

Т.М. Бзарова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, С.И. Валиева¹, Н.А. Цурикова¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹, Т.В. Слепцова¹, Е.В. Митенко¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Эффективность этанерцепта у ребенка с тяжелым полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, декан ФППО педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-97

Статья поступила: 29.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

В статье представлен случай тяжелого, длительного течения полиартикулярного варианта ювенильного ревматоидного артрита, резистентного к терапии классическими иммунодепрессантами, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикостероидами. Описано успешное применение растворимых рецепторов к ФНО α — этанерцепта в дозе 0,4 мг/кг массы тела. Терапия этанерцептом проводится на протяжении 36 нед. Уже через 4 нед после начала лечения уменьшились болезненность и экссудативные изменения в суставах, значительно увеличился объем движений в них. Через 9 мес терапии этанерцептом достоверно повысилось качество жизни ребенка и его семьи.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, этанерцепт.

Ювенильный артрит (ЮА) — системное хроническое заболевание, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет, характеризующееся преимущественным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности. В основе возникновения и, как правило, прогрессирующего течения ЮА лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые проявляются определенной клинической картиной, снижением качества жизни и нередко тяжелой инвалидизацией [1]. Тяжелая, обычно пожизненная инвалидность у 50% детей с этим заболеванием наступает в течение первых 10 лет болезни [2]. Учитывая, что средний воз-

раст начала ЮА более чем у половины заболевших детей составляет 4–5 лет, значительное число детей уже к 14–15 годам становится инвалидами [3]. ЮА приводит к резкому ограничению возможности передвижения и самообслуживания, физической, психической и социальной дезадаптации детей. Изменяется процесс межличностного взаимодействия больного ребенка с окружающими, что связано с невозможностью посещать детские коллективы, полноценно общаться со сверстниками [3, 4]. Постоянное эмоциональное напряжение приводит к социально-психологической дезадаптации, что значительно снижает качество жизни больных ЮА [5]. Многие дети не посещают образовательные учреждения и вынуждены заниматься на дому, в связи с чем

T.M. Bzarova¹, Ye.I. Alekseyeva^{1, 2}, S.I. Valiyeva¹, N.A. Tsurikova¹, Ye.G. Chistyakova^{1, 2}, K.B. Isayeva¹, R.V. Denisova¹, T.V. Sleptsova¹, Ye.V. Mitenko¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Efficacy of etanercept in child with severe polyarticular type of juvenile rheumatoid arthritis

The article presents a case report of severe and prolonged polyarticular rheumatoid arthritis resistant to the treatment with classic immunosuppressive agents, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids. Authors describe successful treatment with soluble receptors to TNF α — etanercept 0.4 mg for 1 kg of body weight during 36 weeks. Pain and exudative inflammation in joints lessened and the range of motions in joints increased in 4 weeks after the beginning of treatment. 9 months of treatment significantly increased the quality of life of a child and parents.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, etanercept.

усложняется процесс получения знаний, снижается уровень образования, что в последующем затрудняет их социализацию и трудоустройство и, в конечном счете, сказывается на будущих трудовых ресурсах и интеллектуальном потенциале страны [2]. Таким образом, ранняя инвалидизация детей, страдающих разными вариантами ЮА, приводит к значительному снижению качества жизни, низкой социальной активности родителей, существенным затратам на содержание ребенка-инвалида.

Лечение ЮА остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии. В терапии этого заболевания используется широкий спектр противоревматических препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды для перорального, внутривенного и внутрисуставного введения, хинолиновые производные, Д-пеницилламин, иммуноглобулин человеческого нормальный, препараты золота, сульфасалазин, лефлуномид, иммунодепрессанты из группы цитостатиков (циклофосфамид, азатиоприн, хлорамбуцил), антиметаболитов (метотрексат) и селективные иммуносупрессанты (циклоспорин) [1, 6–11].

В многочисленных исследованиях показана эффективность комбинированной терапии базисными (болезнь-модифицирующими) противовоспалительными лекарственными средствами при ревматоидном и ювенильном ревматоидном артрите (ЮРА): циклоспирином и метотрексатом, циклоспирином и лефлуномидом, лефлуномидом и метотрексатом и другими сочетаниями [12, 13].

Все перечисленные разнообразны по химической структуре и фармакологическим свойствам лекарственные средства (ЛС) относятся к «патогенетическим». Их объединяет способность в большей или меньшей степени за счет различных механизмов подавлять иммуноагрессивный процесс при ювенильном артрите. Однако большинство из этих ЛС разрабатывались для лечения не ревматических, а онкологических заболеваний или нужд трансплантологии.

Базовая иммуносупрессивная терапия существенно улучшает клиническое состояние и качество жизни у большинства больных ЮА [14], но у многих пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной [15–19]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии, основанных на современных медицинских технологиях и расшифровке фундаментальных механизмов развития болезни.

В основе патогенеза ЮА лежат генетически детерминированные иммуноагрессивные процессы. Огромную роль в развитии патологического воспалительного процесса играют цитокины [20] и, в частности, фактор некроза опухолей (ФНО) α [21]. ФНО α представляет собой негликозилированный белок, секреторная часть которого состоит из 157 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 17 кД. Ген ФНО α представлен одной копией на 6-й хромосоме человека внутри главного комплекса гистосовместимости [22]. ФНО α обладает цитотоксическими, иммуномодулирующими и провоспалительными свойствами, подавляющее большинство которых имеют принципиальное значение в развитии клинических проявлений и патогенезе поражений суставов при ревматоидном и ЮА [23]. Таким образом, блокирование эффектов ФНО α — эффективный метод антиревматической терапии.

Прогресс в лечении ревматических заболеваний, наблюдающийся в последние годы, связан с разработкой принципиально новой группы ЛС, которые получили название «биологические агенты» [24, 25]. В настоящее время

к ним относят несколько препаратов, синтезированных с помощью методов генной инженерии: моноклональные антитела против определенных детерминант иммунокомпетентных клеток или провоспалительных цитокинов, противовоспалительные цитокины и ингибиторы цитокинов и др.

Новые болезнь-модифицирующие препараты произвели революцию в лечении ревматоидного артрита, особенно биологические агенты. Важно отметить, что эти препараты статистически значимо улучшают функциональную активность больных и качество их жизни. Многие клинические исследования подтверждают, что повышение качества жизни на фоне лечения биологическими агентами связано с увеличением физической активности, уменьшением утомляемости и усталости, повышением эмоционального фона и трудоспособности [26].

Одним из первых биологических агентов стал препарат из группы ингибиторов ФНО α — этанерцепт. Препарат представляет по своей структуре белок, состоящий из растворимого рецептора к ФНО α , соединенного с Fc-фрагментом человеческого IgG₁. Этанерцепт специфически связывается с ФНО α и блокирует его взаимодействие с рецепторами, находящимися на поверхности клеток, устраняя тем самым биологический эффект ФНО α . В связи с тем, что этанерцепт является растворимым рецептором к ФНО α , нейтрализуя антитела к данному препарату не образуются, следовательно, эффект терапии сохраняется в течение длительного времени, кроме того, значительно снижается риск развития вторичной неэффективности. В клинической практике для лечения ЮА этанерцепт применяется более 10 лет и пока является единственным генно-инженерным биологическим препаратом, зарегистрированным в России для терапии ЮА у детей с возраста 4-х лет.

В данной статье мы хотим представить историю болезни девочки с тяжелым полиартикулярным вариантом ЮРА, торпидным к классическим иммунодепрессантам.

Больная А., возраст 8 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с апреля 2010 г.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей физиологически, срочных родов. Масса при рождении составила 3350 г, длина тела — 50 см. До возраста 1 год ребенок находился на естественном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику. Реакция Манту — отрицательная. Перенесенные заболевания: редкие острые респираторные инфекции. Наследственный анамнез по заболеваниям соединительной ткани не отягощен.

Девочка заболела в возрасте 2,5 лет (апрель, 2004), когда на фоне полного здоровья стала прихрамывать на левую ногу, родители заметили припухлость левого коленного сустава. Обратились в поликлинику по месту жительства, где девочке было проведено амбулаторное обследование. В клиническом анализе крови: СОЭ — 14 мм/ч, уровень Hb — 108 г/л, число лейкоцитов — $9,2 \times 10^9$ /л. Ревматоидный фактор (РФ) в сыворотке крови — отрицательный. По результатам проведенного обследования был выставлен диагноз «реактивная артропатия левого коленного сустава», назначена терапия НПВП. Несмотря на лечение НПВП суставной синдром продолжал прогрессировать: к октябрю 2005 г. в патологический процесс были вовлечены коленные и голеностопные суставы, постоянно беспокоила сильная боль в них, отмечалась утренняя скованность до 60 мин, девочка перестала ходить. Учитывая тяжесть состояния, ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства. При поступлении состояние девочки было расценено как среднетяжелое, за счет

экссудативно-пролиферативных изменений в коленных и голеностопных суставах движения в них были ограничены, болезненные; пораженные суставы — горячие на ощупь, отмечалась локальная гиперемия над суставами. В клиническом анализе крови: СОЭ — 37 мм/ч, уровень Hb — 97 г/л, число лейкоцитов — $8,5 \times 10^9$ /л. В иммунологическом анализе крови: С-реактивный белок (СРБ) — положительный (++) , РФ — отрицательный. После проведенного обследования ребенку впервые был выставлен диагноз «ювенильный ревматоидный артрит». Девочке была назначена иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе 5 мг/м² поверхности тела в неделю внутрь. Несмотря на проводимую терапию,

Рис. 1. Общий вид больной до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом



Рис. 2. Функциональная способность височно-нижнечелюстных суставов до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом



заболевание продолжало прогрессировать, суставной синдром приобрел полиартикулярный характер за счет вовлечения в патологический процесс локтевых и лучезапястных суставов. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии, быстрое прогрессирование суставного синдрома, в январе 2006 г. девочка госпитализирована в одно из федеральных учреждений г. Москвы. При поступлении в стационар состояние ребенка расценено как тяжелое. При осмотре отмечалось ограничение движений в височно-нижнечелюстных сочленениях, шейном отделе позвоночника, припухлость, боль и ограничение движений в плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных и голеностопных суставах. Походка резко нарушена. Утренняя скованность достигала 90 мин. В клиническом анализе крови: СОЭ — 40 мм/ч, уровень Hb — 90 г/л, число лейкоцитов — $10,2 \times 10^9$ /л. В иммунологическом анализе крови: СРБ — резко-положительный (+++), РФ — отрицательный. Учитывая прогрессирующий характер заболевания и полиартикулярный вариант суставного синдрома, доза метотрексата была повышена до 10 мг/м² в неделю. На протяжении всей госпитализации ребенку неоднократно проводились внутрисуставные инъекции бетаметазона. На фоне указанного лечения уменьшилась припухлость в пораженных суставах, увеличился объем движений в них, улучшилась походка, практически исчезла утренняя скованность. Пациентка была выписана под наблюдение детского ревматолога с рекомендациями продолжить лечение метотрексатом. После выписки состояние ребенка некоторое время оставалось стабильным, однако через 1 мес девочку вновь начала беспокоить боль в пораженных суставах, наросли экссудативные изменения в них, увеличилась продолжительность утренней скованности, заболевание продолжало прогрессировать. Ребенка повторно госпитализировали в стационар по месту жительства, где после проведенного обследования к терапии метотрексатом был добавлен сульфасалазин. Однако на фоне лечения сульфасалазином и метотрексатом развился токсический гепатит, и сульфасалазин был отменен. Девочка продолжила прием метотрексата в дозе 10 мг/м² в неделю, проводились внутрисуставные инъекции бетаметазона в коленные и голеностопные суставы.

Учитывая длительность заболевания, отсутствие эффекта от приема метотрексата в дозе 10 мг/м² в неделю и внутрисуставных инъекций бетаметазона, в 2009 г. в стационаре была предпринята попытка повышения дозы метотрексата до 25 мг/м² поверхности тела в неделю. В связи с развившейся неукротимой рвотой после инъекции препарата доза метотрексата была снижена до 15 мг/м² поверхности тела в неделю. Заболевание продолжало прогрессировать. Для определения тактики дальнейшего ведения в 2010 г. девочка была направлена в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

Впервые в отделение ребенок поступил в апреле 2010 г., через 6 лет от начала заболевания. Состояние девочки при поступлении в клинику было расценено как тяжелое. Обращали на себя внимание признаки интоксикации, общая слабость, бледность кожных покровов, «тени» под глазами (рис. 1 А). Суставной синдром носил полиартикулярный характер: ограничение движений в височно-нижнечелюстных сочленениях (рис. 2 А), шейном отделе позвоночника (рис. 3 А); экссудативно-пролиферативные изменения в локтевых (рис. 4 А), лучезапястных (рис. 5 А), проксимальных межфаланговых суставах пальцев кистей. Движения в них ограничены, болезненные. Отмечались экссудативно-пролиферативные изменения в коленных

и голеностопных суставах, ограничения движений и боль в них (рис. 6 А, 7 А). В связи с выраженным болевым синдромом и ограничением движений в коленных суставах девочка с трудом передвигалась. Ребенка беспокоила утренняя скованность продолжительностью до 90 мин. Девочка перестала посещать школу, стала замкнутой, боялась медицинских манипуляций. При обследовании выявлены высокие лабораторные показатели активности заболевания: в клиническом анализе крови — увеличение СОЭ до 30 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — увеличение сывороточной концентрации СРБ до 22 мг/л (норма — < 5 мг/л). По данным ультразвукового исследования выявлен синовит обоих коленных суставов, изменения хрящевой и костной ткани. На рентгенограмме кистей — околоуставной остеопороз, множественные эрозии суставных поверхностей пястных костей. На основании данных анамнеза, клинического осмотра, результатов лабораторно-инструментальных методов исследования девочке был подтвержден диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант».

В связи с кратковременным и недостаточным эффектом от внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, а также в связи с риском развития побочных эффектов, от локальной гормональной терапии решено было отказаться. При определении дальнейшей тактики ведения больной рассматривались различные терапевтические стратегии. Согласно существующим клиническим рекомендациям, препаратом первой линии для лечения больных ЮРА является метотрексат. Однако в данном случае, несмотря на достаточно длительный прием препарата в терапевтической дозе, явной положительной динамики добиться не удалось: суставной синдром неуклонно прогрессировал и рецидивировал, произошла быстрая трансформация олигоартрита в тяжелый полиартрит. От назначения сульфасалазина было решено отказаться в связи с тем, что, во-первых, при такой форме болезни этот препарат, как правило, неэффективен, а во-вторых, на фоне приема сульфасалазина у ребенка развился токсический гепатит. Принимая во внимание все вышеизложенное, с целью предотвращения дальнейшего прогрессирования суставного синдрома и инвалидизации ребенка, а также для повышения качества жизни больной и ее семьи было принято решение о назначении ей генно-инженерного биологического препарата.

Быстрый и долгосрочный терапевтический эффект при суставных вариантах ЮРА достигается при использовании ингибиторов ФНО α [27–31]. Нами было принято решение о назначении ингибитора ФНО α , который имеет показания — ювенильный ревматоидный артрит — Энбрел (Пфайзер). Этанерцепт представляет собой комбинированный препарат, состоящий из 2 компонентов — Fc-фрагмента IgG человека и рекомбинантных димерных форм растворимых ФНО рецепторов — р 75 [32].

Эффективность терапии этанерцептом в комбинации с метотрексатом была доказана в многочисленных открытых нерандомизированных и рандомизированных контролируемых исследованиях у взрослых с ревматоидным артритом и детей с ЮРА [32–36]. Одно из самых длительных исследований по оценке безопасности и эффективности терапии этанерцептом у пациентов с ЮРА проводилось на протяжении 8 лет. В исследовании были включены 69 больных: 42 ребенка лечились этанерцептом на протяжении 4 лет, 26 — в течение 8 лет. У 100% пациентов зарегистрировано 70%-ное улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR Pedi) через 8 лет терапии этанерцептом. Случаев туберкулеза, оппортунистических инфек-

Рис. 3. Функциональная способность шейного отдела позвоночника до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом

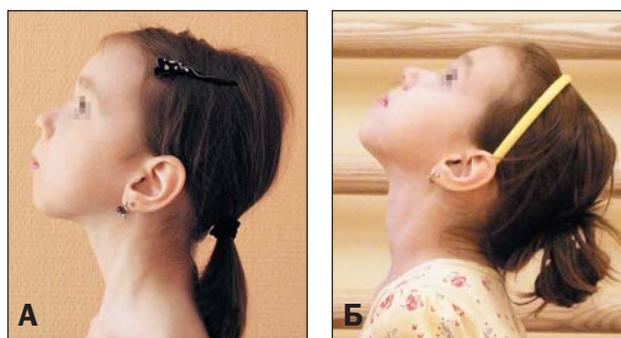


Рис. 4. Функциональная способность локтевых суставов до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом

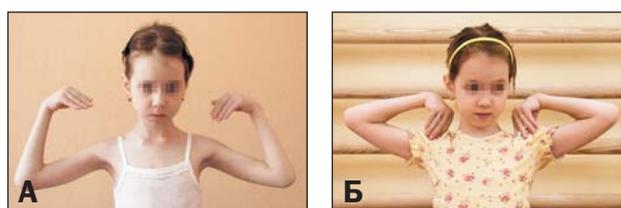


Рис. 5. Функциональная способность лучезапястных суставов до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом

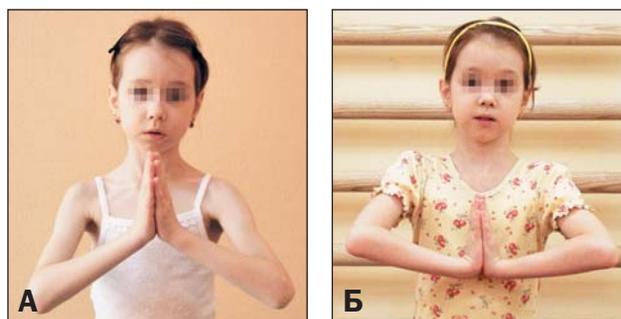


Рис. 6. Функциональная способность коленных суставов до (А) и на фоне терапии этанерцептом



Рис. 7. Функциональная способность тазобедренных, коленных и голеностопных суставов до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом



ций, системной красной волчанки, демиелинизирующих заболеваний и смерти не отмечалось. Таким образом, на протяжении 8 лет терапии этанерцептом допустимое число нежелательных реакций не повышалось, а клиническое улучшение сохранялось у всех пациентов, продолжавших лечение [32].

Еще одно многоцентровое исследование по изучению эффективности и безопасности этанерцепта у боль-

ных с юношеским полиартритом проводилось в США. Из 69 пациентов, которые были включены в это исследование, 34 лечились этанерцептом на протяжении 4 лет. По данным проведенного исследования, у 32 больных к последнему визиту достоверно было достигнуто 70% улучшение по критериям ACR Pedi [33].

В Германии в открытое нерандомизированное исследование было включено 604 пациента с установленным диагнозом «ювенильный идиопатический артрит»: 1-я группа ($n = 504$) лечилась этанерцептом в комбинации с метотрексатом, 2-я ($n = 100$) — этанерцептом. Целью исследования явилось изучение эффективности терапии этанерцептом в комбинации с метотрексатом в сравнении с монотерапией этанерцептом. Эффективность терапии, как и в предыдущем исследовании, оценивалась по критериям ACR Pedi (30, 50, 70% улучшение). Согласно результатам наблюдений, после 12 мес терапии все показатели активности заболевания достоверно снизились в обеих группах: 30, 50 и 70% улучшение, по данным ACR Pedi, было зарегистрировано у 70, 63 и 45% пациентов, лечившихся этанерцептом, и 81, 74, 62% детей — этанерцептом в комбинации с метотрексатом [34].

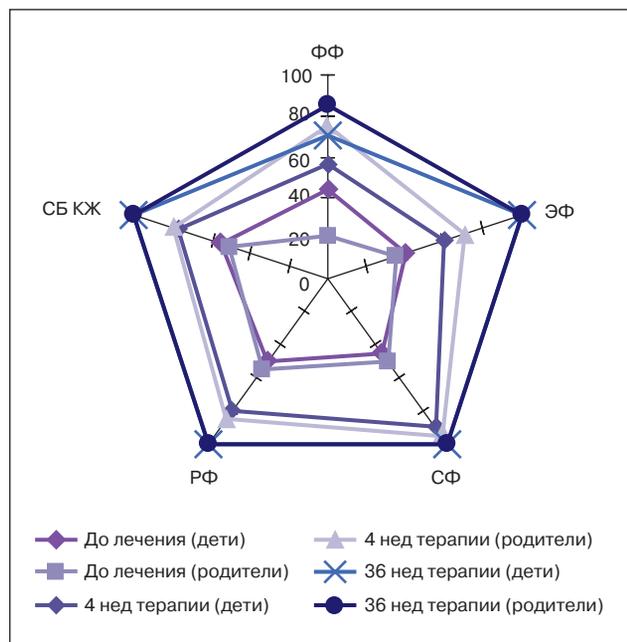
Согласно данным регистра Нидерландов, у 77% из 146 пациентов с различными вариантами ЮРА уже к 3-му месяцу терапии этанерцептом было достигнуто 30% улучшение, по критериям ACR Pedi. У 36% пациентов зарегистрирована ремиссия. У большинства детей достигнутое улучшение сохранялось на протяжении 75 мес наблюдения [35].

Учитывая положительные результаты клинических исследований эффективности и безопасности этанерцепта у детей, больной А. в мае 2010 г. была начата терапия этим препаратом в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение в виде подкожных инъекций 2 раза в неделю. Назначение препарата было одобрено локальным этическим комитетом НЦЗД РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. До начала лечения было проведено полное обследование с целью исключения активного и латентного туберкулеза (реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки).

До начала терапии этанерцептом состояние девочки расценивалось как тяжелое. В патологический процесс была вовлечена большая группа суставов: шейный отдел позвоночника, височно-нижнечелюстные суставы, плечевые, локтевые, лучезапястные, пястно-фаланговые суставы пальцев кистей, коленные и голеностопные суставы (см. рис. 4 А, 5 А, 6 А). Во всех пораженных суставах выражена болезненность и ограничение функциональной активности: девочка не могла запрокинуть голову назад; уши, лопатки, плечи кистями рук не доставала, с трудом могла собрать пальцы рук в кулак (см. рис. 3 А, 4 А, 5 А); с трудом передвигалась, не садилась на корточки (см. рис. 7 А). Ребенка ежедневно беспокоила утренняя скованность длительностью около 90 мин.

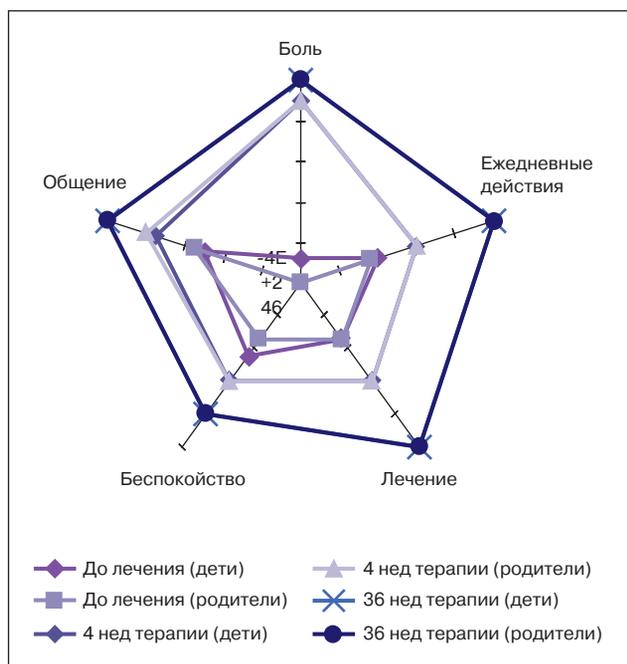
Анализ качества жизни до начала терапии этанерцептом по опросникам PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module продемонстрировал его низкие показатели как по мнению родителей, так и самой девочки (рис. 8, 9). У ребенка был выражен болевой синдром: балл по шкале боли и утренней скованности составил 12,5 и 0, соответственно, выявлены затруднения в повседневной деятельности, болезненное отношение к медицинским манипуляциям, выраженное беспокойство; трудности в общении с медицинским персоналом по поводу заболевания (см. рис. 9). Оценка функционального статуса пациентки показала выраженную

Рис. 8. Профиль качества жизни больной А., 8 лет, до и на фоне лечения этанерцептом по опроснику PedsQL Generic Core Scale



Примечание. ФФ — физическое функционирование; ЭФ — эмоциональное функционирование; СФ — социальное функционирование; РФ — ролевое функционирование (жизнь в детском саду/школе).

Рис. 9. Профиль качества жизни больной А., 8 лет, до и на фоне лечения этанерцептом по опроснику PedsQL Rheumatology Module



Энбрел ИСПОЛНЯЕТ ЖЕЛАНИЯ

детей с ювенильным артритом



Единственный генно-инженерный биологический препарат в России для терапии ювенильного идиопатического полиартрита у детей с 4-х лет при неэффективности или непереносимости метотрексата¹⁻⁵

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел (лиофилизат), утверждена РЗН 23.07.2009 г., рег. уд. ЛСР-006031/09 от 23.07.2009 г. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ремикейд, зарегистрирован в РФ в 2001 г., рег. уд. П №012948/01 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Хумира, зарегистрирован в РФ 29.12.06 г., рег. уд. ЛС-002422 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Мабтера, зарегистрирован в РФ 08.12.06 г., рег. уд. П №013127/01 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Актима, зарегистрирован в РФ 16.04.09 г., рег. уд. ЛСР-003012/09

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Один флакон с лиофилизатом содержит 25,0 мг этанерцепта. Данная лекарственная форма рекомендована пациентам с массой тела менее 62,5 кг, включая детей. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки, и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО.

Показания к применению: Ювенильный идиопатический полиартрит у детей с 4-х лет, ревматоидный артрит средней и высокой степени тяжести, псориаз, анкилозирующий спондилит, псориаз у взрослых и детей с 8 лет.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы; сепсис или риск возникновения сепсиса; активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции (в т.ч. туберкулез); Беременность и период лактации; Детский возраст до 3 лет (растворитель содержит бензиловый спирт).

Меры предосторожности: Больные должны обследоваться на наличие инфекций до назначения Энбрела, в ходе лечения и после окончания курса терапии Энбрелом. Прием Энбрела следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция. До назначения Энбрела все больные должны быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. В случае диагностики активного туберкулеза Энбрел назначаться не должен. Диагноз неактивного туберкулеза предполагает назначение стандартной

противотуберкулезной терапии перед началом лечения Энбрелом.

Способ применения и дозы: Энбрел вводится подкожно. При терапии ювенильного идиопатического артрита доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалами 3-4 дня. По другим показаниям - см. полную информацию в инструкции по применению.

Побочное действие: Очень часто (>1/10): инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, циститы, инфекции кожи), местные реакции после инъекций (включая кровотечение, образование подкожной гематомы, эритему, зуд, боль, припухлость). Частота и виды побочных реакций у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов с ревматоидным артритом.

Условия хранения: Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Восстановленный раствор хранить во флаконах при температуре от 2 до 8 °С не более 14 суток. Возможно использовать 2 дозы из одного флакона лиофилизата для одного пациента.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.



Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США):
Россия, 109147, Москва, Таганская ул., 17-23.
Тел.: (495) 258-5535. Факс: (495) 258-5543.



Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии этанерцептом у больной А., 8 лет

Показатель	До терапии	Через 4 нед от начала терапии	Через 36 нед от начала терапии
Длительность утренней скованности, мин	90	0	0
Число болезненных суставов, абс.	21	12	0
Число суставов с экссудацией, абс.	12	8	2
Число суставов с ограничением функции, абс.	21	18	2
Активность заболевания по оценке врача (по ВАШ), баллы	75	36	5
Активность заболевания по оценке пациента (по ВАШ), баллы	86	40	0
Индекс качества жизни CHAQ, баллы	2,4	1,5	0
СОЭ, мм/ч	30	5	3
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	436	302	280
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	9,57	5,7	6,1
СРБ, мг% (норма < 5)	22	8	1

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (min 0 — max 100); CHAQ — Childhood Health Assessment Questionnaire (min 0 — max 3); СРБ — С-реактивный белок.

функциональную недостаточность (CHAQ = 2,4). До начала терапии отмечались высокие лабораторные показатели активности болезни (табл.).

Лечение этанерцептом было начато 4 мая 2010 г. на фоне терапии метотрексатом в дозе 15 мг/м² в неделю внутримышечно. Нежелательных явлений на введение этанерцепта не отмечено. К настоящему моменту больная лечится этанерцептом в течение 36 нед.

Анализ темпов развития терапевтического эффекта этанерцепта показал, что уже на следующий день после первой инъекции препарата значительно уменьшилась выраженность боли в суставах. Через 4 дня от начала терапии уменьшилась продолжительность утренней скованности, девочка начала легче вставать по утрам после сна. Через 4 нед после первого введения этанерцепта в состоянии ребенка наметилась явная положительная динамика: полностью купировалась утренняя скованность, ребенок стал самостоятельно передвигаться с самого утра, движения в суставах стали безболезненными, уменьшились экссудативные изменения, значительно увеличился объем движений во всех группах суставов, равно как и общая активность больной (см. табл.). Уменьшилось число болезненных суставов, суставов с экссудацией и

с ограничением движений (рис. 10, 11). Снизилась активность заболевания как по оценке (с помощью визуальной аналоговой шкалы — ВАШ) врача, так и родителей пациентки. В клиническом и иммунологическом анализах крови через 4 нед от начала терапии значительно понизились лабораторные показатели активности заболевания: нормализовались СОЭ и сывороточная концентрация СРБ (см. табл.; рис. 12, 13).

Анализ качества жизни показал, что уже через 4 нед от начала лечения этанерцептом оно повысилось по всем шкалам опросников: купировалась боль, уменьшилось беспокойство, девочке стало проще совершать ежедневные действия, общаться со сверстниками, легче проводить медицинские манипуляции (см. рис. 8, 9).

Положительный эффект сохранился и к 36 нед от начала лечения. У девочки полностью купировалась утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах, нормализовались лабораторные показатели активности болезни (рис. 1–7 Б; табл.). Сохранилась тенденция улучшения качества жизни. По детской и родительской версиям опросника PedsQL Generic Core Scale, суммарный балл качества жизни повысился в 2 раза и составил 90 и 85, по шкале физического

Рис. 10. Динамика числа суставов с активным артритом на фоне терапии этанерцептом у больной А., 8 лет

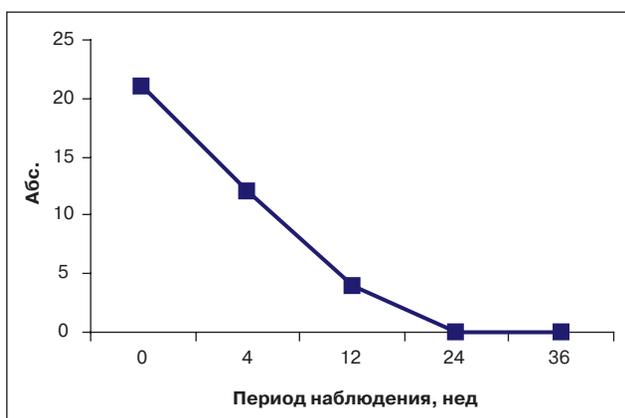


Рис. 11. Динамика числа суставов с ограничением функциональной активности на фоне терапии этанерцептом у больной А., 8 лет

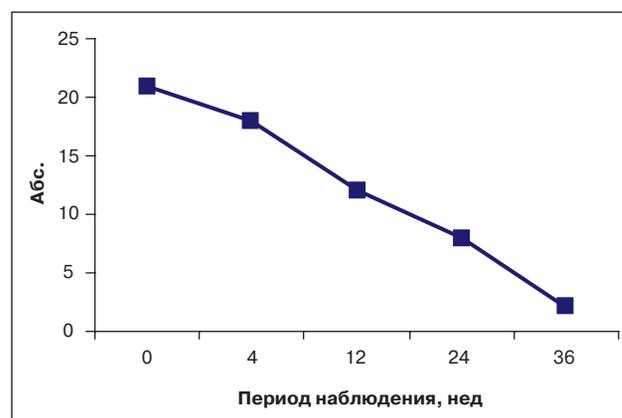


Рис. 12. Динамика СОЭ на фоне терапии этанерцептом у больной А., 8 лет

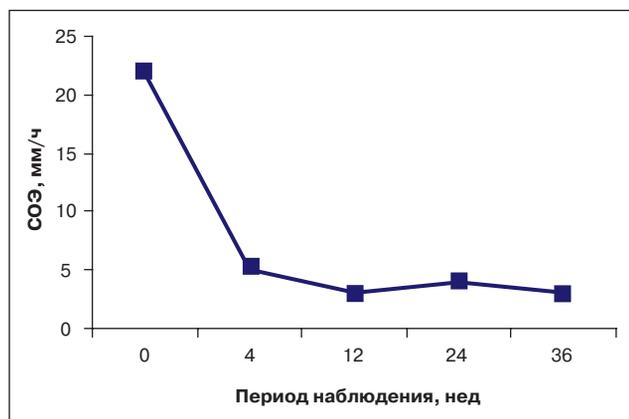
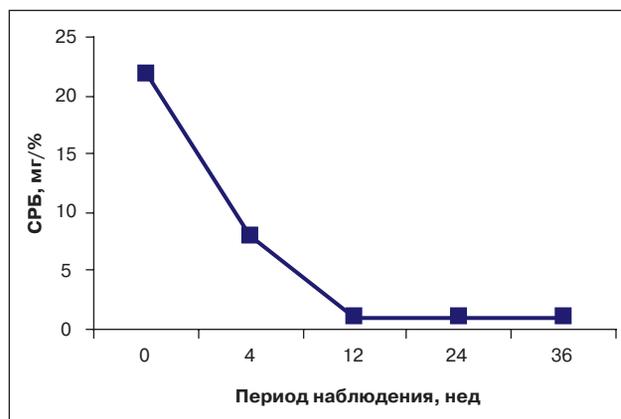


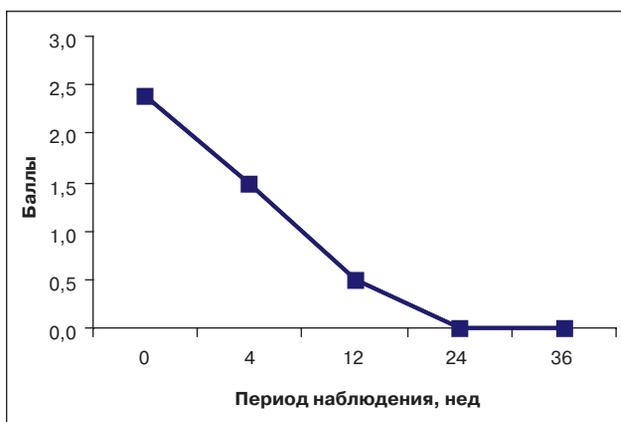
Рис. 13. Динамика сывороточной концентрации СРБ на фоне терапии этанерцептом у больной А., 8 лет



Примечание. СРБ — С-реактивный белок.

функционирования — 85 и 75 баллов, соответственно; по шкалам эмоционального, социального функционирования девочка не отличалась от здоровых детей (см. рис. 8). Анализ качества жизни по опроснику PedsQL Rheumatology Module показал, что у пациентки практически полностью купировался болевой синдром. Об этом свидетельствует высокий балл (100) по шкале «боль/утренняя скованность» как по мнению девочки, так и ее мамы. По детской и родительской версиям опросника, у пациентки балл по шкале «ежедневные действия» повысился до 100, соответственно, исчез страх перед медицинскими манипуляциями (балл по шкале лечения составил 100 и 95), беспокойство (балл по данной шкале повысился до — 80 и 80), ей стало проще задавать и отвечать на вопросы по поводу заболевания (балл по шкале «общение» составил 100 по обеим версиям, соответственно) (см. рис. 9). Таким образом, через 36 нед от начала терапии этанерцептом у девочки восстановился объем движений в пораженных суставах, нормализовались лабораторные показатели активности болезни, повысилось качество жизни, улучшился эмоциональный фон (рис. 14).

Рис. 14. Динамика качества жизни по опроснику CHAQ на фоне терапии этанерцептом у больной А., 8 лет



Эффект терапии также оценивался по педиатрическим критериям АКРпеди.

Для оценки эффекта по АКР используются следующие показатели:

- число суставов с признаками активного воспаления;
- число суставов с ограничением функции;
- СОЭ или сывороточная концентрация С-реактивного белка;
- общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ);
- оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ);
- оценка функциональной способности с помощью опросника CHAQ.

Показатели АКРпеди 30, 50 и 70 определяются как улучшение соответственно на 30, 50 или 70% по сравнению с исходным значением не менее 3 из 6 выше перечисленных показателей при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 показателя. Неэффективность препарата констатируется в случае отсутствия 30% улучшения по педиатрическим критериям АКР в течение 3 месяцев.

К 4 нед лечения этанерцептом у девочки было зарегистрировано 30% улучшение, к 12 нед — 50%, а к 24 нед лечения — 90% улучшение по критериям АКР.

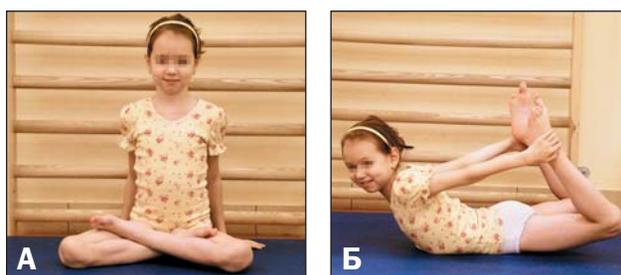
Функциональную активность пациентки также определяли по индексу качества жизни в баллах от 0 до 3 (по опро-

снику Childhood Health Assessment Questionnaire — CHAQ). До начала терапии этанерцептом оценка по CHAQ составила 2,4, что соответствовало тяжелому течению ЮРА. На фоне терапии качество жизни ребенка и ее семьи значительно возросло, и оценка по CHAQ составила 1,5 на 4-й неделе лечения и 0 — уже на 24-й неделе лечения ингибитором ФНО α (рис. 15).

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует очень тяжелое непрерывно рецидивирующее и прогрессирующее течение полиартикулярного варианта ЮРА, характеризующееся быстрой инвалидизацией, низким уровнем качества жизни, высоким индексом функцио-

Рис. 15. Улучшение эмоционального фона через 36 нед терапии этанерцептом



нальной недостаточности и торпидностью к традиционным иммунодепрессантам и глюкокортикоидам. Выбор терапии ингибитором ФНО α — этанерцептом был оправдан. Анализ терапевтической эффективности этанерцепта у девочки с длительно текущим ЮРА, резистентным к стандартной противоревматической терапии, показал, что включение препарата в схему лечения значительно снизило активность суставного синдрома, привело к нормализации лабораторных показателей, повышению качества жизни девочки и ее семьи уже через 4 нед после начала лечения. Дальнейшее применение препарата обеспечило прекращение рецидивирования суставного синдрома, уменьшение числа суставов с активным артритом, восстановление функции в большинстве пораженных суставов, нормализация лабораторных показателей активности. Хороший терапевтический эффект сопровождался значительным повышением качества жизни

ребенка, возвращением девочки в детский коллектив, восстановлением полноценного общения со сверстниками, повышением социальной активности родителей. Необходимо отметить, что терапия этанерцептом позволила воздержаться от назначения глюкокортикоидов *per os* и внутрисуставного введения бетаметазона, а следовательно, избежать таких тяжелых последствий для ребенка, как гормонозависимость, низкорослость, остеопороз, отставание в половом развитии и т.д. Результаты лечения больной А. позволяют сделать вывод о том, что терапия этанерцептом индуцирует развитие ремиссии болезни, обеспечивает восстановление функции суставов и может быть альтернативой глюкокортикоидной терапии у больных тяжелым полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита, характеризующимся рефрактерностью к классическим иммунодепрессантам и глюкокортикоидам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Клинические рекомендации. Педиатрия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 387–420.
2. Алексеева Е.И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей // Качество жизни. Медицина. — 2008; 1: 14–17.
3. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения / под общ. ред. А.А. Баранова. — М.: ВЕДИ, 2007. — С. 325–339.
4. Яковлева Л.В. Психологические особенности личности детей с ювенильным ревматоидным артритом // Рос. педиатр. журнал. — 1998; 6: 20–21.
5. Huygen A.C., Kuis W., Sinnema G. Psychological, behavioral and social adjustment in children and adolescents with juvenile chronic arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2000; 59 (4): 276–282.
6. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов // Терапевтический архив. — 2007; 5: 5–8.
7. Cassidy J., Petty R. Textbook of paediatric rheumatology. — Elsevier Saunders, 2005.
8. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита // Аутоиммунные заболевания. — 2002; 5: 127.
9. Szer I.S., Kimura Yu., Malleson P.N., Southwood T.R. Arthritis in children and Adolescents: Juvenile idiopathic arthritis. — Oxford University Press, 2006. — 456 p.
10. Horneff G., Augustin S. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // Med. Monatsschr. Pharm. — 2008; 31: 326–336.
11. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // JAMA. — 2005; 294: 1671–1684.
12. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Апаева Д.В. Эффективность и безопасность комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином А и метотрексатом у больных тяжелым ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (2): 19–27.
13. Ruperto N., Nikishina I.P., Pachanov E.D. et al. A randomized double-blind clinical trial of two doses of Meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results // Arthritis Rheum. — 2005; 52: 563–572.
14. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. — Москва, 2000. — 127 с.
15. El-Gabalawy H.S., Lipsky P.E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? // Arthritis Res. — 2004; 4 (Suppl. 2): 297–301.
16. Foster H.E., Marshall N., Myers A. et al. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study // Arthritis Rheum. — 2003; 48: 767–775.
17. Lomater C., Gerloni V., Gattinara M. et al. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years // J. Rheumatol. — 2000; 27: 491–496.
18. Minden K., Niewerth M., Listing J. et al. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2002; 46: 2392–2401.
19. Woo P., Wilkinson N., Prieur A.M. et al. Open label phase 2 trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement // Arthritis Res. Ther. — 2005; 7: 1281–1288.
20. Feldman M., Brennan F., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // Annu. Rev. Immunol. — 1996; 14: 397–440.
21. Ackermann C., Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease // Expert. Opin. Ther. Targets. — 2007; 11: 1369–1384.
22. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // Русский медицинский журнал. — 2000; 17: 8–12.
23. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в 21 век // Клиническая медицина. — 2005; 6: 8–12.
24. Olsen N.J., Stein C.M. New drugs for rheumatoid arthritis // New. Engl. J. Med. — 2004; 350: 2167–2179.
25. Kuek A., Hazleman B.L., Ostor A.J.K. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution // Postgrad. Med. J. — 2007; 83: 251–269.
26. Strand V., Singh J.A. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: evidence from randomized controlled trials // Am. J. Manag. Care. — 2008; 14 (4): 234–254.
27. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И. и др. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008; 7 (2): 42–54.
28. Alexeeva E., Valieva S., Bzarova T. Efficacy and safety of treatment with infliximab in patients with early and long-standing oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis // Abstract in the 4st Conference Biological Agents and Emerging Treatments in the Management of Rheumatic Diseases. — Italy, Genoa. — May 27th–30st, 2010.
29. Алексеева Е.И., Лисицин А.О., Карагулян Н.А. Адалimumаб: новые возможности лечения ювенильных артритов // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (3): 88–94.
30. Sfikakis P.P. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions // Curr. Dir. Autoimmun. — 2010; 11: 180–210.
31. Feher J., Lengyel G. Effectiveness and safety of biological therapy with adalimumab // Orv. Hetil. — 2009; 150 (26): 1215–1222.
32. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Денисова П.В. Перспективы применения растворимых рецепторов к ФНО- α в терапии ювенильных артритов // Вопросы современной педиатрии. — 2008; 7 (5): 51–57.
33. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2008; 58 (5): 1496–1504.
34. Giannini E.H., Ilowite N.T., Lovell D.J. et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis // Arthritis Rheum. — 2009; 60 (9): 2794–2804.
35. Horneff G., De Bock F., Foeldvari I. et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (4): 519–525.
36. Prince F.H., Twilt M., Cate R. et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (5): 635–641.