

Т.М. Бзарова, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Р.В. Денисова, А.О. Лисицин, Н.А. Цурикова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения растворимых рецепторов к ФНО α у больной тяжелым полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита

Контактная информация:

Бзарова Татьяна Маратовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 18.05.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

В статье представлен случай раннего дебюта и тяжелого течения полиартикулярного варианта ювенильного ревматоидного артрита, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами и вторичной неэффективностью химерных моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО) α . Описано успешное применение растворимых рецепторов к ФНО α — этанерцепта в дозе 0,4 мг/кг массы тела. Больной проводится терапия этанерцептом в течение 12 нед. Уже через 4 нед от начала лечения уменьшились болезненность и экссудативные изменения в суставах и значительно вырос объем движений в них. Через 3 мес терапии этанерцептом достоверно повысилось качество жизни ребенка и его семьи.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, этанерцепт, лечение.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — это системное хроническое заболевание, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет [1]. ЮРА — одна из наиболее распространенных и инвалидирующих ревматических болезней у детей. Заболеваемость ЮРА составляет от 2 до 16 случаев на 100 тыс. детей в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮРА в разных странах составляет от 0,05 до 0,6% [2]. ЮРА характеризуется преимущественным деструктивным поражением суста-

вов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности. Подобные изменения являются причиной инвалидизации, а в некоторых случаях — смерти пациентов [3].

Основным клиническим проявлением заболевания является артрит. Патологические изменения в суставе характеризуются болью, припухлостью, деформациями и ограничением движений, повышением температуры

Т.М. Bzarova, Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, R.V. Denisova, A.O. Lisitsyn, N.A. Tsurikova

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

Experience of administration of soluble receptors to TNF α in patient with severe polyarticular type of juvenile rheumatoid arthritis

The article presents a case report of early debut and severe clinical course of polyarticular type of juvenile rheumatoid arthritis which was refractory to the treatment with classical immunosuppressants and secondary inefficiency of chimeric monoclonal antibodies to tumor necrotizing factor (TNF) α . Authors described successful administration of soluble receptors to TNF α — etanercept in dose 0,4 mg/kg of body weight. Patient receives etanercept during 12 weeks. In 4 weeks after the onset of treatment there was lessening of painfulness and exudative alterations of joints, increase of range of motions in them. The quality of life of child and child's family significantly improved in 3 months of treatment.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, etanercept, treatment.



кожи над суставом. У детей наиболее часто поражаются крупные и средние суставы, в частности коленные, голеностопные, лучезапястные, локтевые, тазобедренные, реже — мелкие суставы кисти. Типичным для ЮРА является поражение шейного отдела позвоночника и челюстно-височных суставов, что приводит к недоразвитию нижней, а в ряде случаев и верхней челюсти и формированию так называемой «птичьей челюсти» [4]. Особенностью ревматоидного поражения суставов является неуклонно прогрессирующее течение с развитием стойких деформаций и контрактур. Наряду с артритом у детей развивается выраженная атрофия мышц, расположенных проксимальнее сустава, вовлеченного в патологический процесс, общая дистрофия, задержка роста, ускоренный рост эпифизов костей пораженных суставов [4].

Одним из самых тяжелых вариантов ЮРА является полиартикулярный. Он развивается в возрасте от 3 до 16 лет и характеризуется развитием симметричного полиартрита. Начало болезни в раннем возрасте и полиартикулярное поражение суставов негативно сказываются на росте больных. Течение заболевания носит рецидивирующий и прогрессирующий характер. Для полиартикулярного варианта характерно быстрое — уже через 5–6 мес после дебюта — появление структурных изменений в суставах в виде единичных эрозий, сужения щелей, разволокнения суставных поверхностей костей. Ребенок может обездвижиться в первые месяцы болезни. У 10% пациентов развиваются тяжелые деструктивные изменения в основном со стороны тазобедренных и челюстно-височных суставов. У 70% больных, не получающих адекватную иммуносупрессивную терапию, к концу первого года болезни формируется полиартикулярное и генерализованное поражение суставов, почти у 90% больных — инвалидизация, прогрессирует также костно-хрящевая деструкция. Через год структурные изменения в суставах в виде единичных эрозий и сужения суставных щелей выявляются у всех больных с полиартритом. К концу второго года болезни сохраняются и прогрессируют анатомические изменения в суставах (сужение межсуставных щелей, эрозии суставных поверхностей, развитие анкилозов). Инвалидизация к концу второго года болезни развивается у всех больных с полиартикулярным вариантом ЮРА [5].

У больных с ранним началом полиартрита имеется риск развития увеита. Изменения в суставах часто сопровождаются изменениями в анализе периферической крови: отмечается повышение СОЭ до 40–50 мм/ч, умеренный лейкоцитоз с незначительным ядерным сдвигом нейтрофилов влево, гипохромная анемия, тромбоцитоз. Наблюдается также повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ), IgM и IgG в сыворотке крови [2].

ЮРА — это заболевание с неблагоприятным прогнозом у большинства больных [5]. Так, деструктивный симметричный полиартрит формируется у 40% пациентов с олигоартритом с ранним началом. У подростков с серопозитивным полиартритом высок риск развития тяжелого деструктивного артрита, инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата. У больных с поздним началом возможна трансформация заболевания в анки-

лозирующий спондилит. У 15% больных с увеитом возможно развитие слепоты. Все дети с ранним дебютом полиартикулярного серонегативного ЮРА имеют неблагоприятный прогноз. Вместе с тем ранняя диагностика и своевременное начало адекватной иммуносупрессивной терапии — еще до появления деструктивных изменений в суставах и инвалидизации пациента могут этот прогноз изменить [5].

Достижение контроля над течением заболевания представляется возможным только благодаря патогенетической терапии, направленной на различные механизмы его развития [6–12]. Развитие науки позволило лучше изучить отдельные звенья патогенеза ревматоидного артрита, роль ряда цитокинов в развитии основных событий, которые имеют место, как на уровне целостного организма, так и на уровне сустава. Углубление знаний о механизмах развития аутоиммунных заболеваний, к которым относится как ревматоидный артрит взрослых, так и ЮРА, явилось основой для развития новых биологических методов лечения. Они направлены на специфические субстанции, которые принимают участие в иммунологических процессах и в развитии реакций воспаления [12]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии тяжелого полиартикулярного варианта ювенильного ревматоидного артрита, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами [13–17]. Такими препаратами могут стать биологические агенты, полученные генно-инженерным путем [18].

Мы хотим представить историю болезни девочки с тяжелым полиартикулярным вариантом ЮРА, торпидным к лечению классическим иммунодепрессантом.

Больная Ю., возраст 6 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с ноября 2008 г. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне обострения хронического пиелонефрита, срочных родов. Масса при рождении составила 3480 г, длина тела — 52 см. До 5 мес 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 июне 2005 г. в возрасте 1 года, когда впервые появились боль и припухлость в области правого коленного сустава. В клиническом анализе крови: СОЭ — 23 мм/ч, уровень Hb — 94 г/л, число лейкоцитов — $8,4 \times 10^9$ /л. Ревматоидный фактор (РФ) отрицательный. Лечилась по месту жительства с диагнозом реактивный артрит. Получала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антибактериальные препараты, глюкокортикоиды внутрисуставно с кратковременным положительным эффектом. Несмотря на проводимую терапию, заболевание неуклонно прогрессировало, в патологический процесс постепенно вовлекались другие суставы и уже через 1 год суставной синдром носил полиартикулярный характер с пораже-



нием коленных, голеностопных, тазобедренных, лучезапястных и мелких суставов кистей рук. Появилась утренняя скованность до 120 мин. В клиническом анализе крови: СОЭ — 40 мм/ч, уровень Hb — 85 г/л, число лейкоцитов — $10,5 \times 10^9$ /л. В иммунологическом анализе крови: СРБ — резко положительный (+++), ревматоидный фактор — отрицательный. Ребенку был поставлен диагноз «ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант». В стационаре по месту жительства по тяжести состояния был назначен метилпреднизолон для перорального приема в дозе 4 мг в сутки и гидроксихлорохин в дозе 0,1 мг в сутки. На фоне проводимой терапии состояние девочки несколько улучшилось — уменьшилась болезненность, несколько вырос объем движений в пораженных суставах. Однако при попытке снижения дозы глюкокортикоидов отмечалось выраженное обострение суставного синдрома. В связи с этим в октябре 2006 г. к терапии был добавлен циклоспорин в дозе 3,0 мг/кг массы тела в сутки. Однако положительный эффект был кратковременным, и улучшение наступало только после внутривенного или внутрисуставного введения глюкокортикоидов.

Через 1,5 года от начала заболевания у ребенка развился генерализованный суставной синдром, больная перестала самостоятельно ходить, отмечалась выраженная гипотрофия, лимфаденопатия, сохранялись высокими лабораторные показатели активности, появились деструктивные изменения в суставах. Летом 2007 г. гидроксихлорохин был отменен и назначен метотрексат *per os* в дозе 10 мг/м² поверхности тела в неделю. На фоне комбинированной терапии метотрексатом, циклоспорином и метилпреднизолоном несколько снизилась активность заболевания, уменьшилась длительность утренней скованности, купировалась болезненность в пораженных суставах. Все это позволило в феврале 2008 г. отменить метилпреднизолон для перорального приема. На фоне отмены глюкокортикоида была отмечена отрицательная динамика со стороны клинических и лабораторных показателей активности заболевания. Для определения тактики дальнейшего ведения девочка была направлена в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

Впервые в отделение ребенок поступил в ноябре 2008 г., через 3 года от начала заболевания. Состояние при поступлении расценивалось как тяжелое за счет признаков хронической интоксикации, надпочечниковой недостаточности и полиартикулярного суставного синдрома. Отмечались выраженная мышечная и общая гипотрофия. В коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых, мелких суставах кистей рук были выражены экссудативные изменения. Пальцы рук веретенообразно изменены, лодыжки сглажены, ахилловы сухожилия утолщены. Резко ограничены и болезненны движения во всех суставах, включая тазобедренные, челюстно-височные и шейный отдел позвоночника. В коленных, локтевых суставах сформировались сгибательные контрактуры. В клиническом анализе крови: СОЭ — 30 мм/ч, Hb — 90 г/л, число эритроцитов — $3,93 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов — $12,8 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — 612×10^9 /л. В иммунологическом анализе крови: сывороточная концентрация IgG — 1530 мг%

(норма 823–869), СРБ — 2,05 мг% (норма до 0,8). Со стороны внутренних органов изменений выявлено не было. На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторных и инструментальных методов исследования был подтвержден диагноз: «ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант». Также была констатирована гормонозависимость. Девочка перестала расти. В возрасте 4,5 лет ее рост составил 94 см (отставание в росте от должного значения составило 6–10 см).

Учитывая полиартикулярный характер суставного синдрома, высокие лабораторные показатели активности заболевания, недостаточную эффективность комбинированной терапии метотрексатом и циклоспорином в низких дозах в течение 1,5 лет, было принято решение о повышении доз препаратов: метотрексата — до 25 мг/м² поверхности тела в неделю и циклоспорина — до 4,5 мг/кг массы тела в сутки. Данную терапию девочка получала в течение 3 мес. За это время не было отмечено значительных изменений в состоянии ребенка: сохранялись экссудативно-пролиферативные изменения в коленных, голеностопных, тазобедренных, лучезапястных и мелких суставах кистей рук. Незначительные изменения были отмечены и со стороны лабораторных показателей активности заболевания. В клиническом анализе крови: СОЭ осталась прежней — 26 мм/ч, несколько повысился уровень Hb — до 96 г/л, число эритроцитов — до $4,37 \times 10^{12}$ /л, нормализовалось число лейкоцитов — $8,1 \times 10^9$ /л, отмечался тромбоцитоз — до 740×10^9 /л. В иммунологическом анализе крови: незначительно снизилась сывороточная концентрация IgG — до 1370 мг%, уровень СРБ увеличился до 6,13 мг%.

Учитывая раннее начало заболевания, признаки агрессивного течения ревматоидного артрита (полиартикулярный суставной синдром, высокую иммунологическую активность, гормонозависимость, неэффективность проводимой ранее иммуносупрессивной терапии), в феврале 2009 г. был отменен циклоспорин и начата биологическая терапия препаратом моноклональных антител к фактору некроза опухоли альфа (ФНО) α — инфликсимабом, в дозе 100 мг на введение (8,8 мг/кг массы тела). Уже после первой инфузии препарата отмечен положительный эффект: купировались островоспалительные изменения, вырос объем движений в пораженных суставах, исчезла утренняя скованность. В анализах крови повысился уровень Hb (96 и 107 г/л до и после лечения, соответственно), нормализовалось число тромбоцитов (740×10^9 и 495×10^9 /л, соответственно), снизилась СОЭ (с 26 до 10 мм/ч) и сывороточная концентрация СРБ (с 6,13 до 0,2 мг%). Девочка начала расти и за последующие 2 мес выросла на 6 см.

Учитывая хороший ответ на терапию инфликсимабом, лечение было продолжено. Однако после 3-го введения препарата, утренняя скованность вновь выросла до 60 мин, появились островоспалительные изменения, болезненность и ограничение движений в коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных и межфаланговых суставах кистей, а также в тазобедренных суставах, шейном отделе позвоночника и челюстно-височных сочленениях.



Проведенное в нашем отделении исследование эффективности терапии инфликсимабом при различных вариантах ЮРА показало, что у 30% больных полиартикулярным вариантом ЮРА через 2–4 мес после начала лечения развивается вторичная резистентность к препарату, проявляющаяся повышением активности суставного синдрома и лабораторных показателей активности болезни [19–20]. Было показано, что инфликсимаб индуцирует развитие стойкой клинико-лабораторной ремиссии (по критериям Европейской лиги против ревматизма) у 97% больных ранним артритом и лишь у 72% детей с поздним ЮРА [20]. У нашей пациентки инфликсимаб был назначен через 3,5 года от начала лечения, а через 2 мес от начала терапии развилась вторичная резистентность. В связи с этим в мае 2009 г. лечение инфликсимабом было прекращено. Было принято решение о проведении пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю. Проведено 4 инфузии с последующим переходом на внутримышечное введение препарата в дозе 25 мг/м² поверхности тела в неделю. Пульс-терапию метотрексатом девочка перенесла хорошо, без побочных реакций с временным положительным эффектом. Однако после перехода на внутримышечный путь введения метотрексата состояние ее постепенно ухудшалось, нарастали слабость, артралгии, утренняя скованность, суставной синдром.

В декабре 2009 г. девочка повторно госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН с обострением заболевания. При поступлении обращали на себя внимание признаки хронической интоксикации, общая слабость, бледность кожных покровов, «тени» под глазами, лимфаденопатия, полиартикулярный суставной синдром со значительным ограничением движений в коленных, тазобедренных, голеностопных, локтевых, лучезапястных и межфаланговых суставах кистей, а также в шейном отделе позвоночника и челюстно-височных сочленениях.

Анализ истории болезни ребенка свидетельствовал о неэффективности противоревматической терапии, включая глюкокортикоиды для перорального приема, гидроксихлорохина, циклоспорино в сочетании с гидроксихлорохином, монотерапии циклоспорином, монотерапии метотрексатом, комбинированной терапии метотрексатом и циклоспорином, пульс-терапии метотрексатом и блокатор ФНО α — инфликсимаб. Более того, классические иммунодепрессанты девочке были назначены лишь на втором году болезни, а блокатор ФНО α — инфликсимаб через 3,5 года от начала заболевания.

Перед нами стояла очень сложная задача. С одной стороны были использованы и оказались неэффективны практически все основные схемы терапии полиартикулярного варианта ЮРА. При этом мы хотели избежать повторного назначения глюкокортикоидов для внутривенного, перорального и внутрисуставного введения, так как первоначальное назначение метилпреднизолона не предотвратило развития инвалидизации и вызвало тяжелые побочные эффекты. С другой стороны первый ответ на терапию инфликсимабом свидетельствовал

о том, что больная чувствительна к ингибиторам ФНО α . Вторичная неэффективность к химерным моноклональным антителам к ФНО α развивается в связи с появлением нейтрализующих антител [21]. Следовательно, учитывая первый ответ больной на ингибитор ФНО α и наш предыдущий опыт переключения с одного блокатора на другой [22], было принято решение о назначении второго ингибитора ФНО α , к которому не синтезируются нейтрализующие антитела. Таким препаратом стал этанерцепт (Энбрел).

Этанерцепт представляет собой комбинированный препарат, состоящий из 2 компонентов — Fc-фрагмента IgG человека и рекомбинантных димерных форм растворимых ФНО-рецепторов-p75 [23]. Этанерцепт на 100% состоит из человеческого белка, что отличает его от инфликсимаба, который в своем составе содержит 25% мышинного белка [23].

Эффективность монотерапии этанерцептом и его комбинации с метотрексатом была показана в открытых нерандомизированных и рандомизированных контролируемых исследованиях у взрослых с ревматоидным артритом и детей с ЮРА [24–30]. В одном из исследований проводилась оценка эффективности этанерцепта у 164 детей с различными вариантами ЮРА, из них у 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) было отмечено через 3 мес терапии этанерцептом. Клинико-лабораторная ремиссия была зарегистрирована у 59 (36%) пациентов с поли- и олигоартритом. Наименее эффективной терапия этанерцептом была у больных системным вариантом болезни, что отражает общую статистику эффективности ингибиторов ФНО α [27].

В исследовании, включавшем 40 пациентов с ЮРА, оценивалось влияние этанерцепта на прогрессирование костно-хрящевой деструкции [28]. Результаты исследования показали, что 30, 50 и 70% улучшение по педиатрическим критериям АКР было зафиксировано у 77, 72 и 50% пациентов, соответственно. Кроме того, среднее изменение костно-запястного индекса Познански через 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 безопасности и эффективности терапии этанерцептом у пациентов с ЮРА проводилось на протяжении 8 лет [29]. В исследование вошло 69 больных, из них 42 ребенка получали терапию этанерцептом в течение 4-х лет, 26 пациентов — 8 лет. У 100% пациентов было зарегистрировано 70% улучшение по педиатрическим критериям АКР 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.



Рис. 1. Общий вид больной до (А) и на фоне 12-недельной терапии этанерцептом (Б)



Рис. 2. Функциональная способность лучезапястных суставов до (А) и на фоне 12-недельной терапии этанерцептом (Б)

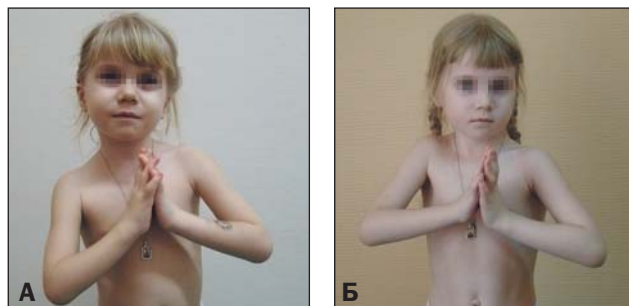


Рис. 3. Функциональная способность локтевых суставов до (А) и на фоне 12-недельной терапии этанерцептом (Б)

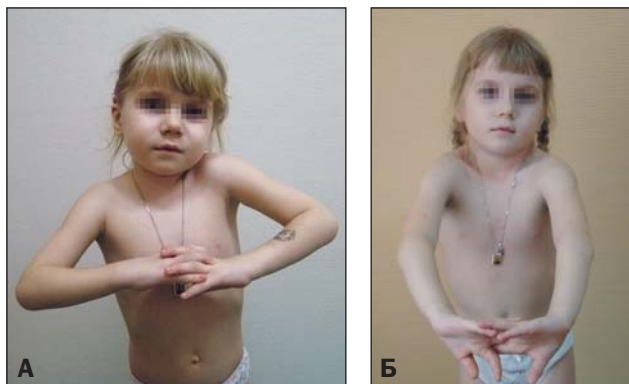
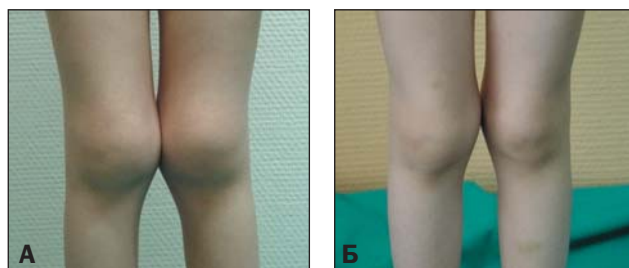


Рис. 4. Припухлость коленных суставов до начала лечения (А) и ее купирование на фоне 12-недельной терапии этанерцептом (Б)



Учитывая положительные результаты клинических исследований эффективности и безопасности этанерцепта у детей, больной Ю. была начата терапия 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 (проведена реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки).

До начала терапии этанерцептом состояние девочки расценивалось как тяжелое: отмечалась длительная (в течение 120 минут) утренняя скованность, слабость, артралгии, выраженные боли в тазобедренных суставах в ночные часы, ребенок самостоятельно не мог встать с постели (табл.). На момент поступления у ребенка наблюдался активный полиартрит (рис. 1А): в лучезапястных (рис. 2А), локтевых (рис. 3А), коленных (рис. 4А, 5А), голеностопных, межфаланговых суставах кистей (рис. 6А, 7А) отмечались экссудативно-пролиферативные изменения (см. табл.). Во всех группах суставов были выражены болезненность и ограничение функциональной активности. В коленных и локтевых суставах сформировались сгибательные контрактуры. У ребенка отмечалось ограничение функциональной активности: уши, лопатки, плечи кистями рук не доставала, не ходила, не садилась на корточки (см. рис. 5А), пальцы в кулаки не собирала (см. рис. 7А), самостоятельно себя не обслуживала (см. табл.).

Анализ качества жизни до начала терапии этанерцептом по опросникам PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module выявил, что показатели качества жизни были низкими как по данным родительской, так и детской версии (рис. 8, 9). Оценка функционального статуса пациента показала выраженную функциональную недостаточность: по опроснику Children Health Assessment Questionnaire (CHAQ) 2,375. До начала терапии отмечались высокие лабораторные показатели активности болезни (см. табл.).

22 января 2010 г. было начато лечение этанерцептом. Девочка также продолжала получать терапию метотрексатом в дозе 25 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно. Побочных реакций на введение этанерцепта отмечено не было. К настоящему моменту больная получает терапию этанерцептом в течение 12 нед. Анализ темпов развития эффекта этанерцепта показал, что уже после первой инъекции препарата значительно уменьшилась выраженность боли в суставах. Через 3 дня от начала терапии уменьшилась продолжительность утренней скованности, девочка начала легче вставать по утрам после сна. В контрольном клиническом анализе крови через 3 дня от начала терапии повысился уровень Hb, снизились СОЭ и сывороточная концентрация СРБ (см. табл.).

Через 4 нед после первого введения этанерцепта в состоянии ребенка отметилась явная положительная динамика: купировались утренняя скованность, ребенок самостоятельно начал передвигаться с самого утра, движения в суставах стали безболезненными, уменьшились экссуда-



Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии этанерцептом у больной Ю.

Показатель	До терапии этанерцептом	Через 4 нед от начала терапии	Через 12 нед от начала терапии
Длительность утренней скованности, мин	120	0	0
Число болезненных суставов, абс.	35	12	0
Число суставов с экссудацией, абс.	30	15	10
Число суставов с ограничением функции, абс.	35	20	4
Индекс боли Ричи, баллы	38	20	0
Активность заболевания по шкале ВАШ (оценка врача), баллы	80	36	30
Активность заболевания по шкале ВАШ (оценка родителя), баллы	86	40	26
Индекс качества жизни CHAQ, баллы	2,4	1,6	1,1
СОЭ, мм/ч	52	5	7
НЬ, г/л	90	109	107
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,0	4,2	4,2
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	438	389	357
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	9,0	7,8	8,6
СРБ, мг% (норма < 5 мг%)	52,7	4,8	2,3
IgG, мг% (норма 823–869 мг%)	1240	994	844

Примечание.

ВАШ — визуальная аналоговая шкала (минимальное значение — 0, максимальное — 100 баллов);

CHAQ — Children Health Assessment Questionnaire (минимальное значение — 0, максимальное — 3 балла).

тивные изменения, значительно вырос объем движений во всех группах суставов, уменьшилась выраженность контрактуры в коленных и локтевых суставах, выросла общая активность больной (см. табл.). Уменьшилось число болезненных суставов, число суставов с экссудацией, число суставов с ограничением движений (см. табл.). Снизилась активность заболевания, оцененная с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) как врачом, так и родителем пациентки. В клиническом анализе крови через 4 нед от начала терапии повысился уровень НЬ, нормализовались СОЭ и СРБ (см. табл.). Анализ качества жизни показал, что уже через 4 нед от начала лечения этанерцептом повысилось качество жизни девочки по всем шкалам опросников (см. рис. 8, 9).

Рис. 6. Припухлость мелких суставов кистей до начала лечения (А) и ее уменьшение на фоне 12-недельной терапии этанерцептом (Б)

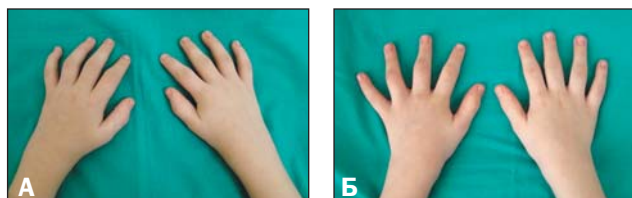


Рис. 5. Функциональная способность коленных суставов до (А) и на фоне 12-недельной терапии этанерцептом (Б)

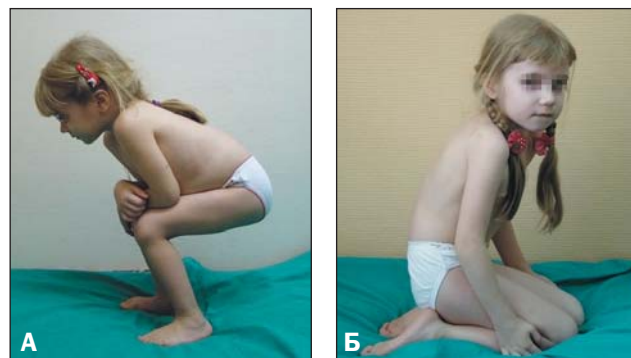


Рис. 7. Функциональная способность мелких суставов кистей до (А) и на фоне 12-недельной терапии этанерцептом (Б)

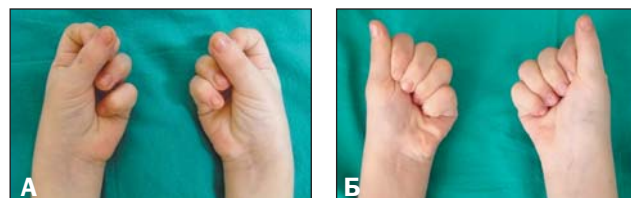
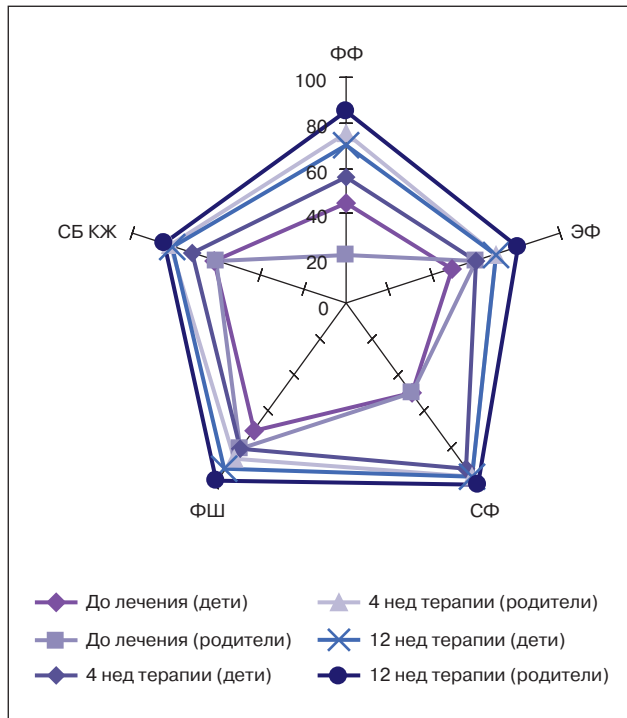




Рис. 8. Профиль качества жизни больной Ю. 6 лет до и на фоне лечения этанерцептом (опросник PedsQL Generic Core Scale)



Примечание.
ФФ — физическое функционирование; ЭФ — эмоциональное функционирование; СФ — социальное функционирование; ФШ — жизнь в детском саду/школе (ролевое функционирование); СБ КЖ — суммарный балл качества жизни.

Рис. 9. Профиль качества жизни больной Ю. 6 лет до и на фоне лечения этанерцептом (опросник PedsQL Rheumatology Module)

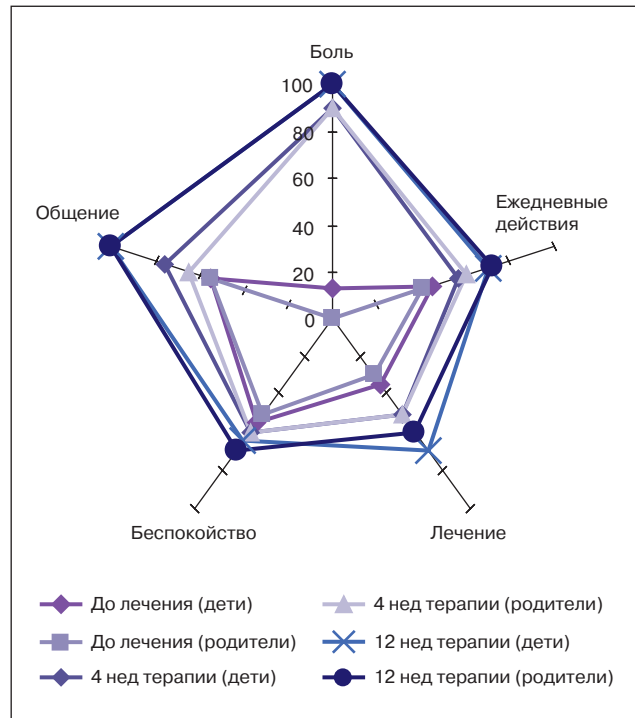


Рис. 10. Улучшение эмоционального фона через 12 недель терапии этанерцептом



Положительный эффект сохранился и к 12 нед от начала лечения (см. табл.). Уменьшились экссудативные изменения в суставах (рис. 1Б, 4Б, 6Б), полностью исчезла утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах (рис. 2Б, 3Б, 5Б, 7Б). Нормализовалась сывороточная концентрация IgG (см. табл.). Изменения коснулись и качества жизни ребенка, которое к 12 нед от начала лечения этанерцептом значительно улучшилось (см. рис. 8, 9).

Эффект терапии также оценивался по педиатрическим критериям (АКР). К 4 нед терапии этанерцептом удалось достичь 30% улучшения, а к 12 нед лечения — 50% улучшения в состоянии здоровья ребенка.

Функциональную активность пациентки определяли по индексу качества жизни в баллах от 0 до 3 (по опроснику CHAQ). До начала терапии этанерцептом CHAQ составил 2,375, что соответствует тяжелому течению ЮРА [31]. На фоне терапии качество жизни ребенка и ее семьи значительно возросло, и CHAQ составил 1,625 на 4 нед и 1,125 — на 12 нед лечения ингибитором ФНО (см. табл.).

Таким образом, уже через 3 месяца от начала терапии этанерцептом (Энбрел) у девочки не только восстановился объем движений в пораженных суставах и нормализовались лабораторные показатели активности болезни, но и повысилось качество жизни (рис. 10).

Анализ представленного клинического случая демонстрирует очень тяжелое непрерывно рецидивирующее



течение полиартикулярного варианта ЮРА, характеризующееся быстрой инвалидизацией, низким качеством жизни, высоким индексом функциональной недостаточности, гормонозависимостью и торпидностью к традиционным иммунодепрессантам и вторичной неэффективностью к химерным моноклональным антителам ФНО α . Решение переключиться на лечение вторым ингибитором ФНО α — этанерцептом, к которому не вырабатываются нейтрализующие антитела, было оправданным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brewer E.J., Bass J., Baum J. Current proposed revision of JRA criteria // *Arthritis Rheum.* — 1977; 20 (Suppl.): 195.
2. Педиатрия. Клинические рекомендации / под ред. А.А. Баранова. — М.: Геотар-Медиа, 2009: 387–420.
3. Szer I.S., Kimura Y., Malleson P.N., Southwood T.R. Arthritis in children and adolescents. Juvenile idiopathic arthritis. — Oxford: University Press, 2006. — 456 p.
4. Textbook of paediatric rheumatology / Cassidy J., Petty R., eds. 5th Ed. — Elsevier Saunders, 2005.
5. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под ред. А.А. Баранова — М., 2007: 325–339.
6. Яковлева А.А., Краснова К., Ченчикова Э. Д-пенициламин в терапии ревматоидного артрита у детей / в кн.: Материалы международного научн. симпозиума по ревматологии. — Тбилиси, 1980: 120–121.
7. Долгополова А.В., Бисярина В.П., Алексеев Л.С. и др. Разработка критериев ранней диагностики ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) // *Вопросы ревматологии.* — 1979; 4: 3–7.
8. Яковлева А.А. Некоторые соображения о применении цитотоксических препаратов при ревматоидном артрите у детей // *Педиатрия.* — 1981; 2: 27–33.
9. Кузьмина Н.Н., Шахбазян И.Е., Брюэр Э. и др. Терапевтическая эффективность ауринофина при ювенильном ревматоидном артрите по результатам советско-американского исследования / Тезисы докладов Всесоюзной конференции ревматологов. — М., 1988: 1.
10. Шахбазян И.Е. О внутрисуставном введении гидрокортизона при инфекционном неспецифическом полиартрите у детей / Тезисы докладов научной конференции 1-го ММИ им. И.М. Сеченова. — М., 1966.
11. Жолобова Е.С., Шахбазян И.Е. Внутрисуставное применение дипроспана у больных с ювенильным ревматоидным артритом // *Детская ревматология.* — 1996; 3: 7–10.
12. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия «Аутоиммунные заболевания», № 5. — М., 2002. — 127 с.
13. 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.
14. Minden K., Niewerth M., Listing J. et al. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2002; 46: 2392–2401.
15. 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.
16. El-Gabalawy H.S., Lipsky P.E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? // *Arthritis Res.* — 2004; 4 (2): 297–301.
17. 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

Уже после первых инъекций препарата у ребенка снизилась активность болезни. Дальнейшее использование этанерцепта обеспечило снижение активности суставного синдрома, уменьшение числа суставов с активным артритом, восстановление функции в большинстве пораженных суставов, снижение лабораторных показателей активности, преодоление гормонозависимости и значительное повышение качества жизни девочки и ее семьи.

- 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.
18. Woo P. The cytokine network in juvenile chronic arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* — 1997; 23 (3): 491–498.
19. 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.
20. 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 4th Conference Biological Agents and Emerging Treatments in the Management of Rheumatic Diseases. — Italy, Genoa — May 27th — 30st, 2010.
21. Алексеева Е.И., Григорьева А.А., Денисова Р.В. Причины развития резистентности к ингибиторам ФНО α и пути ее преодоления // *Вопросы современной педиатрии.* — 2009; 8 (6): 42–47.
22. Алексеева Е.И., Лисицин А.О., Карагулян Н.А. Адалимуаб: новые возможности лечения ювенильных артритов // *Вопросы современной педиатрии.* — 2009; 8 (3): 88–94.
23. 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.
24. Moreland L.W., Scott M.D., Baumgarther W. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein // *New Engl. J. Med.* — 1997; 337: 141–147.
25. Moreland L.W., Schiff M.H., Baumgarthner S.W. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis // *Ann. Int. Med.* — 1999; 130: 478–486.
26. 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): 519–25.
27. 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.* — 2009; 68 (5): 635–41.
28. 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): 688–92.
29. 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): 1496–504.
30. 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.
31. Насонов Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации. — М.: Геотар-Медиа, 2005: 25–71.