

А.Н. Фетисова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Бзарова¹, Н.И. Тайбулатов¹, А.В. Старикова³,
А.В. Аникин¹, Г.А. Бекджанян¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

³ Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца

Опыт применения этанерцепта при раннем ювенильном анкилозирующем спондилоартрите

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 12.03.2012 г., принята к печати: 12.04.2012 г.

В статье представлен случай дебюта ювенильного анкилозирующего спондилоартрита, характеризующегося быстрым развитием асимметричного полиартикулярного суставного синдрома, сакроилеита, инвалидизации пациента, низким уровнем качества жизни ребенка и его семьи. Подавить активность патологического процесса удалось благодаря успешному применению растворимых рецепторов к ФНО α — этанерцепта. У мальчика полностью восстановилась функция пораженных суставов, значительно повысилось качество жизни. Фаза неактивной болезни на фоне лечения этанерцептом была зарегистрирована через 4 нед, ремиссии — на 7 мес лечения.

Ключевые слова: дети, ювенильный анкилозирующий спондилоартрит, этанерцепт, лечение.

Ювенильные спондилоартриты — группа клинически и патогенетически сходных ревматических заболеваний детского возраста, включающая ювенильный анкилозирующий спондилоартрит (ЮАС), ювенильный псориатический артрит, реактивные (постэнтероколитические и урогенные) артриты, ассоциированные с HLA-B27; синдром Рейтера, энтеропатические артриты при воспалительных заболеваниях кишечника (регионарный энтерит, язвенный колит) [1, 2].

Для ювенильных спондилоартритов характерно:

- преимущественная заболеваемость лиц мужского пола;
- особенности суставного синдрома, отличные от ревматоидного артрита по клинической характеристике, локализации и прогнозу;
- отсутствие ревматоидного фактора в сыворотке крови;
- частое вовлечение в патологический процесс позвоночника;

- высокая частота носительства HLA-B27;
- тенденция к семейной агрегации по HLA-B27-ассоциированным заболеваниям [1–5].

Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит — хроническое воспалительное заболевание периферических суставов, сухожильно-связочного аппарата и позвоночника, начинающееся у детей до 16-летнего возраста и характеризующееся преимущественной заболеваемостью лиц мужского пола, тенденцией к семейной агрегации и ассоциацией с HLA-B27 [6].

Особенности клинической картины болезни у детей дают основание обсуждать ее нозологическую обособленность, подобно ювенильному ревматоидному артриту, четко отграниченному от ревматоидного артрита взрослых [7].

Точные данные о распространенности ювенильных спондилоартритов отсутствуют и базируются, главным образом, на математических расчетах. Наиболее удобной моделью таких расчетов является ЮАС. Если принять

A.N. Fetisova¹, E.I. Alekseeva^{1, 2}, T.M. Bzarova¹, N.I. Taybulatov¹, A.V. Starikova³, A.V. Anikin¹, G.A. Bekdzhanyan¹

¹ Scientific Centre of Children Health RAMS, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases

Use of etanercept in juvenile ankylosing spondillo-arthritis with early onset

A history case of juvenile ankylosing spondillo-arthritis onset with rapid development of asymmetric poliarticular involvement, sacroileitis, patient's disabling and his and his family disabling is represented in this article. The activity of disease was arrested by usage of soluble TNF α receptors — etanercept. The function of involved joints was completely restored, the boy's life quality significantly improved. Inactive stage of disease was documented in 4 weeks, remission stage — in 7 months after the beginning of treatment.

Key words: children, juvenile ankylosing spondillo-arthritis, etanercept, treatment.

во внимание, что среди взрослых лиц белой расы манифестный анкилозирующий спондилоартрит (АС) встречается с частотой 2:1000 и выше, а среди всех случаев АС 15–30% приходится на ювенильное начало, то распространенность ЮАС должна составлять от 0,03 до 0,06% [8–12].

60–70% детей болевают ювенильным спондилоартритом в возрасте старше 10 лет, однако в редких случаях встречается раннее начало (до 7 лет), описан дебют ЮАС в 2–3-летнем возрасте. При ЮАС поражаются, как правило, крупные суставы нижних конечностей, пяточные области, суставы стоп, тазобедренные суставы, илеосакральные сочленения, поясничный отдел позвоночника. Развиваются энтезопатии — спонтанные боли или боли, появляющиеся при пальпации в местах прикрепления связок и сухожилий к костям. У 80% детей выявляется положительный HLA-B27, ревматоидный фактор при этом — отрицательный. У 5–10% пациентов развивается острый иридоциклит.

В детском и подростковом возрасте течение ЮАС относительно доброкачественное, преимущественно рецидивирующее. Характерны длительные ремиссии, продолжительность которых иногда достигает 8–12 лет. Однако по мере взросления ребенка заболевание приобретает хронический, прогрессирующий характер течения, особенно за счет нарастания симптомов поражения осевого скелета и кокситов; в долгосрочном аспекте ЮАС свойственен более тяжелый прогноз в сопоставлении с анкилозирующим спондилоартритом взрослых [2, 13].

При большой давности ЮАС, как правило, уже в старшем возрасте причиной развития инвалидизации может быть деструкция тазобедренных суставов, требующая эндопротезирования, либо анкилозирование межпозвонковых суставов шейного отдела позвоночника. Поражение глаз редко имеет неблагоприятное течение; аортит ухудшает прогноз и может быть причиной летального исхода, что случается крайне редко. На летальность при ювенильном анкилозирующем спондилоартрите влияют амилоидоз, в связи с этим особую важность приобретает своевременное и адекватное лечение активного воспалительного процесса [2].

Лечение анкилозирующего спондилоартрита остается сложной проблемой. Большинство лекарственных средств, называемых «базисными препаратами» и применяемых при ревматоидном артрите, у больных анкилозирующим спондилоартритом малоэффективны или эффективны только в отношении отдельных проявлений болезни.

В патогенезе спондилоартрита существенное место принадлежит дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов [14, 15]. В каскаде провоспалительных цитокинов ключевое значение имеет ФНО α , обладающий воспалительной и иммунорегуляторной активностью [16–20]. Он способствует деструкции суставных поверхностей, принимает активное участие в костном ремоделировании и развитии внутрисуставного остеолита, активирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов, стимулирует синтез простагландинов и матриксных металлопротеиназ, включая коллагеназу и простагландин E_2 , активирует остеокласты, регулирует продукцию многих хемокинов. Этот цитокин повышает экспрессию клеточных молекул адгезии, которые участвуют в миграции лимфоцитов в зону воспаления, и индуцирует синтез ИЛ 6 и ИЛ 8, гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора, интерферона γ и др. [21].

Признание важной роли ФНО α в патогенезе ревматических болезней привело к разработке генно-инженерных биологических препаратов — ингибиторов ФНО α — моноклональных антител и растворимых рецепторов к цитокину.

Основным преимуществом «биологической» терапии является максимальная избирательность воздействия на иммунную систему, позволяющая устранить необходимое звено в патогенетической цепи, не воздействуя на клетки других органов и систем. Высокая специфичность антител и рецепторов исключает возможность их неспецифических влияний на другие иммунологические механизмы.

Ингибиторы ФНО α с успехом применяются при наиболее тяжелых вариантах серонегативных спондилоартритов у взрослых [21–25].

Угроза инвалидизации детей, больных спондилоартритом определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии этого заболевания, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами [26, 27]. Такими препаратами могут стать ингибиторы ФНО α .

Представляем историю болезни мальчика с тяжелым дебютом ювенильного анкилозирующего спондилоартрита, успешно лечившегося растворимыми рецепторами к ФНО α .

Больной И., возраст 14 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с января 2011 г. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Мальчик заболел в ноябре 2010 г., в возрасте 12 лет, когда после травмы появились припухлость, болезненность и ограничение движений во втором пястно-фаланговом суставе правой кисти. К врачам не обращались, ребенок не лечился. Боль и припухлость в пораженном суставе самостоятельно уменьшились, ограничение движений сохранялось. В декабре 2010 г. мальчик перенес острое инфекционное заболевание с лихорадкой до 38,5°C, однократной рвотой, умеренными болями в животе. Через 1 нед у ребенка появились боль, припухлость и ограничение движений в коленных суставах. Родители обратились к врачу. В стационаре по месту жительства было проведено обследование, при котором по данным рентгенографии и ультразвукового исследования коленных суставов был выявлен синовит. Ребенку установлен диагноз «Реактивный артрит». Назначен нимесулид и антибактериальный препарат из группы пенициллинов. Эффекта от проводимой терапии не было.

В январе 2011 г. родители мальчика впервые обратились за помощью в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН. При поступлении состояние ребенка было расценено как тяжелое, температура тела повышалась до субфебрильных цифр, несмотря на небольшую длительность заболевания, суставной синдром уже носил асимметричный полиартикулярный характер с выраженной припухлостью, болью и ограничением движений в коленных суставах; сгибание ног было крайне болезненным, занимало несколько минут, а пальпация доставляла мальчику сильное беспокойство. Также выявлялись воспалительные изменения в правом грудиноключичном сочленении, припухлость, болезненность и ограничение движений во втором пястно-фаланговом суставе правой кисти, в правом тазобедренном суставе. Поражение суставов привело к значительному нарушению походки — мальчик ходил на полусогнутых ногах вследствие сгибательных контрактур в коленных суставах, при ходьбе сгибал спину, приволакивал правую ногу. По утрам ребенок плохо вставал, при пробуждении чувствовал сильную боль в пораженных суставах нижних конечностей, утренняя скованность длилась 2 часа.

При обследовании выявлено повышение СОЭ до 18 мм/час, сывороточной концентрации С-реактивного белка в 3 раза — до 14 мг/л (норма до 5 мг/л), ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитрул-

линовому пептиду были отрицательными. По данным ультразвукового исследования отмечался синовит обоих коленных суставов. Ребенок осмотрен окулистом — выявлена миопия слабой степени. Были исключены: хламидиоз, микоплазмоз, сальмонеллез, шигеллез; герпетическая, ЦМВ и Эпштейна-Барр вирусные инфекции. Проведены эзофагогастродуоденоскопия и ректороманоскопия для исключения патологии верхних отделов ЖКТ и воспалительных заболеваний кишечника. При серологическом исследовании крови выявлены антитела к иерсиниям класса IgG в титре 275 усл. ЕД (норма 0–24 усл. ЕД), класса IgA в титре 272 усл. ЕД (норма 0–24 усл. ЕД), что свидетельствовало о перенесенном иерсиниозе. Мальчику был установлен диагноз: «Постэнтероколитический реактивный артрит». Было продолжено лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и проведен курс антибактериальной терапии препаратом из группы аминогликозидов в течение 10 дней. На фоне лечения антибиотиком уже через 7 дней титр антител к иерсиниям вдвое снизился, а через 1 мес антитела к иерсиниям класса IgA и IgG в крови не определялись. Несмотря на сероконверсию состояние ребенка ухудшилось: выросли экссудативные изменения в коленных суставах, длительность утренней скованности увеличилась до 3 ч, увеличилась степень инвалидизации, повысились лабораторные показатели активности — СОЭ до 43 мм/ч, сывороточной концентрации СРБ до 26,05 мг/л. Сохранились ежедневные подъемы температуры тела до субфебрильных цифр; появились энтезопатии в области илеосакральных сочленений и пяточных костей, ригидность в поясничном отделе позвоночника (проба Томмаера — положительная, мальчик не доставал до пола 25 см).

Учитывая болезненность в области илеосакральных сочленений была проведена магнитно-резонансная томография костей таза и поясничного отдела позвоночника. По данным МРТ у ребенка отмечено развитие двустороннего сакроилеита, проявлявшегося отеком мягких тканей с обеих сторон, расширением суставной щели и деструктивными изменениями хрящевой ткани справа. По данным иммуногенетического исследования ребенок является носителем HLA-B27. Мальчик повторно осмотрен окулистом, выявлены начальные признаки острого переднего увеита, который быстро купировался на фоне местного лечения в виде инстилляций препаратов, содержащих глюкокортикоидные гормоны.

На основании данных анамнеза и осмотра (асимметричный полиартрит с поражением коленных, правого тазобедренного суставов, второго пястно-фалангового сустава правой кисти, правого грудино-ключичного сочленения; энтезопатии в области проекции илеосакральных сочленений и пяточных костей; ригидность в позвоночнике; острый передний увеит) и лабораторно-инструментальных исследований (ускорение СОЭ до 43 мм/ч, повышение уровня СРБ в 5 раз, наличие HLA-B27, сакроилеит по данным МРТ), мальчику был установлен диагноз: «Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит, активность 3 степени, рентгенологическая стадия 1, функциональный класс 3».

Анализ состояния ребенка свидетельствовал о дебюте ювенильного анкилозирующего спондилоартрита с агрессивным течением уже на ранних стадиях. За первые месяцы болезни у мальчика развился асимметричный полиартрит, значительная функциональная недостаточность, выросла инвалидизация. Мальчик был практически обездвижен и нуждался в посторонней помощи. Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами обычно значительно облегчает страдание таких пациен-

тов. Однако в нашем случае применение НПВП не было эффективным. Наличие у ребенка факторов неблагоприятного прогноза заболевания, таких как острое начало, агрессивное течение, быстрое развитие асимметричного полиартрита, сакроилеита, высокие лабораторные показатели активности, наличие HLA-B27, раннее вовлечение в патологический процесс глаз, было основанием для решения вопроса об иммуносупрессивной терапии. Препаратами выбора могли стать преднизолон в средних дозах для перорального приема, внутрисуставное введение глюкокортикоидов и сульфасалазина. Однако было принято решение от применения глюкокортикоидов отказаться в связи с развитием выраженных побочных эффектов, а от назначения сульфасалазина — в связи с его недостаточной эффективностью при таком тяжелом течении заболевания. Предпочтение было отдано биологической терапии генно-инженерным препаратом этанерцептом (Энбрел, Пфайзер Эйч. Си. Ли. Корпорэйшн, США).

Этанерцепт представляет собой комбинированный препарат, состоящий из Fc-фрагмента IgG человека и рекомбинантных димерных форм растворимых ФНО рецепторов p75 [28]. Этанерцепт на 100% состоит из человеческого белка. Это является одним из отличий этанерцепта от инфликсимаба, который в своем составе содержит 25% мышинного белка [29–31].

Эффективность монотерапии этанерцептом и его комбинацией с метотрексатом была показана как в открытых нерандомизированных, так и в рандомизированных контролируемых исследованиях у взрослых с анкилозирующим спондилоартритом пациентов и детей с ювенильным идиопатическим артритом [32–36]. В одном из исследований проводилась оценка эффективности этанерцепта у 164 детей с различными вариантами ЮИА, из них 45 (27%) больных — с системным вариантом, у 63 (38%) — с серонегативным полиартритом, у 31 (19%) — с олигоартритом. Как показали результаты исследования, 30% улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР педи) было отмечено через 3 мес от начала терапии этанерцептом. Клинико-лабораторная ремиссия была зарегистрирована у 59 (36%) пациентов с поли- и олигоартритом. Наименее эффективной терапия этанерцептом была у детей с системным вариантом болезни, что отражает общую статистику эффективности ингибиторов ФНО α [33].

В исследовании, включавшем 40 пациентов с ЮИА, оценивалось влияние этанерцепта на прогрессирование костно-хрящевой деструкции [34]. Результаты исследования показали, что 30, 50 и 70% улучшение по критериям АКР педи было зафиксировано у 77, 72 и 50% пациентов, соответственно. Кроме того, среднее изменение костно-запястного индекса Познански через 1 год от начала терапии составило +0,3, что свидетельствует о наличии у этанерцепта потенциальной способности замедлять костно-хрящевую деструкцию.

Одно из самых длительных исследований по оценке эффективности и безопасности терапии этанерцептом у пациентов с ЮИА проводилось на протяжении 8 лет [35]. В исследование вошло 69 больных, из них 42 ребенка лечились этанерцептом в течение 4 лет, 26 — в течение 8 лет. У 100% пациентов было зарегистрировано 70% улучшение по критериям АКР педи через 8 лет терапии. Случаев туберкулеза, оппортунистических инфекций, онкологических заболеваний, лимфом, 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.

Исследований эффективности этанерцепта при ЮАС немногочисленны. Препарат применялся как в сочетании с пероральными глюкокортикоидами и метотрексатом, так и в виде монотерапии. Результаты этих немногочисленных исследований показали, что этанерцепт высокоэффективен при ЮАС как в виде монотерапии, так и в сочетании с иммуносупрессивными препаратами [44, 45].

Учитывая положительные результаты клинических исследований эффективности и безопасности этанерцепта у детей, больному И. была начата терапия препаратом в дозе 25 мг в виде подкожных инъекций 2 раза в нед. До начала лечения было проведено полное обследование с целью исключения активного и латентного туберкулеза (проведен Диаскинтест и компьютерная томография органов грудной клетки). Оценка эффективности терапии проводилась по критериям АКР педи — 30, 50, 70% улучшение. Эти критерии включают следующие показатели: оценку пациентом (родителями) общего состояния здоровья, оценку врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ — минимально возможное значение 0, максимальное — 100 баллов), функциональную способность по индексу CHAQ (the Children Health Assessment Questionnaire — минимально возможное значение 0, максимальное — 3 балла), СОЭ, число суставов с признаками активного артрита и с нарушением функции (ограничением движений).

До начала терапии этанерцептом состояние мальчика расценивалось как тяжелое: продолжительность утренней скованности составляла до 180 мин (табл.), отмечались слабость, артралгии, особенно в утренние часы, самостоятельно не мог встать с постели. При осмо-

тре ребенка выявлялись припухлость правого грудино-ключичного сочленения (рис. 1а), выраженные боли, припухлость и ограничение движений в коленных суставах (рис. 2а, 3а, 4а), боль и ограничение движений в правом тазобедренном суставе, припухлость и болезненность во втором пястно-фаланговом суставе правой кисти. Также определялись энтезопатии в области илеосакральных сочленений и бугров пяточных костей, ригидность в поясничном отделе позвоночника (см. табл.). В коленных суставах определялись сгибательные контрактуры. У ребенка отмечалось ограничение функциональной активности: походка была нарушена, на корточки не садился, наклониться мог с трудом, самостоятельно себя не обслуживал.

9 февраля 2011 г. было начато лечение этанерцептом. Мальчик продолжил получать НПВП. Побочных реакций на введение этанерцепта не было. К настоящему моменту длительность лечения составляет 1 год.

Анализ темпов развития эффекта анти-ФНО α терапии показал, что уже на следующий день после первой инъекции препарата уменьшилась выраженность боли в суставах, купировалась лихорадка. После второй инъекции уменьшилась продолжительность утренней скованности, мальчик стал легче вставать по утрам после сна. В контрольном клиническом анализе крови через 1 нед от начала терапии значительно снизилась СОЭ (см. табл.).

Через 4 нед от начала лечения этанерцептом в состоянии ребенка отмечена значительная положительная динамика: исчезла утренняя скованность, с самого утра мальчику больше не требовалась помощь в самообслуживании, движения в суставах стали безболезненными, купирова-

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии этанерцептом у больного И.

Показатель	До терапии этанерцептом	Через 4 нед	Через 12 нед	Через 24 нед	Через 36 нед	Через 48 нед
Длительность утренней скованности, мин	180	0	0	0	0	0
Число болезненных суставов, абс.	5	0	0	0	0	0
Число суставов с активным артритом, абс.	4	0	0	0	0	0
Число суставов с нарушением функции, абс.	3	0	0	0	0	0
Энтезопатии	+	–	–	–	–	–
Проба Томмаера, см	25	5	0	0	0	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка врача), баллы	85	0	0	0	0	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка родителя), баллы	90	40	15	0	0	0
Индекс качества жизни CHAQ, баллы	1,79	0,64	0	0	0	0
СОЭ, мм/ч	43	14	12	4	2	2
Гемоглобин, г/л	125	128	139	147	143	145
Ревматоидный фактор, МЕ/л (норма < 20 МЕ/л)	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
СРБ, мл/л (норма < 5 мг/л)	26,05	4,98	< 1	< 1	< 1	< 1
Активность заболевания по критериям АКР педи		Стадия неактивной болезни	Стадия неактивной болезни	Стадия неактивной болезни	Ремиссия болезни	Ремиссия болезни

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (минимально возможное значение 0, максимальное — 100 баллов); CHAQ — Children Health Assessment Questionnaire (минимально возможное значение 0, максимальное — 3 балла); АКР педи — критерии Американской коллегии ревматологов.

Энбрел

ИСПОЛНЯЕТ ЖЕЛАНИЯ

детей с ювенильным артритом



Генно-инженерный биологический препарат 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, псориатический артрит, 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 °C. Не замораживать.

Восстановленный раствор хранить во флаконах при температуре от 2 до 8 °C 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, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00



лись экссудативные изменения, вырос объем движений во всех группах суставов, выросла общая активность ребенка (см. табл.). Активность заболевания по ВАШ снизилась как по мнению врача, так и родителей пациента; зарегистрирована ремиссия увеита, местное лечение не требовалось. По данным лабораторных исследований нормализовались СОЭ и сывороточный уровень СРБ (см. табл.). Уже через 4 нед от начала терапии у ребенка была зафиксирована стадия неактивной болезни, о чем свидетельствовало отсутствие суставов с признаками активного артрита, нормальные лабораторные показатели активности, ремиссия увеита. Мальчику были отмены НПВП.

Положительный эффект сохранился к 12-й и 24-й нед наблюдения, активности болезни по ВАШ не было как по мнению врача, так и по мнению родителей ребенка (см. табл.).

Рис. 1а. Экссудативные изменения в правом грудино-ключичном сочленении до лечения



Рис. 2а. Экссудативные изменения в коленных суставах до лечения



Рис. 3а. Функциональная способность правого коленного сустава до лечения



Рис. 4а. Функциональная способность левого коленного сустава до лечения



Рис. 1б. Грудино-ключичные сочленения после лечения



Рис. 2б. Коленные суставы после лечения



Рис. 3б. Функциональная способность правого коленного сустава после лечения

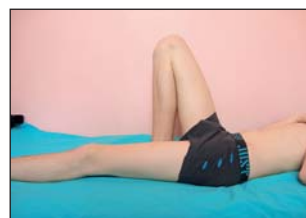


Рис. 4б. Функциональная способность левого коленного сустава после лечения



В настоящее время больному проводится терапия этанерцептом. Ее общая продолжительность составляет 52 нед.

Мальчик чувствует себя хорошо. Острых воспалительных изменений в коленных и мелких суставах и грудино-ключичных сочленениях нет (рис. 1б, 2б), во всех группах суставов восстановился полный объем движений (рис. 3б, 4б). Все движения безболезненные, ригидности в позвоночнике и энтезопатий нет. Ребенок себя обслуживает, свободно ходит на цыпочках, пятках, приседает, достает руками до пола. В клиническом и иммунологическом анализе крови все показатели в нормальных пределах.

Мальчик регулярно осматривается окулистом. Весь период наблюдения увеит находится в неактивном состоянии. Местно лечение увеита не проводится. Оценка эффективности терапии этанерцептом по критериям АКР педи показала, что к 4-й нед было достигнуто 70% улучшение, к 12 и 24-й нед — 90% улучшение. К 7 мес была зафиксирована клинко-лабораторная ремиссия (см. табл.).

Высокая эффективность лечения этанерцептом обеспечила повышение качества жизни ребенка и его семьи.

В дебюте заболевания мальчик самостоятельно себя не обслуживал, требовалась посторонняя помощь, существовали трудности адаптации в домашней, повседневной и школьной жизни. Через год лечения ребенок полностью адаптировался, самостоятельно справляется с работой по дому, посещает школу и дополнительные занятия по интересам наравне со своими сверстниками, успешно занимается в секции плавания. О повышении качества жизни ребенка свидетельствует положительная динамика индекса качества жизни по SNAQ (см. табл.).

Через 1 год от начала терапии этанерцептом была проведена повторная магнитно-резонансная и компьютерная томография костей таза, которые показали полное купирование воспалительного процесса в илеосакральных сочленениях, восстановление хрящевой ткани и отсутствие деструктивных изменений костной ткани суставов.

За год наблюдения ребенок вырос на 18 см, что невозможно было бы при сохраняющейся высокой активности заболевания и применении глюкокортикоидных гормонов.

Анализ представленного клинического случая демонстрирует дебют ювенильного анкилозирующего спондилоартрита с агрессивным течением, характеризующийся быстрым развитием инвалидизации. Уже в дебюте ребенок перестал себя обслуживать и был не способен выполнять элементарные действия. В отделении было принято решение воздержаться от назначения стандартной иммуносупрессивной терапии в связи с быстрым ухудшением состояния пациента и достаточно медленным развитием терапевтического эффекта иммунодепрессантов. Также не стали назначать глюкокортикоиды перорально, учитывая их нежелательные эффекты. Быстро подавить активность заболевания удалось благодаря успешному применению растворимых рецепторов к ФНО α — этанерцепта. Уже после первых инъекций препарата у ребенка снизилась активность болезни. Применение препарата в течение года индуцировало клинко-лабораторную ремиссию и обеспечило повышение качества жизни мальчика до уровня здоровых сверстников.

Анализ скорости наступления и выраженности терапевтического эффекта этанерцепта показал, что назначение препарата на ранних стадиях болезни позволяет быстро добиться ремиссии, полностью восстановить функцию суставов, предотвратить прогрессирование деструкции в суставах и инвалидизацию пациентов. Мы считаем оправданным раннее включение в схему лече-

ния ЮАС современных, высокоэффективных методов лечения, таких как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Раннее назначение ГИБП позволяет быстро достичь желаемого результата, снизить активность заболевания, избавить ребенка от тяжелых страданий, предотвратить развитие необратимых или трудно

обратимых изменений. ГИБП дают возможность растущему организму формироваться в соответствии с возрастными нормами, вести нормальный, полноценный образ жизни, позволяют детям с тяжелыми ревматическими заболеваниями строить планы на будущее и их реализовывать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2010. 794 p.
- Никишина И.П. Диагностика ювенильных спондилоартритов: классификационный и нозологический подходы. *Consilium medicum*. 2006; 8 (2): 20–23.
- Peppmüller P.H., Moore T.L. Juvenile onset spondyloarthropathies. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2000; 12: 269–273.
- Prier A.M. Spondyloarthropathies in childhood. *Bailliere's Clin. Rheumatol.* 1998; 12: 287–307.
- Burgos-Vargas R., Pacheco-Tena C., Vazquez-Mellado J. Juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1997; 23: 569–598.
- Никишина И.П. Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит. Практическое руководство по детским болезням. Том III / под общей ред. В.Ф. Каколиной, А.Г. Румянцев. М.: Медпрактика. 2004. С. 620–649.
- Кузьмина Н.Н. Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит. Детская ревматология. Руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. М.: Медицина. 2002. С. 141–182.
- Логинова Е.Ю. Ювенильный артрит во взрослой ревматологической клинике: клинико-функциональная характеристика и исходы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
- Bowyer S., Roettcher P. and the members of the Pediatric Rheumatology Database Research Group. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. *J. Rheumatol.* 1996; 23: 1968–1974.
- Towner S.R., Michet C.J. Jr, O'Fallon W.M., Nelson A.M. The epidemiology of juvenile arthritis in Rochester, Minnesota 1960–1979. *Arthritis Rheum.* 1983; 26: 1208–1213.
- Andersson Gare B. Juvenile arthritis: who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1999; 17: 367–374.
- Manners P.J., Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis: why does it vary so much? *J. Rheumatol.* 2002; 29: 1520–1530.
- Бочкова А.Г. Серонегативные спондилоартриты: лечение анкилозирующего спондилита. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (2).
- Fearon U., Veale D.J. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2001; 26: 333–337.
- Kalden J.R. Emerging role of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatic diseases. *Arthritis Res.* 2002; 4 (Suppl. 2): 534–540.
- Mease P., Kivitz A.J., Burch F.X. et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2264–2272.
- Beutler B.A. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J. Rheumatol.* 1999; 26 (Suppl. 57): 16–21.
- Granfors K., Marker-Hermann E., De Kayser F. The cutting edge of spondyloarthropathy research in the millennium. *Arthritis Rheum.* 2002; 46 (3): 606–613.
- Mease P., Antoni C.E. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64 (Suppl. 2): 78–82.
- Бадокин В.С. Эффективность ингибиторов биологического ответа при псориатическом артрите. *Врач*. 2005; 5: 48–52.
- Reed M.R., Taylor A.L. Tumor necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis. *Intern. Med. J.* 2008; 38 (10): 781–789.
- Haibel H., Song I.H., Rudwaleit M. et al. Multicenter open-label study with infliximab in active ankylosing spondylitis over 28 week in daily practice. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26 (2): 247–252.
- Braun J., Deodhar A., Dijkmans B. et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Rheum.* 2008; 59 (9): 1270–1278.
- Griffoul I., Giraudeau B., Mulleman D. et al. Infliximab for treating axial spondylarthropathy in everyday practice. *Joint Bone Spine.* 2009; 76 (1): 39–43.
- Румянцева О.А. Исследование эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2006; 4: 11–19.
- Козлова А.Л., Алексеева Е.И., Валиева С.И. Эффективность инфликсимаба у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 8 (2): 20–26.
- Алексеева Е.И., Козлова А.Л., Валиева С.И. Новые возможности лечения ювенильного анкилозирующего спондилоартрита. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 9 (2): 23–31.
- Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И. и соавт. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 7 (2): 42–54.
- Алексеева Е.И., Валиева С.И., Денисова Р.В. Перспективы применения растворимых рецепторов к ФНО α в терапии ювенильных артритов. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 7 (5): 51–57.
- Moreland L.W., Schiff M.H., Baumgarthner S.W. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann. Int. Med.* 1999; 130: 478–486.
- Moreland L.W., Scott M.D., Baumgarthner W. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 141–147.
- Prince F.H., Twilt M., Ten Cate R. et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in JIA: the Dutch national register. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 68 (5): 635–641.
- 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.* 2008; 68 (4): 519–525.
- Nielsen S., Ruperto N., Gerloni V. et al. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26 (4): 688–692.
- 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.
- Robinson R.F., Nahata M.C., Hayes J.R. et al. Quality-of-Life Measurements in Juvenile Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Etanercept. *Clin. Drug. Investig.* 2003; 23 (8): 511–518.
- Palazzi C., D'Angelo S., Cantini F. et al. Etanercept in spondyloarthropathies. Part I: current evidence of efficacy. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011; 29 (5): 858–864.
- Navarro-Sarabia F., Fernandez-Sueiro J.L., Torre-Alonso J.C., Gratacos J. et al. High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study). *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50 (10): 1828–37.
- Braun J., van der Horst-Bruinsma I.E., Huang F., Burgos-Vargas R. et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (6): 1543–51.
- Dougados M., Braun J., Szanto S. et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (5): 799–804.
- Huang F., Zhang J., Huang J.L. et al. [A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, phase III clinical study of etanercept treatment of ankylosing spondylitis]. [Article in Chinese] *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2010; 49 (9): 741–5.
- Martin-Mola E., Sieper J., Leirisalo-Repo M., Dijkmans B.A. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010; 28 (2): 238–45.
- Dijkmans B., Emery P., Hakala M., Leirisalo-Repo M. et al. Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 2009; 36 (6): 1256–64.
- Horneff G., Schmeling H., Moebius D. et al. Efficacy of etanercept in active refractory juvenile spondylarthropathy: prospective open study of 40 patients [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (Suppl. 9): S91.
- Reiff A., Takei S., Sadeghi S. et al. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1411–1415.