

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Бзарова¹, С.И. Валиева¹, Р.В. Денисова¹, Н.А. Цурикова¹, Е.В. Митенко¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

Терапевтические возможности этанерцепта в лечении системного варианта ювенильного ревматоидного артрита

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, декан ФПО 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) 134-14-94, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 06.06.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В статье представлен случай тяжелого течения системного варианта ювенильного ревматоидного артрита, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами и недостаточной эффективностью химерных моноклональных антител к ФНО α . Пациентке было проведено 2 курса терапии антителами к CD20 на В лимфоцитах, что позволило купировать все системные проявления заболевания. Подавить активность суставного синдрома удалось лишь благодаря успешному применению растворимых рецепторов к ФНО α — этанерцепта в дозе 0,4 мг/кг массы тела. Больной проводится терапия этанерцептом в течение 24 нед. Уже через 4 нед от начала лечения уменьшились болезненность и экссудативные изменения в суставах, значительно увеличился объем движений в них. Через 6 мес терапии этанерцептом повысилось качество жизни ребенка и его семьи.

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

141

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — системное хроническое заболевание, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет [1]. ЮРА — одно из наиболее распространенных и самых инвалидизирующих ревматических болезней у детей [2]. Заболеваемость ЮРА составляет от 2 до 16 случаев на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет; распространенность в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%. Весьма неблагоприятная ситуация по ревматоидному артриту в Российской Федерации наблюдается у подростков: распространенность заболевания составляет

116,4 на 100 тыс. (для сравнения: у детей в возрасте до 14 лет — 45,8 на 100 тыс.), а первичная заболеваемость — 28,3 на 100 тыс. (у детей в возрасте до 14 лет — 12,6 на 100 тыс.) [3].

ЮРА характеризуется преимущественно деструктивным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [2].

В основе возникновения и, как правило, прогрессирующего развития ЮРА лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции,

E.I. Alexeeva^{1, 2}, T. M. Bzarova¹, S.I. Valieva¹, R. V. Denisova¹, N.A. Tsurikova¹, E.V. Mitenko¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Therapeutic capabilities of etanercept in treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis

The article presents a clinical case of severe systemic juvenile rheumatoid arthritis, refractory to traditional immunosuppressive treatment and with insufficient efficacy of chimeric homogenous anti-TNF α antibodies. The patient received 2 courses of anti-B-lymphocyte's-CD20-antibodies that helped to arrest all systemic manifestations of the disease. Articular syndrome was arrested only with the help of soluble receptors to TNF α — etanercept, given in following dose — 0.4 mg per kg of body mass. The patient has been on treatment with etanercept for 24 weeks. Joint tenderness and exudation were diminished already after the first 4 weeks of treatment, also there was a dramatic increase in joint motion range. After 6 months of therapy we have managed to improve the patients and his family quality of life.

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

которые проявляются определенной клинической картиной, снижением качества жизни и, нередко, тяжелой инвалидизацией детей [2, 4].

Один из самых тяжелых вариантов ЮРА — системный. Характеризуется острым началом с фебрильной или гектической лихорадкой; пятнистой, линейной, реже — пятнисто-папулезной и геморрагической сыпью; кардитом, полисерозитом, васкулитом, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, миалгиями, артралгиями. Суставной синдром протекает по типу олиго- или полиартрита. В ряде случаев наблюдается отставленный во времени суставной синдром, который развивается через несколько месяцев, а иногда и лет, после дебюта системных проявлений. В суставах преобладают экссудативные изменения. В более поздние сроки развиваются деформации и контрактуры суставов. Практически у всех больных в среднем на 4 году болезни (а иногда и раньше) развивается коксит с последующим асептическим некрозом головок бедренных костей. В клиническом анализе периферической крови отмечается значительный лейкоцитоз (до 30–50 тыс. лейкоцитов) с нейтрофильным сдвигом влево (до 25–30% палочкоядерных лейкоцитов, иногда — до миелоцитов), повышение СОЭ — до 50–80 мм/ч, гипохромная анемия, тромбоцитоз. Характерно также повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) и иммуноглобулина (Ig) G в сыворотке крови [5].

Пик заболеваемости системным вариантом ЮРА приходится на возраст от 1 до 5 лет, но может развиваться и у подростков. Системный ЮРА встречается с одинаковой частотой как у мальчиков, так и у девочек; может протекать с неожиданными обострениями и ремиссиями длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет. Примерно у половины больных суставной синдром характеризуется непрерывно рецидивирующим прогрессирующим характером течения [3].

До недавнего времени системный вариант ЮРА считался заболеванием с неблагоприятным прогнозом у большинства больных. Основными осложнениями этого варианта болезни являются вторичный амилоидоз, гемафагоцитарный синдром, выраженная задержка роста и полового развития, различные инфекции. В настоящее время при системном варианте ЮРА у 40–50% детей прогноз благоприятный, может наступить ремиссия продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет. Однако обострение заболевания может развиваться спустя годы после стойкой ремиссии. У 1/3 больных отмечается непрерывно рецидивирующее течение заболевания. Наиболее неблагоприятный прогноз — у детей с упорной лихорадкой, тромбоцитозом, длительной глюкокортикоидной терапией. У 50% больных развивается тяжелый деструктивный артрит. У 20% во взрослом возрасте отмечается амилоидоз, у 65% — тяжелая функциональная недостаточность [6].

Исход заболевания определяется ранним назначением адекватной терапии. Лечение одним или даже двумя традиционными иммуносупрессивными препаратами не всегда влияет на сложный многоплановый механизм развития болезни, динамику клинических показателей активности воспаления и скорость прогрессирования

костно-хрящевой деструкции. Достижение контроля над течением заболевания представляется возможным только благодаря патогенетической терапии, направленной на различные механизмы его развития [6–10].

У каждого пациента структура и «траектория» патогенеза весьма индивидуальна: он может иметь разные «стартовые» звенья, различную взаимосвязь и последовательность активации отдельных компонентов механизма развития, включать или не включать «порочные» круги. В большей мере это связано с полиморфизмом генома пациента. Именно поэтому работа врача с каждым конкретным ребенком требует построение индивидуализированной схемы диагностического поиска, персональной этиотропной, патогенетической (в том числе фармакогенетической) и симптоматической терапии, первичной и вторичной профилактики [2, 11].

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 отдельного сустава. Углубление знаний о механизмах развития аутоиммунных заболеваний, к которым относятся ревматоидный артрит взрослых и ЮРА, стало основой для развития новых биологических методов лечения. Они направлены на специфические субстанции, которые принимают участие в иммунологических процессах и развитии реакций воспаления [6]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии тяжелого полиартикулярного варианта ЮРА, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами [12–15]. Такими препаратами могут стать биологические агенты, полученные генно-инженерным путем [16].

Представляем историю болезни девочки с тяжелым системным вариантом ЮРА, торпидным к лечению классическим иммунодепрессантом и недостаточной эффективностью химерных моноклональных антител к ФНО α и антител к фосфопротеину CD20 на В лимфоцитах.

Больная Н., возраст 17 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с января 2009 г. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей физиологически (срочные роды). Масса при рождении составила 3200 г., длина тела — 51 см. До 1 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 2001 г., в возрасте 9 лет, когда впервые появилась припухлость в подколенной области справа, расцененная как гигрома. В декабре 2001 г. появилась припухлость правого коленного сустава, красные пятна и узелки на задней поверхности голени и бедер, отмечен подъем температуры тела до 38°C. При обследовании в клиническом анализе крови выявлено ускорение СОЭ до 40 мм/ч. По месту жительства проводилась терапия антибактериальными препаратами (ген-

тамицин, рокситромицин, мидекамицин) и физиотерапия (магнитотерапия, гальвано- и фонофорез) — без эффекта. Проконсультирована в ортопедической поликлинике, поставлен диагноз «Ювенильный хронический артрит». Девочке проводилось лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) — диклофенак в дозе 100 мг/сут, на фоне приема которого отмечена умеренная положительная динамика. В январе 2002 г. ребенок был госпитализирован в один из стационаров Москвы. При обследовании в клиническом анализе крови: СОЭ — 57 мм/ч, уровень Hb — 96 г/л. Ревматоидный фактор (РФ) отрицательный, повышена сывороточная концентрация СРБ. При бактериологическом исследовании синовиальной жидкости правого коленного сустава выявлен рост стафилококка, в связи с чем проведен курс цефотаксима (при повторной пункции — роста микрофлоры не обнаружено). Проводились повторные пункции коленных суставов с введением глюкокортикоидов, курс индометацина (3 мг/кг в сутки). На фоне лечения сохранялись экссудативные изменения в правом коленном суставе, появилась припухлость левого коленного и правого локтевого сустава. В феврале 2002 г. в связи с прогрессированием суставного синдрома и нарастанием лабораторных показателей активности девочке был назначен метотрексат *per os* в дозе 10 мг/м² поверхности тела в неделю. В связи с выявленными лабораторными признаками активной хламидийной инфекции проведен курс антибактериальной терапии (рокситромицин), инфузии внутривенного иммуноглобулина человеческого, содержащего IgG и IgM. Часто вводились глюкокортикоиды внутрисуставно с кратковременным положительным эффектом.

На фоне лечения состояние девочки оставалось нестабильным, постоянно рецидивировал суставной синдром. В дальнейшем заболевание неуклонно прогрессировало, в патологический процесс постепенно вовлекались другие суставы, и уже через 1 год суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением коленных, голеностопных, локтевых и мелких суставов кистей рук. Появилась утренняя скованность до 120 мин.

В сентябре 2003 г. отмечены повышение температуры тела до 38°C, выраженная гипотрофия, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. При обследовании в клиническом анализе крови: СОЭ — 62 мм/ч, уровень Hb — 85 г/л, число лейкоцитов — $14,5 \times 10^9$ /л. В иммунологическом анализе крови: СРБ — резко положительный (+++), РФ — отрицательный. По данным эхокардиографии — сепарация листков перикарда. Ребенку поставлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант». Однако ретроспективный анализ истории болезни позволяет думать о системном варианте заболевания, о чем свидетельствуют фебрильная лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, перикардит, изменения в анализах крови: ускорение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение концентрации СРБ, IgG в сыворотке крови.

По тяжести состояния девочке была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 250 мг на введение № 2, повторные пункции суставов с введением глюкокортикоидов, а также продолжена терапия метотрексатом

per os в дозе 10 мг/м² поверхности тела в неделю, НПВП с добавлением гидроксихлорохина. На фоне проводимого лечения купированы явления перикардита, снизились лабораторные показатели активности, однако суставной синдром продолжал рецидивировать — сохранялись экссудативные изменения в коленных суставах. Повторные пункции суставов с введением глюкокортикоидов — с непродолжительным эффектом.

В декабре 2003 г. состояние девочки ухудшилось: вновь отмечена лихорадка до субфебрильных цифр, появились выраженные боли в коленных суставах и правом локтевом суставе. При обследовании в клиническом анализе крови: СОЭ — 47 мм/ч. Проводились повторные пункции суставов с введением глюкокортикоидов. С апреля 2004 г. повышена внутримышечная доза метотрексата до 15 мг/м² поверхности тела в неделю, продолжена терапия гидроксихлорохином и НПВП.

В дальнейшем (с 2004 по 2007 гг.) предпринимались попытки назначения других иммуноподавляющих препаратов: в разные периоды заболевания девочка получала сульфасалазин, лефлуномид, микофенолата мофетил; проводились сеансы плазмафереза с последующим введением метилпреднизолона. Однако положительный эффект был кратковременным, и улучшение наступало только после внутривенного или внутрисуставного введения глюкокортикоидов. Постепенно состояние девочки ухудшалось. Через 4 года от начала заболевания у ребенка развился генерализованный суставной синдром, больная перестала самостоятельно ходить; отмечалась лихорадка, выраженная гипотрофия, лимфаденопатия; сохранялись высокими лабораторные показатели активности; появились деструктивные изменения в суставах. Персистировали высокие лабораторные показатели активности заболевания. В клиническом анализе крови: СОЭ — 72 мм/ч, уровень Hb — 82 г/л, число лейкоцитов — $17,5 \times 10^9$ /л. В иммунологическом анализе крови: СРБ — резко положительный (+++), РФ — отрицательный.

В июне 2008 г. в связи с неэффективностью стандартной иммуносупрессивной терапии девочке начато лечение препаратом моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО) α — инфликсимабом в дозе 6 мг/кг массы тела. Уже после первой инфузии препарата отмечен положительный эффект: купировались островоспалительные изменения, увеличился объем движений в пораженных суставах, исчезла утренняя скованность. В анализах крови повысился уровень Hb (с исходных 87 до 109 г/л после лечения), снизилась СОЭ (с 72 до 14 мм/ч) и сывороточная концентрация СРБ (с резко положительного до отрицательного). Девочка начала расти и за последующие 2 мес выросла на 4 см.

Учитывая хороший ответ на терапию инфликсимабом, лечение было продолжено. Однако после 3-го введения препарата (в сентябре 2008 г.) утренняя скованность вновь выросла до 60 мин, появились островоспалительные изменения, болезненность и ограничение движений в коленных, голеностопных, локтевых и межфаланговых суставах кистей.

С октября 2008 г. у девочки появилась лихорадка, активный суставной синдром, снижение аппетита, тошнота,

слабость, выраженный болевой синдром. Для определения тактики дальнейшего ведения девочка была направлена в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

Впервые в отделение ребенок поступил в январе 2009 г., через 8 лет от начала заболевания. Состояние при поступлении расценивалось как тяжелое за счет признаков хронической интоксикации, надпочечниковой недостаточности, фебрильной лихорадки и полиартикулярного суставного синдрома. Лихорадка до 38,5°C — преимущественно в утренние часы. Отмечались выраженная мышечная и общая гипотрофия. В коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых, мелких суставах кистей рук были выражены экссудативно-пролиферативные изменения. Пальцы рук веретенообразно изменены, лодыжки сглажены, ахилловы сухожилия утолщены. Резко ограничены и болезненны движения во всех суставах, включая тазобедренный и шейный отделы позвоночника. В клиническом анализе крови: СОЭ — 70 мм/ч, Hb — 90 г/л, число эритроцитов — $3,93 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов — $14,8 \times 10^9/л$, тромбоцитов — $745 \times 10^9/л$. В иммунологическом анализе крови: сывороточная концентрация IgG — 18,4 г/л (норма — 7,2–17,1 г/л), СРБ — 78 мг% (норма — < 5 мг%). Также были выявлены лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторных и инструментальных методов исследования был поставлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит, системный вариант». Констатирована гормонозависимость.

Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности традиционной противоревматической терапии, включая блокатор ФНО α . Мы решили воздержаться от продолжения терапии инфликсимабом, основываясь на результатах проведенного в нашем отделении исследования эффективности препарата при различных вариантах ЮРА, которое показало, что у 81% больных системным вариантом ЮРА через 2–4 мес от начала лечения развивается вторичная резистентность к инфликсимабу (рецидивы системных проявлений, повышение активности суставного синдрома и лабораторных показателей активности болезни) [17, 18].

В данном случае были все показания для назначения глюкокортикоидов для перорального приема. Но кратковременный эффект от внутривенного и внутрисуставного введения глюкокортикоидов у этого ребенка свидетельствовал о том, что пероральный прием преднизолона, с одной стороны, скорее всего будет недостаточно эффективен, а с другой — вызовет неконтролируемую гормонозависимость, как у большинства детей, страдающих системным вариантом ЮРА [19]. Другой причиной отказа от перорального приема преднизолона у данного пациента стал высокий риск развития низкорослости (учитывались такие неблагоприятные факторы, как дебют заболевания в раннем возрасте, системный вариант болезни, генерализованное поражение суставов, высокая активность болезни, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, частое парентеральное введение глюкокортикоидов) [19]. Такие проявления болезни, как лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия,

полиартикулярный характер суставного синдрома, высокие лабораторные показатели активности заболевания, недостаточная эффективность стандартной иммуноподавляющей терапии и инфликсимаба, а также проведенное в нашем отделении исследование по эффективности антител к CD20 на В лимфоцитах у детей с ЮРА [20], дало основание воздержаться от назначения преднизолона *per os* и приступить к терапии биологическим агентом ритуксимабом.

Препарат вводился в дозе 375 мг/м² поверхности тела на введение в неделю по схеме 0–1–2–3 нед. Назначение препарата было одобрено локальным Этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата.

Терапия ритуксимабом была начата в марте 2009 г. В качестве фонового препарата девочка продолжала получать метотрексат из расчета 20 мг/м² в неделю (25 мг/нед). Через 6 мес лечения ритуксимабом в состоянии ребенка отмечалась отчетливая положительная динамика — купировалась лихорадка, уменьшились размеры лимфоузлов, печени, селезенки, сократилась продолжительность утренней скованности, но сохранялись островоспалительные изменения в суставах. В клиническом анализе крови: СОЭ — снизилась до 36 мм/ч, несколько повысился уровень Hb — до 96 г/л, число эритроцитов — до $4,37 \times 10^{12}/л$, нормализовалось число лейкоцитов — $8,1 \times 10^9/л$, сохранялся тромбоцитоз — до $678 \times 10^9/л$. В иммунологическом анализе крови: нормализовалась сывороточная концентрация IgG, уровень СРБ снизился до 6,23 мг%. Учитывая положительный ответ на первый курс терапии ритуксимабом и сохраняющуюся активность заболевания, повторный курс терапии был проведен в декабре 2009 г. После второго курса терапии ритуксимабом перестали рецидивировать системные проявления; нормализовались размеры лимфоузлов, печени, селезенки; исчезла утренняя скованность. Через 1 год от начала применения ритуксимаба в клиническом анализе крови: Hb — 113 г/л, число лейкоцитов — $11,4 \times 10^9$, тромбоцитов — 331×10^9 , СОЭ — 20 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: сывороточная концентрация IgG — 1200 мг%, СРБ — 2,3 мг%. Сохранялись островоспалительные изменения в суставах: экссудативно-пролиферативные изменения в коленных, голеностопных, тазобедренных, лучезапястных и мелких суставах кистей рук.

В течение 2 лет от начала лечения ритуксимабом девочку не беспокоили системные проявления заболевания; она не лихорадила; размеры лимфоузлов, печени, селезенки соответствовали возрастным нормам. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и сердца патологических изменений не выявило. Со стороны лабораторных показателей активности отмечалось непостоянное повышение СОЭ до 30 мм/ч. Остальные показатели соответствовали нормальным значениям, однако выявлялся активный артрит; суставной синдром носил полиартикулярный характер; преобладали пролиферативные изменения в суставах.

В январе 2011 г. девочка повторно планово госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН. При

поступлении обращали на себя внимание выраженная утренняя скованность продолжительностью до 100 мин, полиартикулярный суставной синдром со значительным ограничением движений в коленных, тазобедренных, голеностопных, локтевых, плечевых и межфаланговых суставах кистей, а также шейном отделе позвоночника и челюстно-височных сочленениях.

Анализ истории болезни пациентки свидетельствовал о хорошей положительной динамике системных проявлений и лабораторных показателей на фоне терапии ритуксимабом и недостаточной эффективности его в отношении суставного синдрома. Перед нами стояла очень сложная задача: с одной стороны, были использованы и оказались недостаточно эффективными практически все основные схемы терапии системного варианта ЮРА. Проводить третий курс лечения ритуксимабом мы посчитали нецелесообразным в связи с отсутствием на данный момент системных проявлений и наличием нормальных лабораторных показателей, а также с учетом возможного риска инфекционных осложнений [21]. При этом мы хотели избежать назначения глюкокортикоидов для внутривенного, перорального и внутрисуставного введения. С другой стороны, первый ответ на терапию инфликсимабом свидетельствовал о том, что больная чувствительна к ингибиторам ФНО α . Вторичная неэффективность к химерным моноклональным антителам ФНО α развивается в связи с появлением нейтрализующих антител [18]. 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 содержит 25% мышиного белка [24].

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 [23–29]. В одном из исследований проводилась оценка эффективности этанерцепта у 164 детей с различными вариантами ЮРА, из них у 45 (27%) — 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 зарегистрирована у 59 (36%) пациентов с поли- и олигоартритом. Наименее эффективной терапия этанерцептом была у больных с системным вариантом болезни, что отражает общую статистику эффективности ингибиторов ФНО α [26].

В исследовании, включавшем 40 пациентов с ЮРА, оценивалось влияние этанерцепта на прогрессирование

костно-хрящевой деструкции [27]. 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 1 год от начала терапии составило +0,3, что свидетельствует о потенциальной способности этанерцепта 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 [28]. В исследование вошло 69 больных, из них 42 получали терапию этанерцептом в течение 4 лет, 26 — в течение 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.

Исследований эффективности этанерцепта при системном варианте юношеского артрита немного. Этанерцепт применялся в сочетании с глюкокортикоидами для перорального приема и метотрексатом. Результаты немногочисленных исследований показали, что этанерцепт снижает активность суставного синдрома практически у всех пациентов, но в большинстве случаев продолжают рецидивировать системные проявления [29–31].

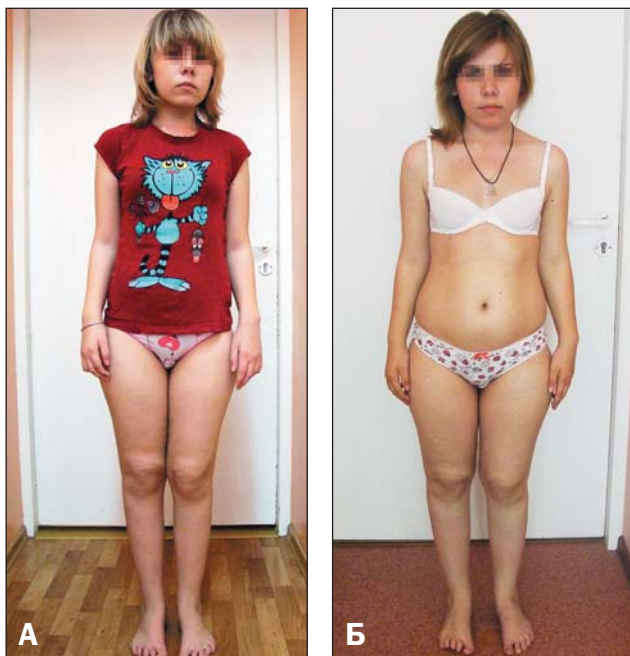
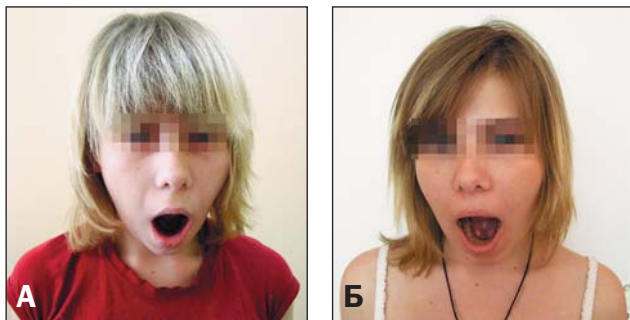
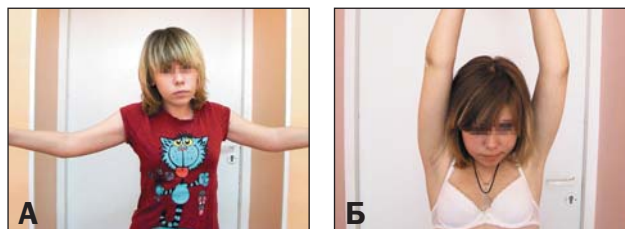
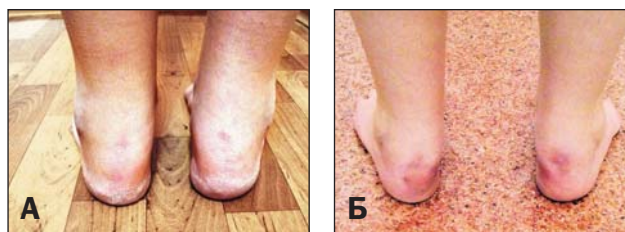
Учитывая положительные результаты клинических исследований эффективности и безопасности этанерцепта у детей, пациентке Н. была начата терапия препаратом в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение в виде подкожных инъекций 2 раза в нед. Назначение препарата было одобрено локальным Этическим комитетом НЦЗД РАМН. Девочка подписала информированное согласие на применение препарата. До начала лечения было проведено полное обследование с целью исключения активного и латентного туберкулеза (проведена реакция Манту, Диаскинтест и компьютерная томография органов грудной клетки).

До начала терапии этанерцептом состояние девочки расценивалось как тяжелое: отмечалась длительная (в течение 100 мин) утренняя скованность, слабость, артралгии, выраженные боли в тазобедренных суставах в ночные часы, ребенок самостоятельно не мог встать с постели (табл.). На момент поступления в стационар у ребенка зафиксирован активный полиартрит (рис. 1 А); экссудативно-пролиферативные изменения отмечались в височно-нижнечелюстных сочленениях (рис. 2 А), шейном отделе позвоночника (рис. 3 А), плечевых (рис. 4 А), локтевых, коленных, голеностопных (рис. 5 А), межфаланговых суставах кистей (см. табл.). Во всех группах суставов — выраженная болезненность и ограничение функциональной активности. В локтевых суставах сформировались сгибательные контрактуры (см. рис. 4 А). У ребенка отмечалось ограничение функциональной активности: уши, лопатки и плечи кистями рук не доста-

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

Показатель	До терапии этанерцептом	Через 4 нед от начала терапии	Через 12 нед от начала терапии	Через 24 нед от начала терапии
Длительность утренней скованности, мин	100	0	0	0
Число болезненных суставов, абс.	23	4	0	0
Число суставов с экссудацией, абс.	20	5	0	0
Число суставов с ограничением функции, абс.	23	10	5	3
Индекс боли Ричи, баллы	46	4	0	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка врача), баллы	90	40	21	10
Активность заболевания по ВАШ (оценка родителей), баллы	75	30	12	5
Индекс качества жизни CHAQ, баллы	2,5	1,1	0,8	0
СОЭ, мм/ч	30	12	8	10
Нв, г/л	123	119	129	121
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,0	4,3	4,1	4,1
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	444	264	298	334
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	9,8	8,4	7,3	10,7
СРБ, мг% (норма < 5 мг%)	< 1,0	1,8	< 1,0	< 1,0

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (минимально возможное значение — 0, максимально — 100 баллов), CHAQ (Children Health Assessment Questionnaire) — модифицированный опросник оценки здоровья детей (минимальное возможное значение — 0, максимальное — 3 балла).

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**Рис. 3.** Функциональная способность шейного отдела позвоночника до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом**Рис. 4.** Функциональная способность плечевых суставов до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом**Рис. 5.** Экссудативно-пролиферативные изменения в голеностопных суставах до (А) и на фоне (Б) терапии этанерцептом

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 Актемра, 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 °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.



ENB-10-02

Рис. 6. Улучшение эмоционального состояния на фоне терапии этанерцептом



вала, не ходила, не садилась на корточки, пальцы в кулак не собирала, самостоятельно себя не обслуживала (см. табл.).

28 января 2011 г., продолжая терапию метотрексатом в дозе 20 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно, было начато лечение этанерцептом. Побочных реакций на введение препарата не отмечено. К настоящему моменту больная получает терапию этанерцептом в течение 24 нед. Анализ эффективности этанерцепта показал, что уже на следующий день после первой инъекции значительно уменьшилась выраженность боли в суставах, после второй инъекции сократилась продолжительность утренней скованности, девочка начала легче вставать по утрам после сна. В контрольном клиническом анализе крови через 1 нед от начала терапии нормализовалась СОЭ.

Через 4 нед от начала лечения этанерцептом в состоянии ребенка была отмечена явная положительная динамика: купировалась утренняя скованность (девочке больше не требовалась помощь в самообслуживании с самого утра, движения в суставах стали безболезненными), уменьшились экссудативные изменения, значительно увеличился объем движений во всех группах суставов, уменьшилась выраженность контрактуры в локтевых суставах, выросла общая активность ребенка. Уменьшилось число болезненных суставов, суставов с экссудацией, 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 нормализовалась СОЭ (см. табл.).

Положительный эффект сохранился и к 12-й нед от начала лечения (см. табл.). Уменьшились экссудативные изменения в суставах, полностью исчезла утренняя скованность, вырос объем движений во всех пораженных суставах. В клиническом анализе крови — все показатели в нормальных пределах (см. табл.).

В настоящее время больной проводится терапия этанерцептом в течение 24 нед. Через 6 мес от начала лечения купировались воспалительные изменения и увеличился объем движений во всех пораженных суставах — голеностопных, коленных, тазобедренных, плечевых, локтевых, мелких суставах кистей (рис. 1–5 Б). Суставы с активным артритом не выявляются. Девочка полностью себя обслуживает, начала доставать руками лопатки, поднимать руки вверх (см. рис. 4 Б), хорошо собирает пальцы в кулак, свободно ходит на цыпочках, пятках, самостоятельно приседает, достает руками до пола. Нарос объем движений в челюстно-височных сочленениях и шейном отделе позвоночника, улучшилось открывание рта (см. рис. 2 Б), девочке стало легче поворачивать голову в стороны (см. рис. 3 Б). Сохраняется лишь ограничение движений в левом локтевом суставе, но без боли и экссудации за счет пролиферативных изменений.

Эффект терапии также оценивался по педиатрическим критериям АКР. К 4-й нед терапии этанерцептом удалось достичь 30%, к 12-й нед — 50%, а к 24-й нед — 70% 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 оценка по CHAQ составила 2,5 балла. На фоне терапии качество жизни ребенка и ее семьи значительно возросло: оценка по CHAQ через 4 нед составила 1,1 балла, через 12 нед — 0,8; через 24 нед лечения растворимыми ФНО рецепторами — 0 баллов (см. табл.).

Анализ представленного клинического случая демонстрирует очень тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение системного варианта ЮРА, характеризующееся быстрой инвалидизацией, низким уровнем качества жизни, высоким индексом функциональной недостаточности и торпидностью к традиционным иммунодепрессантам и вторичной неэффективностью к химерным моноклональным антителам ФНО α . Девочке было проведено 2 курса терапии антителами к CD20 на В лимфоцитах, что позволило купировать все системные проявления заболевания, снизить лабораторные показатели активности. При этом сохранялись суставы с активным артритом. Подавить активность суставного синдрома удалось лишь благодаря успешному применению растворимых рецепторов к ФНО α — этанерцепта. 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 функций в большинстве пораженных суставов, снижение лабораторных показателей активности и значительное повышение качества жизни девочки и ее семьи (рис. 6).

Заключение

Анализ терапевтической эффективности этанерцепта у девочки, длительно болеющей системным ЮРА, резистентным к стандартной противоревматической и био-

логической терапии, показал, что включение препарата в схему лечения этого варианта болезни (при отсутствии системных проявлений) может позволить индуцировать развитие клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Horneff G. Juvenile arthritides // J. Rheumatol. — 2010; 69 (8): 719–736.
2. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под общей ред. А. А. Баранова. — М., 2007. — С. 325–339.
3. Баранов А. А. Педиатрия. Клинические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 387–420.
4. Cassidy J. T., Petty R. E., Laxer R. M., Lindsley C. B. Textbook of pediatric rheumatology. 6 th ed. — Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. — 794 p.
5. 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.
6. Алексеева Е. И., Шахбазян И. Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита / Серия Аутоиммунные заболевания № 5. — М., 2002. — 127 с.
7. Horneff G., Augustin S. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // Med. Monatsschr. Pharm. — 2008; 31: 326–336.
8. Насонов Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов // Терапевтический архив. — 2007; 5: 5–8.
9. 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.
10. Takeuchi T. Indications for and use of biologics in early rheumatoid arthritis based on the evidence // Nippon Rinsho. — 2009; 67 (5): 1043–1049.
11. Zhang Z., Bridges S. L. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes // Rheum. Dis. Clin. North. Am. — 2001; 27: 335–353.
12. Minden K., Niewerth M., Listing J. et al. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis. Rheum. — 2002; 46: 2392–2401.
13. 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.
14. El-Gabalawy H. S., Lipsky P. E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? // Arthritis Res. — 2004; 4 (Suppl. 2): P. 297–301.
15. 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.
16. Woo P. The cytokine network in juvenile chronic arthritis // Rheum. Dis. Clin. North. Am. — 1997; 23 (3): 491–498.
17. 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.
18. 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.
19. Бзарова Т. М., Алексеева Е. И., Петеркова В. А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (5): 13–18.
20. Kimura Y., Pinho P., Walco G. et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. — 2005; 32 (5): 935–942.
21. Алексеева Е. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М. и др. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (5): 51–57.
22. 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.
23. Moreland L. W., Schiff M. H., Baumgarthner S. W. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis // Ann. Int. Med. — 1999; 130: 478–486.
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 // N. Engl. J. Med. — 1997; 337: 141–147.
25. 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.
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. — 2008; 68 (4): 519–525.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Russo R. A., Katsicas M. M., Zelazko M. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 2002; 20 (5): 723–726.
31. Quartier P., Taupin P., Bourdeaut F. et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type // Arthritis Rheum. — 2003; 48 (4): 1093–1101.