен на ЦсА. Р. Woo и соавт. [8], проводившие рандомизи-

рованное контролируемое исследование (РКИ) таблетированного МТ в дозе 15—20 мг/м² в неделю, не отметили влияния препарата на системные проявления болезни. У некоторых пациентов отмечается плохая переносимость МТ. Поэтому внимание исследователей привлекают другие БПВП, в частности ЦсА.

ЦсА — циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот, выделенный из грибов *Tolypocladium inflatum Gums* и *Cylindrocarpum lucidum* в 1970 г. Первоначально он рассматривался как противогрибковый антибиотик, однако в процессе исследований стало понятно, что в этом плане ЦсА не имеет перспектив, зато у него были обнаружены свойства иммунодепрессанта. В 1978 г. ЦсА с большим успехом был применен в трансплантологии для предотвращения отторжения трансплантата и профилактики реакции «трансплантат против хозяина», что явилось прорывом в данной области. В дальнейшем сфера его использования постоянно расширялась: ЦсА стали применять для лечения псориаза, гломерулонефрита с нефротическим синдромом, резистентного к ГК, тяжелого атопического дерматита. Естественно, препарат нашел свое место и в ревматологии — области, в которой аутоиммунные расстройства играют основную роль. ЦсА начали применять для лечения ревматоидного артрита (РА) у взрослых, увеита при болезни Бехчета. Во многом широкое использование ЦсА при нарушениях в иммунной системе обусловлено уникальными свойствами этого иммунодепрессанта: он оказывает селективное, не связанное с выраженными цитотоксическими эффектами иммуносупрессивное действие, влияя преимущественно на Т-лимфоциты, что выделяет его в ряду данных лекарственных средств. ЦсА специфически и обратимо действует именно на лимфоциты, влияя на ранние клеточные события в иммунокомпетентных клетках, в фазы G₀ и G₁. Препарат существенно угнетает клеточный иммунитет, который, как показано, играет ведущую роль в патогенезе как РА, так и всех вариантов ЮА. Также показано выраженное подавляющее влияние ЦсА на Т-зависимый гуморальный ответ. В значительной мере эффекты препарата обусловлены подавлением образования цитокинов. Одной из основных мишеней для ЦсА является ИЛ 2 — цитокин Th1-ответа. Подавление происходит путем связывания ЦсА с циклофилинами — факторами транскрипции генов соответствующих цитокинов. В то же время у мышей, нокаутированных по гену ИЛ 2, иммунная система практически нормально реагирует на иммунизацию Т-зависимыми антигенами, т.е. ИЛ 2 важен, но не критичен для генерации клеточного иммунного ответа и *in vivo* его функция может быть восполнена другими цитокинами. Однако действие ЦсА на систему цитокинов не ограничивается только ИЛ 2, а включает в себя также интерферон γ , фактор некроза опухоли α . Иммуносупрессивные эффекты ЦсА подтверждены на множестве моделей как с использованием трансплантаций различных органов и тканей, так и аутоиммунных заболеваний, в том числе на модели адьювантного артрита у крыс и волчанки у мышей NZB/W [9]. Данные о фармакокинетике ЦсА у человека приведены в табл. 1

Метаболизм ЦсА осуществляется в печени. Препарат выводится почти исключительно через печень и с желчью и лишь частично — через почки [9, 10]. Скорость метаболизма у детей выше, в связи с чем обоснованным является применение у них более высоких расчетных доз [10].

Как уже было указано, ЦсА занял прочное место в лечении РА у взрослых [2, 11]. Имеется ряд РКИ, в том числе и при раннем РА, которые позволили доказать эффект препарата, сопоставить его с другими БПВП [12–18]. К сожалению, РКИ ЦсА при ЮА отсутствуют, что на сегодняшний день снижает значение препарата в лечении ЮА [4, 5]. В то же время было бы неправильно механически переносить данные, полученные для РА у взрослых, на ЮА, потому что РА и ЮА нельзя считать одним заболеванием, различающимся лишь возрастом пациентов. Однако это не означает, что препарат не имеет перспектив в терапии ЮА. Накапливаются данные [19–21] о том, что ЮА представляет собой группу различных по проявлениям, течению и прогнозу болезней. Как уже упоминалось, с большими трудностями сопряжено лечение системного ЮА, крайне редко встречающегося у взрослых, при котором эффект классического БПВП — МТ — несколько ниже, чем при других вариантах ЮА. Не менее серьезная проблема — лечение ЮА с поражением глаз, нередко приводящего к серьезным дефектам зрения и даже слепоте. Трудности также вызывает терапия у детей с сопутствующей инфекционной патологией. И, наконец, все большую популярность в детской ревматологии завоевывают комбинированные схемы применения БПВП при ЮА. Во всех этих областях достойное место занимает ЦсА.

Мы хотели бы представить имеющиеся на сегодняшний день данные о лечении ЮА указанным препаратом и привести собственные наблюдения.

В одном из первых (1988) исследований [22], предпринятом для оценки эффективности и переносимости ЦсА, препарат был использован в высоких дозах (4–15 мг/кг) у 14 детей с ЮА. Авторы весьма скромно оценили результаты лечения. Препарат был отменен у 11 пациентов менее чем через 6 мес терапии. Причиной отмены у 4 больных была его неэффективность и у 7 — побочные эффекты, чаще всего — нарастание в сыворотке крови уровня креатинина и выраженная анемия. Сделан вывод, что при лечении ЮА доза ЦсА не должна превышать в 5 мг/кг.

В 1991 г. было опубликовано наблюдение успешного применения ЦсА в сочетании с ГК у 16-летней девушки с необычными проявлениями системной формы ЮА — плевритом и легочным васкулитом с иммунными депозитами в сосудах легких, — осложнившимся легочной гипертензией [23].

Крупное исследование ЦсА с тщательным наблюдением за больными было предпринято итальянскими авторами [24]. Дизайн работы предполагал открытое проспективное исследование длительностью 10 лет у пациентов с системной формой ЮА, а также ЮА с поражением глаз (передний увеит). В исследование было включено 34 ребенка с активным системным ЮА, которым назначали ЦсА («Novartis», Швейцария). Поводом для назначения ЦсА являлись неэффективность других БПВП — МТ и солей золота (более чем у половины пациентов), — стероидозависимость, персистенция системных проявлений и/или тяжелого артрита. Таким образом, ЦсА исходно получали пациенты с тяжелым течением ЮА, не отвечающие на разнообразную, нередко поликомпонентную, терапию. Начальная доза препарата была в среднем 4,2 (1,4–8,5) мг/кг, поддерживающая — 3,6 (1,2–6,7) мг/кг, средний срок катamnестического наблюдения при системном ЮА составил 4 года. Согласно полученным результатам, наиболее значимый эффект ЦсА оказывал на лихорадку, которая отмечалась в течение 1 нед — 2 мес

Фармакокинетика ЦсА у человека [9]

Фармакокинетика	Показатель
Абсорбция: абсолютная биодоступность <i>per os</i> время пика концентрации в плазме	В среднем 34% 1–6 ч
Распределение: связывание с белками плазмы кажущийся объем распределения	90% 3,5 л/кг
Метаболизм	99%
Элиминация: время полувыведения клиренс	α-фаза — около 2 ч, β-фаза — около 24 ч 0,66 л/мин

перед началом лечения у 25 пациентов. Лихорадка купирована у 13 (52%) больных, причем часто через несколько дней лечения. У 2 пациентов, у которых доза ЦсА была уменьшена из-за нарастания уровня креатинина, отмечен рецидив лихорадки, что является неплохим подтверждением эффективности препарата в отношении данного проявления болезни. У 10 детей достигнут частичный контроль лихорадки, и только у 2 терапия ЦсА была неэффективна в отношении этого ведущего системного проявления ЮА. Из 29 больных с признаками воспаления суставов (1 пациент впоследствии выбыл из исследования) у половины уменьшилось число воспаленных суставов, причем у 11 (38%) — к 3-му месяцу лечения, у 13 (46%) из 28 — к 6-му и у 12 (43%) из 28 — к 12-му месяцу. Глобальная оценка врачом эффективности терапии соответствовала плохому ответу у 16 (55%), среднему у 6 (21%) и хорошему у 7 (24%). ЦсА влиял также на лабораторные показатели: отмечено повышение уровня гемоглобина на 1 г/дл и более по сравнению с исходным к 3 мес терапии у 7 из 29 пациентов, к 6 мес у 10 из 28 и к 12 мес у 13 из 28. 50% снижение СОЭ зарегистрировано у 7 из 34 больных после 3 мес лечения и у 12 из 33 после 6 и 12 мес. Авторы указывают на стероид-сберегающий эффект ЦсА — системные ГК были отменены у 5 (26%) из 19 больных, а у 9 (47%) их доза снижена уже к 3 мес лечения.

У 9 из 10 пациентов с системным ЮА, не получавших перорально ГК при включении в исследование, системные проявления болезни контролировались ЦсА, и, таким образом, они были избавлены от негативных последствий стероидной терапии. К моменту завершения исследования 2 из 34 больных системным ЮА продолжали получать препарат, у 32 он был отменен: у 8 (23%) благодаря достижению ремиссии, у 7 (20%) из-за обострения, у 8 (23%) из-за исходной неэффективности и у 9 (26%) из-за развития побочных эффектов.

Крупнейшее в мире исследование ЦсА при ЮА было выполнено под эгидой Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) и Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) [25]. По дизайну это открытое международное (участвовали представители 21 страны) многоцентровое исследование применения ЦсА в реальной клинической практике в рамках IV фазы клинических испытаний — постмаркетинговых исследований. В него были включены 329 пациентов с системным и полиартикулярным вариантами ЮА. Сроки назначения ЦсА после начала бо-

лезни в среднем составили 5,8 года. Препарат использовали в средней дозе 3,4 мг/кг/сут, причем у 61% больных — в составе поликомпонентной базисной терапии в сочетании с МТ и у 65% — в сочетании с пероральным приемом ГК. Среди пациентов, продолжавших получать ЦсА к моменту завершения исследования, только у 9% была ремиссия, у 61% констатирована средняя и высокая степень активности заболевания. Причиной прекращения лечения были неэффективность в 61% случаев, побочные эффекты в 17%, и только у 10% больных препарат был отменен после достижения стойкой ремиссии. Авторы делают вывод, что ЦсА уступает по эффективности МТ и этанерцепту при сходной частоте побочных эффектов.

Большой опыт применения ЦсА накоплен в отечественной детской ревматологии, где препарат применяется с февраля 1994 г., что отражено в публикациях группы авторов под руководством Е.И. Алексеевой и И.Е. Шахбазян [10, 26]. Было проведено открытое проспективное исследование, посвященное применению ЦсА в качестве монотерапии у пациентов с системным ЮА ($n=27$), с длительностью заболевания в среднем $6,0\pm0,6$ года. Группу сравнения составили 25 пациентов, у которых в качестве БПВП применялся МТ. В соответствии с отечественной классификацией ЮРА авторы выделяли в группе системного ЮА пациентов с вариантом Стилла и аллергосептическим вариантом. 60% детей основной группы получали ГК. Через 12 мес лечения в группах ЦсА/МТ — у 14/12 детей отмечено уменьшение числа припухших суставов с $21,1\pm1,8$ исходно до $5,6\pm0,4$ в группе ЦсА и с $17,5\pm3,5$ до $10,5\pm3,7$ в группе МТ. Число системных проявлений на 1 больного в группе ЦсА снизилось с $3,76\pm1,7$ до $0,9\pm0,3$. Динамика лабораторных показателей активности воспаления в группах ЦсА/МТ была следующей: СОЭ снизилась с $47,9\pm4,0$ до $41,1$ мм/ч в группе ЦсА и с $53,5\pm5,7$ до 30 ± 15 мм/ч в группе МТ; уровень гемоглобина вырос с $97,2\pm1,7$ до $105\pm30,9$ и с $97,4\pm2,3$ до $106,7\pm4,3$ г/л соответственно. Авторы отметили неодинаковое влияние ЦсА на пациентов с аллергосептическим вариантом и вариантом Стилла. Если при первом варианте у большинства больных (92%) ЦсА снижал как клиническую, так и лабораторную активность воспалительного процесса, то при втором у 85% уменьшалась выраженность клинических проявлений, в то время как повышенные лабораторные маркеры воспаления сохранялись. Авторы отметили отчетливое положительное влияние ЦсА на функциональный статус и качество жизни пациентов, леченных как ЦсА, так и МТ, однако только у получавших ЦсА эта динамика была статистически достоверна. В процессе исследования авторам удалось отметить очень интересный факт: в дозе 4,5–5,0 мг/кг/сут (т.е. практически в максимальной терапевтической дозе) ЦсА купировал острый коксит, предотвращал либо приостанавливал развитие асептического некроза головки бедренных костей и способствовал восстановлению их структуры. К сожалению, подобный эффект не отмечен другими исследователями. Как и исследователи из Италии [24], Е.И. Алексеева указывает на стероид-сберегающее свойство препарата: лечение ЦсА позволило отменить принимаемые внутрь ГК у 54% детей и снизить их дозу у 46%, при этом до начала лечения ЦсА длительность приема ГК составляла от 3 до 10 лет. Согласно представленным данным, ЦсА значительно лучше влиял на системные проявления ЮА, чем на суставной процесс. Так, к концу года лече-

ния препаратом число системных проявлений в среднем по группе было $0,9\pm0,3$, в то время как число болезненных суставов — $8,1\pm1,5$. Настораживает персистирующее повышение лабораторных показателей активности воспаления. Кроме того, в группе сравнения пациенты с системным вариантом ЮА получали МТ в средней дозе $7,3$ мг/м² в неделю, что ниже рекомендованной терапевтической дозы (10 мг/м² поверхности тела), а ЦсА — в субмаксимальных дозах, что также затрудняет адекватное сопоставление эффекта препаратов. К сожалению, это очень интересное и первое в нашей стране исследование с тщательно прослеженными больными являлось открытым и нерандомизированным, что снижает степень его доказательности.

В ретроспективном исследовании, проведенном в детской клинике НИИ ревматологии РАМН у 25 пациентов, среди которых 48% имели системную и 52% — суставную форму заболевания, эффект препарата был ниже именно при системном ЮА. Положительный эффект отмечен только у 2 таких пациентов, тогда как у 9 лечение не дало результата. В целом стихание процесса наблюдалось только у 17,4% больных, стабилизация — у 39,1%, в то время как рецидивирование — у 47,8%. Также отмечалось слабое влияние ЦсА на динамику лабораторных маркеров активности воспаления. Хороший и удовлетворительный эффект зарегистрирован только у 35% детей, при этом у 9% имелось ухудшение лабораторных показателей. Была также показана дозозависимость эффекта: при дозе ≤ 3 мг/кг препарат был неэффективен у 7 больных, при дозе >3 мг/кг — у 4 [27].

Существует клиническая ситуация, при которой значение ЦсА трудно переоценить. Это — синдром активации макрофагов (Macrophage activation syndrome — MAS) — очень редкое, самое тяжелое, сопровождающееся высокой летальностью осложнение в первую очередь системного варианта ЮА [28–35]. MAS обусловлен гиперактивацией хорошо дифференцированных не-неопластических макрофагов, а также активацией и пролиферацией Т-клеток. Активированные макрофаги, развивающие гемофагоцитарную активность, инфильтрируют различные органы, что приводит к развитию массивного, часто фатального воспалительного ответа макроорганизма. Считается, что MAS является следствием длительной продукции цитокинов активированными Т-лимфоцитами и макрофагами. Процесс возникает драматически: нередко после перенесенной инфекции (часто вирусной) у пациента с системным ЮА возникают постоянная лихорадка, лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, геморрагические высыпания, кровотечение из слизистых оболочек, дисфункция ЦНС вплоть до развития комы. Лабораторные показатели MAS: падение СОЭ, цитопения, повышение уровня печеночных ферментов — АЛТ, АСТ, ЛДГ, гипертриглицеридемия, гипоальбуминемия, гипонатриемия. Снижается уровень фибриногена, повышается содержание продуктов деградации фибриногена в крови. Важнейшим лабораторным маркером MAS является значительное повышение уровня ферритина. Патогномоничная морфологическая картина костного мозга представлена множеством хорошо дифференцированных макрофагов, фагоцитирующих гемопоэтические элементы [30, 31]. ЦсА наряду с пульс-терапией метилпреднизолоном и внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) является препаратом выбора для лечения этого тяжелейшего состояния, что было показано во множестве работ, при этом эффект на фоне ле-

чения наступает достаточно быстро — в течение 48 ч. Эффективность ЦсА при MAS указывает на ведущее значение Т-клеточной активации в его генезе. По данным литературы, в 1996 г. ЦсА был с успехом применен у 5 детей с MAS, причем у 3 — в комбинации с пульс-терапией метилпреднизолоном, а у 2 — изолированно. У всех 5 детей отмечено быстрое улучшение состояния с нормализацией температуры в течение 24–48 ч после начала лечения [36]. В серии из 24 наблюдений MAS ЦсА был эффективен у всех 12 пациентов, которым его назначали. В данной серии 2 летальных исхода отмечены у пациентов, не получавших ЦсА [37]. В исследовании китайских авторов [38] ЦсА был применен у 16 из 24 детей с MAS. Как показали результаты исследования, у пациентов, получавших комбинацию пульс-терапии метипредом с ЦсА и только пульс-терапию, летальный исход имел место только у 1 больного в 1-й группе и у 3 из 5 во 2-й. С успехом применялся ЦсА для лечения MAS в мультицентровом исследовании испанских авторов — одной из самых больших серий наблюдений в мире [33].

Другой перспективной областью использования ЦсА в детской ревматологии является лечение увеита как осложнения ЮА. Данное осложнение нередко плохо поддается терапии, имеет серьезный прогноз, может приводить к слепоте. В терапии увеитов применяются топические ГК и НПВП, мидриатики. Однако местное лечение увеитов в ряде случаев бывает неэффективным, и патологический процесс в глазах рецидивирует и прогрессирует. Поэтому становится понятным настойчивый поиск агентов с системным действием для лечения этого серьезного, нарушающего качество жизни состояния. Уже в 1991 г. выполнено двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, в котором сравнивали эффективность лечения эндогенного увеита (в том числе и развившегося при ревматических заболеваниях) ЦсА и преднизолоном, принимаемым внутрь. Используя в качестве критериев остроту зрения и степень помутнения стекловидного тела, авторы отметили равную эффективность (46%) двух схем лечения. Также не выявлено статистически достоверной разницы в доле пациентов, у которых исчез макулярный отек (7 из 15 лечившихся ЦсА и 10 из 16 получавших преднизолон). Таким образом, было показано, что ЦсА является равноценной альтернативой пероральной терапии ГК при лечении увеитов. Комбинация этих двух препаратов улучшала результаты лечения [39].

В 1996 г. появилось сообщение [40] об успешном лечении ЦсА увеита у ребенка с ЮА, ранее получавшего ГК перорально и другие БПВП. Назначение препарата привело к полному купированию явлений увеита. В исследовании [41], включавшем 26 детей с увеитом на фоне ЮА, лечение ЦсА в дозе 5 мг/кг/сут было успешным у 3 из 6 детей с наиболее тяжелым процессом. В другом исследовании [24] 7 детей с увеитом, ассоциированным с ЮА, получали ЦсА в средней дозе 4,4 (2,7–6,7) мг/кг. Улучшение счета Тиндалля регистрировалось в 66% пораженных глаз, или у 57% пациентов, статистически достоверное улучшение остроты зрения — у 58% детей, леченных ЦсА. Авторы вновь отмечают стероид-сберегающий эффект препарата: применение ЦсА позволило уменьшить дозу топических стероидов.

В то же время в последние годы появились работы, в которых значение ЦсА в лечении увеита оценивается существенно ниже, при этом указывается на преимущества МТ

[42, 43]. Так, в исследовании [42] из 35 пациентов с ЮА с поражением глаз, получавших МТ, у 21 удалось купировать воспалительный процесс в глазах, у 7 эффекта не было, в связи с чем 4 из них в качестве дополнительной терапии был назначен ЦсА. В мультицентровом ретроспективном исследовании [43], включавшем 82 больных ЮА и увеитом, у которых ранее были неэффективны топические и системные ГК и МТ, ЦсА в качестве монотерапии был эффективен только в 24% случаев, в то время как комбинация ЦсА и МТ — в 48,6%. Авторы также указывают на стероид-сберегающий эффект ЦсА — уменьшить дозу топических стероидов на 50% удалось у 19 (23%) пациентов.

Таким образом, можно отметить, что эффект ЦсА в качестве монотерапии часто неудовлетворителен. Однако в настоящее время все больший интерес вызывает комбинированная базисная терапия, в которой находится место ЦсА. Наиболее часто ЦсА комбинируют с МТ в связи с воздействием этих препаратов на разные звенья иммунопатогенеза ЮА, развитием синергического эффекта и более эффективным подавлением активности воспаления. Более того, существуют данные о блокирующем влиянии ЦсА на трансформацию МТ в неактивный метаболит (7-ОН-МТ) [26]. В исследовании [44] 17 больным с рефрактерным полиартикулярным ЮА, у которых была неэффективной терапия МТ в дозе 15–25 мг/м² в неделю в течение 6 мес, назначали дополнительно ЦсА в дозе 4 мг/кг/сут. Сроки комбинированной терапии составляли от 6 до 30 мес (в среднем 10 мес). Согласно критериям ACR_{pedi}, применяемым для оценки эффекта лечения, к концу наблюдения 30% улучшение было отмечено у 8 (47%) пациентов, при этом у 5 (29%) из них достигнуто 70% улучшение, а у 2 (12%) — полная ремиссия. В работе Е.И. Алексеевой и соавт. [26] комбинированную терапию МТ в средней дозе 8,1±1,07 мг/м² в неделю и ЦсА в средней дозе 4,3±0,58 мг/кг назначали 47 пациентам с рефрактерным течением системного варианта ЮА. Уже через 6 мес комбинированной терапии у всех больных отмечалась положительная динамика суставного процесса: достоверно уменьшились число болезненных и припухших суставов, индекс Ричи и среднее число системных проявлений на 1 пациента. Через 12 мес на комбинированной терапии находились 22 (47%) пациента, число припухших суставов по группе в среднем на 1 пациента снизилось с 7,8±1,0 до 2,5±0,6, число болезненных суставов — с 7,4±1,0 до 2,2±0,3, число суставов с ограничением функции — с 10,8±1,2 до 5,2±0,6, число системных проявлений на 1 больного — с 3,2±0,4 до 1,1±0,2, СОЭ — с 46,4±4,4 до 28,6±3,0 мм/ч. В течение 24 мес комбинированную терапию получили 14 (30% от изначально включенных в исследование) пациентов. Существенной разницы в результатах лечения в отношении суставного статуса через 12 и 24 мес лечения не отмечено, число системных проявлений было в среднем на 1 пациента <1,0, СОЭ в среднем по группе — 22,1±5,0 мм/ч. Глобальная оценка эффективности комбинированной терапии через 12 мес лечения показала, что 50% больных имели клинико-лабораторную ремиссию, у 15% активность была минимальной, II и III степень активности регистрировались у 20 и 15% соответственно, что свидетельствовало об отсутствии эффекта. У наиболее тяжелых пациентов с системным ЮА эти же авторы использовали комбинированную терапию ЦсА в дозе 3,5–4,0 мг/кг в сочетании с пульс-терапией МТ в дозе 50 мг/м² в неделю внутривенно (n=80). Группу сравне-

ния составили 40 пациентов с системным ЮА, получавших ЦсА в дозе 4,0 мг/кг/сут и МТ внутримышечно в стандартных дозах (не более 15 мг/м² внутривенно в неделю). Было показано значительное преимущество ЦсА в комбинации с пульс-терапией МТ по сравнению с использованием МТ в стандартных дозах. Уже через 3 мес лечения в основной группе у 65% пациентов зафиксирована клинко-лабораторная ремиссия, у 20% — I степень активности и лишь у 15% — II степень, тогда как в контрольной группе через 3 мес ремиссии удалось достичь только у 5% больных, а сохранение выраженной активности (II и III степени) наблюдалось у 60 и 15% соответственно [26].

В некоторых работах [43] показано преимущество комбинированной терапии ЦсА и МТ и в отношении увеита, ассоциированного с ЮА.

В качестве иллюстрации эффективности комбинированной базисной терапии у больной с тяжелым полиартикулярным ЮА, исходно резистентным к лечению, приводим наше наблюдение.

Больная К., 14 лет, диагноз: ювенильный ревматоидный артрит, полиартрит, без поражения глаз, серонегативный по ревматоидному фактору. Заболела в 4 года. В дебюте — артрит левого коленного сустава. В течение первых 3 мес заболевания развилось субтотальное полиартикулярное поражение суставов с утренней скованностью продолжительностью более 4 ч и тяжелыми функциональными нарушениями. Отмечалось повышение уровня лабораторных маркеров воспаления (СОЭ 38 мм/ч). Лечение по месту жительства (курсы НПВП) было неэффективным. Через 1 год после начала заболевания функциональные нарушения достигли крайне высокой степени: из-за боли в суставах и нарушения их функции ребенок не мог самостоятельно ходить и обслуживать себя. Диагноз установлен только через 1,5 года после начала болезни (март 2000 г.). Начато систематическое лечение, включавшее постоянный прием НПВП, внутрисуставные инъекции ГК и делагил 150 мг/сут с нестойким эффектом. В детском отделении НИИ ревматологии РАМН наблюдается с мая 2000 г. В июне 2000 г. (2-й год заболевания) при первом поступлении в детское отделение отмечалось практически тотальное поражение суставов, ребенок был полностью инвалидизирован. Назначены НПВП, низкие дозы ГК (метипред 6 мг/сут) и МТ в дозе 10 мг/м² в неделю подкожно, а также внутрисуставные инъекции ГК. На фоне лечения через 6 мес отмечена достоверная положительная динамика, соответствующая улучшению ACR_{predi} 50. Однако в последующем (январь—март 2001 г.) прием МТ пришлось прервать из-за выраженной тошноты, затем он был возобновлен без каких-либо побочных реакций. Повторная самостоятельная отмена МТ из-за повторившихся диспепсических явлений привела к очередному тяжелому обострению полиартрита в мае 2001 г. Дальнейшие попытки применения МТ не оказали должного воздействия, заболевание продолжало рецидивировать, требовались внутрисуставные инъекции ГК не реже 1 раза в 3 мес. В январе 2004 г. после перенесенной в тяжелой форме ветряной оспы, сопровождавшейся явлениями энцефалита, развился выраженный рецидив заболевания. При очередной госпитализации в НИИ ревматологии РАМН доза преднизолона была увеличена до 12,5 мг/сут, к терапии МТ добавлен ЦсА (Сандиммун-неорал) в дозе 100 мг/сут (3,5 мг/кг). Отмечено стихание активности заболевания, удалось начать снижение дозы системных ГК. При оценке состояния пациентки через 4,5 года после на-

чала комбинированной терапии (ноябрь 2008 г.) существенных обострений с момента назначения БПВП не отмечено, состояние ближе к удовлетворительному, число активных суставов — 2, число суставов с ограничением функции — 1, СОЭ 15 мм/ч, рентгенологическая стадия II, функциональный класс 2, доза метипреда, принимаемого внутрь, — 4 мг. Пациентка продолжает получать комбинированную базисную противовоспалительную терапию, включающую МТ 10 мг в неделю внутрь и ЦсА 100 мг/сут. Переносимость терапии удовлетворительная. Поражения глаз не отмечалось на всем протяжении заболевания.

Данное наблюдение иллюстрирует эффект комбинированной базисной терапии МТ и ЦсА у пациентки с изначально тяжелым полиартикулярным вариантом ЮА, имевшей множество маркеров неблагоприятного течения заболевания (ранний возраст начала, быстрое формирование полиартикулярного поражения и функциональной недостаточности, высокие лабораторные показатели активности воспаления, позднее установление диагноза и начало адекватного лечения). Применение комбинированной терапии позволило не только существенно снизить активность заболевания, но и предотвратить выраженную деструкцию суставов, улучшить функциональный статус, избежать формирования тяжелой инвалидности и минимизировать дозу ГК.

Важным критерием оценки препарата является безопасность его применения. Побочные эффекты, по данным разных авторов [22, 23, 26, 27], наблюдаются у 11—80% пациентов и зависят от дозы. Значительное нарастание частоты побочных эффектов отмечается, если доза ЦсА >5 мг/кг/сут [22, 26]. Среди побочных эффектов наиболее часто отмечаются нарушение функции почек, проявляющееся повышением уровня креатинина в крови, артериальная гипертензия, гипертрихоз, гиперплазия слизистой оболочки десен. Существенно реже встречаются интеркуррентные инфекции, гипертрансаминаземия, гастроинтестинальные нарушения, острая боль в животе, тромбоцитопения, анемия, гинекомастия. В качестве редких побочных эффектов можно отметить индукцию селективного IgA-дефицита [45]. Комбинированная терапия ЦсА и МТ, даже при использовании МТ в мегадозах, не приводит к существенному увеличению частоты и утяжелению побочных реакций и в целом по профилю безопасности сопоставима с монотерапией этими препаратами [26, 43, 44]. В процессе лечения ЦсА необходим контроль за уровнем АД, креатинина в крови, АЛТ, АСТ, показателями общего анализа крови. В случае повышения уровня креатинина на 30% от исходного (а не от верхней границы нормы) доза ЦсА должна быть снижена на 0,5—1,0 мг/кг/сут в течение 1 мес, а при сохранении указанного повышения препарат должен быть полностью отменен [2, 46].

В заключение хотелось бы суммировать наши взгляды на применение ЦсА при ЮА у детей:

1. Поскольку отсутствуют двойные слепые испытания, в которых была бы доказана эффективность применения ЦсА, препарат не рекомендуется применять в качестве первого БПВП в виде монотерапии при лечении ЮА. Базисным препаратом первого выбора при ЮА является МТ. Исключения составляют случаи, когда применение МТ небезопасно, — например, наличие сопутствующего хронического гепатита С или В.

Сандиммун® Неорал® – рациональный выбор для базисной терапии ревматоидного артрита



Раннее начало
лечения



Активное
динамическое
наблюдение



Комбинированная
терапия



Сандиммун®
Неорал®

ССАНДИММУН НЕОРАЛ® (SANDIMMUN® NEORAL®)
САНДИММУН® (SANDIMMUN®)

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Циклоспорин. Сандиммун Неорал®, Капсулы мягкие 10 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл, Сандиммун®, Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл (содержит полиоксизилированное касторовое масло). **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга; профилактика отторжения аллотрансплантатов органов: почек, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких и поджелудочной железы; профилактика и лечения болезни «трансплантата против хозяина» (БТХ); для Сандиммуна Неорала — лечение отторжения трансплантата у больных, ранее получавших другие иммунодепрессанты. Для Сандиммуна Неорала — лечение эндогенных увеитов, нефритического синдрома; тяжелой формы активного ревматоидного артрита; тяжелой формы псориаза; тяжелой формы атопического дерматита. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от показаний и пути введения. См. инструкцию по применению препарата. **ПЕРЕХОД ОТ САНДИММУНА К САНДИММУНУ НЕОРАЛУ.** Рекомендуемое соотношение доз составляет 1:1. См. инструкцию по применению препарата для соблюдения специальных мер по обеспечению безопасности применения в трансплантологии и при аутоиммунных заболеваниях. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к циклоспоруину или любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксизилированному касторовому маслу (например, Кремофор® ЕП). **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Сандиммун Неорал должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии, и только после ознакомления с полной информацией о препарате. У больных, перенесших трансплантацию, следует тщательно мониторировать функцию почек и печени, артериальное давление, концентрацию липидов в крови, концентрацию циклоспорина в крови. Следует избегать избыточной иммуносупрессии, поскольку это может привести к развитию лимфопролиферативных заболеваний, других злокачественных заболеваний, а также повысить риск развития инфекционных заболеваний. Реактивация полиомавирусной инфекции из латентного состояния может приводить к развитию полиомавирусной нефропатии (особенно ассоциированной с ВК-вирусом) или мультифокальной лейкоэнцефалопатии, обусловленной JC вирусом. Пациентам следует воздержаться от терапии ультрафиолетом и избегать повышенной инсоляции. Не следует использовать калийсодержащие препараты или калийсберегающие диуретики; следует избегать потребления с пищей большого количества калия. Рекомендуется мониторирование концентрации калия и магния в сыворотке. Следует соблюдать осторожность при лечении больных с гиперрикемией, в случаях вакцинации (следует избегать применения живых аттенуированных вакцин), при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий; при одновременном назначении с лекардитином. Опыт применения у детей ограничен. Для Сандиммуна Неорала при показаниях, не связанных с трансплантацией: соблюдать осторожность при нарушениях функции почек (для нефритического синдрома см. полную информацию о препарате), при неконтролируемой гипертензии, неконтролируемых инфекциях, при злокачественных заболеваниях в настоящее время или в анамнезе, пациентов пожилого возраста. Не следует

применять при беременности за исключением случаев крайней необходимости. При лечении Сандиммун® и Сандиммун® Неоралом следует отказаться от грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Аминогликозиды, амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, метформин, триметоприм (+сульфаметоксазол), НПВП, блокаторы гистаминовых H2-рецепторов, такролимус, нифедипин, перкардипин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колицин, дигоксин, этопозид, зверолимус, сиролimus, репалгинд, производные фибровой кислоты, кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, эритромицин, азитромицин, кларитромицин, пероральные контрацептивы, дилтиазем, нифедипин, верапамил, метопролол, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амидарон, холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз; иматиниб, нефазонд, барбитураты, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфадимидин в/в, октреотид, пробукол, орлистат, зверобой продырявленный, тиклопидин, сульфиниразон, тербинафин, бозентан, калийсберегающие препараты или препараты калия, метотрексат. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: нарушения функции почек, повышение артериального давления, тремор, головная боль, гиперлипидемия. Часто: нарушение функции печени, гипертрихоз, гипертрофия десен, парестезии, чувство усталости, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, гиперкалиемия, гиперурикемия, гипонатриемия, мышечные судороги, миалгии. Иногда: признаки энцефалопатии, такие как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, агитация, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атакия, увеличение массы тела, отеки, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Редко: панкреатит, нарушение менструального цикла, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, моторная полинейропатия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия. Очень редко: отек зрительного нерва, включая диск зрительного нерва, с возможным нарушением зрения, вторичным по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии. При внутривенном введении Сандиммуна в отдельных случаях отмечались анафилактические реакции. **ФОРМЫ ВЫПУСКА.** Сандиммун. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл в ампулах по 1 мл по 10 шт. в упаковке. Сандиммун Неорал. Капсулы 10 мг по 60 шт. в упаковке. Капсулы 25 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 50 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 100 мг по 50 шт. в упаковке. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 50 мл во флаконе по 1 шт. в упаковке. **ПРИМЕЧАНИЕ.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

САНДИММУН®

Новartis Фарма АГ, Швейцария

САНДИММУН® НЕОРАЛ®

Раствор для приема внутрь

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма С.А.С., Франция

Капсулы

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия

Упаковано Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия или ЗАО «Скопинский фармацевтический завод», Россия



ООО «Новartis Фарма»

115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.

Тел. (495) 967-1270, факс (495) 967-1268.

<http://www.novartis.ru>



О Б З О Р Ы

2. ЦсА целесообразно использовать в качестве второго БПВП при недостаточной эффективности лечения у пациентов с системным и полиартикулярным вариантами ЮА, а также при ЮА с поражением глаз, когда терапия, включающая местное лечение увеита и МТ в субмаксимальных терапевтических дозах (15—20 мг/м² в неделю парентерально) не дала результата в течение 6 мес — 1 года.

3. ЦсА является основным препаратом в комплексной терапии остро развившегося синдрома активации макрофагов у пациентов с ЮА.

4. Дозы ЦсА, применяемые для лечения ЮА, составля-

ют 3,5—5,0 мг/кг/сут. Превышение дозы 5 мг/кг/сут может привести к развитию тяжелых побочных эффектов. Прием препарата осуществляется в 2 приема (с интервалом 12 ч) в равных дозах. В случае, когда расчетная доза препарата не делится пополам, большую дозу принимают вечером. Для мониторингирования возможных побочных эффектов обязателен контроль анализов крови и мочи. Установленные до начала лечения базовые уровни креатинина и печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) оцениваются при последующем наблюдении 1 раз в 2 нед в течение первых 3 мес лечения, далее — ежемесячно. Обязателен также ежедневный контроль АД.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Баранов А.А., Насонов Е.Л., Алексеева Е.И. и др. Состояние специализированной медицинской помощи детям и взрослым в Российской Федерации. Проект Федеральной целевой программы «Ревматические болезни 2008—2012». *Вопр совр педиатр* 2007;1:4—6.
2. Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;224—7, 686—711.
3. Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. М.: Филоматис, 2005;129—53.
4. Hashkes P.J., Laxer R.L. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005;294:1671—84.
5. Haines K.A. Juvenile Idiopathic Arthritis. Therapies in the 21st Century. *Bulletin for the NYU Hospital for Joint Diseases* 2007;65:205—11.
6. Speckmaier M., Findeisen J., Woo P. Low-dose methotrexate in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:647—50.
7. Reiff A., Shaham B., Wood B.P. et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:113—8.
8. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.-M. et al. Randomized, placebo controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarthritic or systemic arthritis. *Arthr Rheum* 2000;43:1849—57.
9. Борель Дж.Ф. Циклоспорин. Руководство по иммунофармакологии. Под ред. Дж.К. Формена. М.: Медицина, 1998;269—79.
10. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. М.: Novartis pharma services Inc., 2002.
11. Лучихина Е.Л. Циклоспорин А при ревматоидном артрите: современные данные. *Совр ревматол* 2009;3:39—44.
12. Landewe R.B., Goei The H.S., van Rijthooven A.E. et al. A randomized, double blind, 24-week controlled study of low-dose cyclosporine versus chloroquine for early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1994;37:637—43.
13. Van der Borne B.E., Landewe R.B., Goei The H.S. Combination therapy in recent onset rheumatoid arthritis: a randomized, double blind trial of the addition of low-dose cyclosporine to patients treated with low-dose chloroquine. *Rheumatol* 1998;25:1993—8.
14. Miranda J.M., Alvarez-Nemegyei J., Saavedra M. et al. A randomized, double blind, multisenter, controlled clinical trial of cyclosporine plus chloroquine vs. cyclosporine plus placebo in early-onset rheumatoid arthritis. *Arch Med Res* 2004;35:36—42.
15. Gerards A., Landewe R.B., Prins A.P. et al. Cyclosporine A monotherapy versus cyclosporine A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2003;62:291—6.
16. Ferracioli G., Gremese E., Tomiento P. et al. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination patients (methotrexate, cyclosporine A, sulphasalazine) or monotherapy for three years. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:892—8.
17. Hetland M.L., Stengaard-Pedersen K., Junker P. et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine A, and intraarticular bethamethasone compared with methotrexate and intraarticular bethamethasone in active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multisenter, randomized, double blind, parallel-group placebo controlled study. *Arthr Rheum* 2006;54:1401—9.
18. Hetland M.L., Stengaard-Pedersen K., Junker P. et al. Aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injection and conventional disease-modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: second-year clinical and radiographic results from CIMESTRA study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:815—22.
19. Pascual V., Allantaz F., Arce E. et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201:1479—86.
20. De Benedetti F., Ravelli A., Martini A. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:428—33.
21. Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н., Салугина С.О. Роль цитокиновой сети в регуляции воспаления при различных вариантах ювенильного артрита. *Науч-практич ревматол* 2009;3:74—89.
22. Ostensen M., Hoyeraal H.M., Kass E. Tolerance of cyclosporine A in children with refractory juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:1536—8.
23. Padeh S., Laxer R.M., Silver M.M. et al. Primary pulmonary hypertension in a patient with systemic-onset juvenile arthritis. *Arthr Rheum* 1991;34:1575—9.
24. Gerloni V., Cimaz R., Gattinara M. et al. Efficacy and safety profile of cyclosporine A in the treatment of onset juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of 10-year prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:907—13.
25. Ruperto N., Ravelli A., Castell E. et al. Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:599—605.
26. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Валиева Т.М. и др. Опыт пятнадцатилетнего применения циклоспорина А в детской ревматологии. *Вопр совр педиатр* 2008;6:104—17.
27. Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Ретроспективный анализ эффективности и непереносимости циклоспорина А (сандимун неорал) у больных с ювенильным идиопатическим артритом. *Науч-практич ревматол* 2004;4:89—91.
28. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Ювенильный ревматоидный артрит. Практическое руководство по детским болезням. Под ред. В.Ф. Коколиной и А.Г. Румянцев. Т. III. Кардиология и ревматология детского возраста. М.: Медпрактика-М, 2004:499—600.
29. Sawhney S., Woo P., Murray J. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001; 85:421—6.
30. Kounami S., Yoshiyama M., Nakayama K. et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic-onset juvenile chronic

- arthritis. Acta Haematol 2005;113:124—9.
31. Li C.F., He X.H., Kuang W.Y. et al. Macrophage activation syndrome in Chinese children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2006;44:806—11.
32. Li C.F., He X.H., Kuang W.Y. et al. Macrophage activation syndrome in Chinese children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2006;44:806—11.
33. Penades I.C., Pascual P.M., Caballero C.M. et al. Macrophage activation syndrome and juvenile idiopathic arthritis. A multicenter study. An Pediatr (Barc) 2008;68:110—6.
34. Tristano A.G. Macrophage activation syndrome: a frequent but under-diagnosed complication associated with rheumatic diseases. Med Sci Monit 2008;14:RA27—36.
35. Nakakura H., Ashida A., Matsumura H. et al. A case report of successful treatment with plasma exchange for hemophagocytic syndrome associated with severe systemic juvenile idiopathic arthritis in an infant girl. Ther Apher Dial 2009;13:71—6.
36. Mouy R., Stephan J.L., Pillet P. et al. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. J Pediatr 1996;129:750—4.
37. Stephan J.L., Kone-Paut I., Galambrun C. et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. Rheumatology (Oxford) 2001;40:1285—92.
38. Zhang Z., Yang P.Z., Zhou H.Y. The clinical feature, diagnosis and treatment of uveitis associated with juvenile chronic arthritis. Zhonghua Yan Ke Za Zhi 2005 Apr;41(4):346—9.
39. Nussenblatt R.B., Palestine A.G., Chan C.C. et al. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. Am J Ophthalmol 1991 Aug 15;112(2):138—46.
40. Schlote T., Dannecker G., Thiel H.J. et al. Cyclosporin A in therapy of chronic uveitis in childhood. Ophthalmologie 1996;93:745—8.
41. Zhang Z., Yang P.Z., Zhou H.Y. et al. The clinical feature, diagnosis and treatment of uveitis associated with juvenile chronic arthritis. Zhonghua Yan Ke Za Zhi 2005;41:346—9.
42. Heiligenhaus A., Mingels A., Heinz C. et al. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication. Eur J Ophthalmol 2007;17:743—8.
43. Tappeiner C., Roesel M., Heinz C. Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Eye (Lond) 2009;23:1192—8.
44. Ravelli A., Moretti C., Temporini F. et al. Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2002;20:569—72.
45. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. М.: ВЕДИ, 2007.
46. Murphy E.A., Morris A.J., Walker E. Cyclosporine A induced colitis and acquired selective IgA deficiency in a patient with juvenile chronic arthritis. J Rheumatol 1993;20:1397—8.

Современный взгляд на проблему быстро прогрессирующего ревматоидного артрита

Д.Е. Каратеев

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Показано, что для достижения клинической ремиссии и предотвращения дальнейшей деструкции суставов и функциональных нарушений у больных ревматоидным артритом (РА) чрезвычайно важно как можно раньше идентифицировать признаки, позволяющие выявить пациентов с быстро прогрессирующим РА (либо пациентов, которые имеют неблагоприятный прогноз в плане быстрого нарастания деструкции в суставах). Именно у них раннее выявление маркеров быстрого прогрессирования может дать основание для немедленного назначения агрессивной (с применением генно-инженерных биологических препаратов) терапии, что повышает шансы изменить течение заболевания.

Ключевые слова: быстро прогрессирующий ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев dekar@inbox.ru

A CURRENT VIEW ON THE PROBLEM OF RAPIDLY PROGRESSIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

D.E. Karateyev

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

It is shown that to achieve clinical remission and to prevent further joint destruction and functional impairments in patients with rheumatoid arthritis (RA), it is important to identify as soon as possible the signs permitting one to detect patients with rapidly progressive RA (or those who have a poor prognosis as a rapid progression of joint destruction). These are precisely the patients in whom the early detection of markers for rapid progression may give grounds to immediately prescribe aggressive therapy using genetic engineering biologicals, which boosts chances of modifying the course of the disease.

Key words: rapidly progressive rheumatoid arthritis, genetic engineering biologicals.

Contact: Dmitry Evgenyevich Karateyev dekar@inbox.ru