

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Бзарова¹, А.Н. Фетисова¹, С.И. Валиева¹, Т.В. Слепцова¹, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹, Е.В. Митенко¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Опыт ведения пациента с тяжелым течением псориатического артрита

Contacts:

Alekseeva Ekaterina Iosifovna, PhD, professor, Head of Rheumatological Department of RAMS, Head of the Faculty of Pediatrics of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: Lomonosovskij prospekt, 2, building 1, Moscow, Russian Federation, 119991, Tel.: (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Article received: 20.06.2013, Accepted for publication: 25.06.2013

Представлен опыт ведения пациента с псориатическим артритом, характеризующимся тяжелым течением, наличием системных проявлений, высокими лабораторными показателями активности, полиартикулярным суставным синдромом, типичными изменениями кожи и ногтей, быстрой инвалидизацией пациента, низким уровнем качества жизни ребенка и его семьи. Продемонстрирована высокая эффективность генно-инженерного биологического препарата этанерцепт. Через 3 мес лечения достигнута стадия неактивной болезни, через 9 мес — клинико-лабораторная ремиссия.

Ключевые слова: дети, псориатический артрит, псориаз, адалимумаб, этанерцепт.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (3): 90–96)

ВВЕДЕНИЕ

Псориатический артрит (ПА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, ассоциированное с псориазом. В основном болезнь дебютирует в возрасте от 20 до 50 лет, однако нередки случаи возникновения и у детей. Причины развития ПА остаются невыясненными до сих пор. Заболевание относится к группе серонегативных спондилоартритов и развивается у 6–42% детей с псориатическим поражением кожи [1]. Распространенность ПА, по литературным данным, составляет от 0,10 до 0,25%, ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) — от 0,1 до 11,3% [2].

Своеобразие ПА состоит в сочетанном поражении суставов конечностей и позвоночника, большом разнообразии клинических симптомов, вариабельности начальных проявлений, серологической и рентгенологической негативности на ранних стадиях. Что же касается злокачественной формы ПА, протекающей с яркой

общей и висцеральной патологией, то она встречается исключительно редко — в случаях тяжелых форм псориаза с постоянно рецидивирующим течением.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Представляем историю болезни девочки с тяжелым, достаточно редким вариантом течения ПА.

Больная С., возраст 6 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с августа 2009 г. Девочка родилась от 4-й беременности, протекавшей физиологически. Роды на 38-й нед путем кесарева сечения. При рождении: вес 3100 г, длина 50 см. К груди приложена на 2-е сут. На грудном вскармливании находилась до 2,5 лет, реакций на введение прикорма не было. Раннее психомоторное развитие соответствовало возрасту. Наследственность по ревматическим и кожным заболеваниям не отягощена.

E.I. Alekseeva^{1, 2}, T.M. Bzarova¹, A.N. Fetisova¹, S.I. Valieva¹, T.V. Sleptsova¹, K.B. Isaeva¹, R.V. Denisova¹, E.V. Mitenko¹, E.G. Chistyakova^{1, 2}

¹ Scientific Centre of Children Health of RAMS, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Management of a Patient with Severe Course of Psoriatic Arthritis

A history case of a patient with psoriatic arthritis, characterized by severe disease course, systemic symptoms, significantly increased laboratory markers, polyarticular syndrome, typical skin and nails changes, rapid development of patient's disability and low quality of his and his family life is presented in this article. The authors showed high efficacy of treatment with biological agent — etanercept. In 3 months of treatment non-active stage of disease was achieved, in 9 months — clinical and laboratory remission, not only of the articular syndrome, but also of the extra-articular and dermatological manifestations and laboratory markers of the activity.

Key words: children, psoriatic arthritis, psoriasis, adalimumab, etanercept.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (3): 90–96)

Девочка больна с мая 2007 г., когда в возрасте 1 года на фоне полного здоровья у нее появились пятнистые высыпания на груди и животе, эпизоды повышения температуры тела до 37,5°C, припухлость левого коленного сустава. Пациентка консультирована педиатром по месту жительства, поставлен диагноз: «Реактивный артрит, аллергический дерматит». Назначена терапия нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) нимесулидом, антигистаминными средствами, на фоне чего купировались высыпания и экссудативные изменения в пораженном суставе, нормализовалась температура тела. Лечение проводилось в течение 1 мес. В дальнейшем, в течение года, состояние ребенка оставалось стабильным, девочка жалоб не предъявляла.

В апреле 2008 г. у пациентки вновь появились мелкие пятнисто-папулезные высыпания на коже. В мае 2008 г. зарегистрированы фебрильная лихорадка, припухлость левого голеностопного сустава. Больная была госпитализирована в стационар по месту жительства с диагнозом: «Токсико-аллергический артрит». Назначены НПВП, антигистаминные, антибактериальные препараты, без эффекта. В связи с длительной лихорадкой проводилась терапия глюкокортикоидами для внутримышечного введения в течение 5 сут. На фоне лечения глюкокортикоидами состояние девочки улучшилось, прекратились подъемы температуры, купировались высыпания. Ребенок был выписан домой с рекомендациями приема НПВП в течение 2 мес. Дома состояние девочки оставалось стабильным.

В октябре 2008 г. состояние вновь ухудшилось: появилась фебрильная лихорадка, рецидивировали высыпания на коже, усиливающиеся на высоте лихорадки, появились экссудативные изменения в левом коленном и левом голеностопном суставе, гепато- и спленомегалия. В связи с этим ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства. При обследовании в клиническом анализе крови отмечен лейкоцитоз, гипохромная анемия, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). В иммунологическом анализе крови — резко повышенная концентрация С-реактивного белка (СРБ). Поставлен диагноз: «Аллергосепсис Висслера–Фанкони». Была начата пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 250 мг на введение в течение 3 сут, проводились внутривенные инфузии человеческого иммуноглобулина. Состояние удалось стабилизировать лишь с помощью глюкокортикоидов для внутривенного введения. На фоне отмены глюкокортикоидной терапии состояние вновь ухудшилось, в связи с чем была назначена терапия преднизолоном для перорального приема в дозе 0,5 мг/кг массы тела в сут (8 мг/сут). На фоне приема преднизолона состояние пациентки стабилизировалось: перестала лихорадить, купировались высыпания, экссудативные изменения в пораженных суставах. Девочка была выписана домой с рекомендациями медленного снижения дозы глюкокортикоидов.

К апрелю 2009 г. на фоне снижения дозы преднизолона до 2 мг/сут состояние больной вновь ухудшилось, так же как и ранее сопровождаясь лихорадкой, пятнистыми высыпаниями на коже, припухлостью суставов. Для определения дальнейшей тактики ведения пациентка была направлена в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН.

Рис. 1. Пятнисто-папулезные высыпания на коже правой голени



Рис. 2. Общий вид ребенка до начала биологической терапии



Впервые в НЦЗД РАМН девочка поступила в апреле 2009 г., через 2 года от начала заболевания. Состояние при поступлении расценивалось как тяжелое за счет признаков хронической интоксикации, надпочечниковой недостаточности, фебрильной лихорадки (до 38,5°C, преимущественно в утренние часы) и полиартикулярного суставного синдрома. Отмечена выраженная мышечная и общая гипотрофия. На коже груди, живота, спины, нижних конечностей имелись пятнисто-папулезные высыпания (рис. 1). В коленных, голеностопных и локтевых суставах были выражены экссудативно-пролиферативные изменения, движения во всех пораженных суставах были резко ограничены. В клиническом анализе крови: СОЭ — 50 мм/ч, Нв — 90 г/л, число эритроцитов — $3,93 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов — $14,8 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — 745×10^9 /л. В иммунологическом анализе крови: сывороточная концентрация IgG — 1840 мг% (N 1217 ± 261), СРБ — 12,05 мг% (N до 0,8) (табл.). Также были выявлены лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. По данным ЭхоКГ — признаки перикардита. На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторных и инструментальных методов исследования был поставлен диагноз: «Юношеский артрит с системным началом, M08.2 по классификации МКБ-10. Ювенильный идиопатический артрит по классификации ILAR (International League of Associations for Rheumatology)». Также были констатированы гормонозависимость и медикаментозный гиперкортицизм.

Наличие системных проявлений, длительная лихорадка, перикардит, высокие лабораторные показатели активности, признаки надпочечниковой недостаточности стали показанием для повышения дозы глюкокортикоидов для перорального приема. Однако наличие нежелательных явлений у ребенка 3-летнего возраста, риск развития выраженного стероидного нанизма [3], углубления гормонозависимости послужили основанием для отказа от повышения дозы. Девочке была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг массы тела на введение в течение 5 последовательных дней. С учетом системного варианта заболевания, наличия полиартикулярного суставного синдрома было принято решение начать иммуносупрессирующую терапию метотрексатом в дозе 25 мг/м² поверхности тела в нед. На фоне внутривенных глюкокортикоидов в течение пер-

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

Показатель	Апрель 2009 г. (преднизолон + метотрексат)	Декабрь 2009 г. (до терапии адалимумабом)	Май 2010 г. (на фоне терапии адалимумабом)	Ноябрь 2010 г. (до терапии этанерцептом)	Май 2012 г. (через 18 мес терапии этанерцептом)
Лихорадка	+	–	–	–	–
Число болезненных суставов, абс.	6	6	2	2	0
Число суставов с экссудацией, абс.	6	6	2	0	0
Число суставов с ограничением функции, абс.	6	6	2	2	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка врача), баллы	90	40	22	35	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка родителей), баллы	93	60	30	33	5
Индекс качества жизни СНАQ, баллы	2,125	1,875	1,0	0,25	0
СОЭ, мм/ч	50	33	20	6	10
Нв, г/л	90	101	123	129	121
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,93	4,1	4,3	4,2	4,4
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	745	358	266	278	314
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	14,8	8,4	8,0	7,9	9,8
СРБ (норма)	12,05 (0,8)	< 1,0	< 1,0	< 1,0	< 1,0

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (минимально возможное значение 0, максимально — 100 баллов), СНАQ (Children Health Assessment Questionnaire) — модифицированный опросник оценки здоровья детей (минимальное возможное значение — 0, максимальное — 3 балла; СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

вых дней купировались системные проявления — гектическая лихорадка, перикардит. В дальнейшем, в течение 3 мес от начала лечения метотрексатом, в состоянии ребенка отмечалась отчетливая положительная динамика: полностью купирована лихорадка, уменьшились размеры лимфатических узлов, печени, селезенки, однако сохранялись островоспалительные изменения в суставах. В клиническом анализе крови: СОЭ снизилась до 36 мм/ч, концентрация Нв повысилась до 101 г/л, число эритроцитов — до $4,37 \times 10^{12}/л$; число лейкоцитов нормализовалось и составило $8,1 \times 10^9/л$; сохранялся тромбоцитоз до $678 \times 10^9/л$. В иммунологическом анализе крови: нормализовалась сывороточная концентрация IgG, уровень СРБ снизился до 7,53 мг%. В связи с положительным

Рис. 3. Припухлость коленных и голеностопных суставов до начала биологической терапии



Рис. 4. Псориазические высыпания в затылочной области до начала терапии этанерцептом



ответом на лечение было принято решение о продолжении терапии метотрексатом в прежней дозе.

Через 6 мес лечения метотрексатом системные проявления отсутствовали, лабораторные показатели активности оставались в пределах нормальных значений. Однако при этом сохранялись островоспалительные изменения в коленных, голеностопных, локтевых суставах. В ноябре 2009 г. появились типичные псориазические высыпания — бляшки в затылочной и околопупочной области.

В декабре 2009 г. пациентка повторно госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН. При поступлении обращали на себя внимание выраженная утренняя скованность продолжительностью до 60 мин, полиартикулярный суставной синдром со значительным ограничением движений в коленных, голеностопных, локтевых суставах (рис. 2, 3, см. табл.). На коже в затылочной и околопупочной области обнаружены единичные псориазические бляшки до 0,5 см в диаметре.

Анализ анамнеза заболевания показал, что дебют протекал по типу системного варианта ЮИА. Однако появление псориазических бляшек послужило основанием для дополнительного обследования ребенка и пересмотра формулировки диагноза. Пациентка была проконсультирована дерматологом, поставлен диагноз: «Псориаз». По данным иммуногенетического исследования, обнаружен В27-антиген главного комплекса гистосовместимости (HLA-B27). Учитывая данные анамнеза, клинической картины, данных лабораторно-инструментального обследования, а также принимая во внимание носительство HLA-B27, пациентке поставили диагноз: «Псориазический

артрит». Были сделаны выводы о том, что у ребенка имеет место тяжелый агрессивный вариант течения ПА с внесуставными проявлениями. Очень раннее начало заболевания, экстраартикулярные проявления болезни, рецидивирующий суставной синдром, недостаточная эффективность терапии являются признаками неблагоприятного прогноза заболевания. У ребенка развился гепатотоксический эффект лечения метотрексатом, который выражался в увеличении сывороточной концентрации аланин- и аспартатаминотрансферазы в 1,5–2 раза, в связи с чем метотрексат был отменен.

Принимая во внимание тяжелое течение заболевания, непрерывно рецидивирующий суставной синдром, псориатические высыпания, наличие *HLA-B27*, недостаточную эффективность терапии глюкокортикоидами и метотрексатом, а также непереносимость метотрексата, несмотря на ранний возраст ребенка, было принято решение о назначении препарата из группы генно-инженерных биологических агентов, ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α . С учетом данных мировой литературы, а также собственного опыта лечения спондилоартропатий [4–6] препаратом выбора на данном этапе стал адалимумаб. Препарат был назначен по схеме 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. Назначение было одобрено Ученым советом, Этическим и Формулярным комитетом НЦЗД РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата.

На фоне терапии адалимумабом уже через 3 мес исчезла утренняя скованность, купировались экссудативные изменения в суставах и вырос объем движений в локтевых, коленных суставах, уменьшилась припухлость в голеностопных суставах, девочка перестала жаловаться на артралгии.

На фоне терапии адалимумабом проводилось постепенное снижение дозы преднизолона под контролем состояния пациентки и данных лабораторных исследований. Через 3 мес доза преднизолона была снижена до 1 мг/сут. У ребенка уменьшился экзогенный гиперкортицизм и возобновился рост. Через 6 мес удалось полностью отменить глюкокортикоиды для перорального приема. Через полгода сохранялись лишь умеренные экссудативные изменения в голеностопных суставах, в клиническом анализе крови нормализовалась концентрация гемоглобина, купировался лейкоцитоз, тромбоцитоз, снизилась СОЭ. В иммунологическом анализе крови нормализовались сывороточные концентрации IgG и СРБ (см. табл.). Однако со стороны кожных изменений такой динамики отмечено не было: сохранялись высыпания и в затылочной, и в околопупочной области. Более того, размеры бляшек выросли до 1,5 см в диаметре, появились признаки ониходистрофии. Также констатировано нарастание функциональной недостаточности голеностопных суставов.

В июле 2010 г. ребенок был проконсультирован дерматологом, и в связи с сохраняющимся обострением псориаза рекомендовано лечение циклоспорином в дозе 4 мг/кг массы тела в сут. Терапия адалимумабом была продолжена. Однако на фоне лечения двумя препаратами улучшения со стороны кожи и ногтей отмечено не было.

Рис. 5. Ониходистрофия у девочки с псориатическим артритом



Рис. 6. Купирование псориатических высыпаний на фоне терапии этанерцептом



В ноябре 2010 г. девочка повторно планово госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН. При поступлении обращали на себя внимание экссудативные изменения в голеностопных суставах с умеренной болезненностью и ограничением движений в них, отмечалась легкая скованность движений при ходьбе, ребенку доставляло неудобство хождение на носочках и пятках (см. табл.). В остальных суставах островоспалительных изменений выявлено не было, движения сохранялись в полном объеме и были безболезненны. Энтезопатий и ригидности позвоночника не отмечено. В анализах крови все показатели находились в пределах нормальных значений. Признаков экзогенного гиперкортицизма не обнаружено, девочка хорошо росла. Со стороны кожных покровов отмечена отрицательная динамика: у пациентки увеличилась площадь поражения кожи в затылочной (рис. 4) и околопупочной области до 2 см в диаметре, стала более выраженной ониходистрофия (рис. 5), появились новые бляшки в области локтевых суставов, в подколенной области.

Анализ эффективности терапии адалимумабом показал, что на фоне лечения купировались воспалительные изменения в большинстве пораженных суставов, перестали рецидивировать экстраартикулярные проявления заболевания, нормализовались лабораторные показатели активности. Лечение адалимумабом позволило полностью отменить глюкокортикоиды для перорального приема, что привело к регрессу проявлений экзогенного гиперкортицизма. Однако нашей целью было достижение полной клинической ремиссии как артрита, так и псориаза.

Учитывая сохраняющийся активный суставной синдром и нарастание проявлений псориаза, адалимумаб был отменен и назначен второй ингибитор ФНО α , но с другим механизмом действия — этанерцепт (Энбрел) [7–9].

Этанерцепт представляет собой комбинированный препарат, состоящий из 2 компонентов — Fc-фрагмента IgG человека и рекомбинантных димерных форм растворимых ФНО-рецепторов-p75 [4, 10]. Этанерцепт является растворимым рецептором к ФНО α , что отличает его от адалимумаба, принадлежащего к группе моноклональных антител [11, 12].

Этанерцепт вводили подкожно в дозе 0,4 мг/кг массы тела 2 раза в нед. К настоящему моменту девочка полу-

Рис. 7. Общий вид ребенка на фоне терапии этанерцептом



Рис. 8. Купирование экссудативных изменений на фоне терапии этанерцептом



чает этанерцепт в течение 18 мес. До начала лечения было проведено полное обследование с целью исключения активного и латентного туберкулеза (реакция Манту, Диаскинтест и компьютерная томография органов грудной клетки). Первые инъекции были сделаны в клинике под контролем врача. Терапия циклоспорином в связи с неэффективностью была отменена. Назначение препарата также было одобрено Ученым советом, Этическим и Формулярным комитетом НЦЗД РАМН, родители подписали информированное согласие.

Уже через 1 мес лечения этанерцептом у пациентки уменьшилась степень выраженности проявлений псориаза, исчезли высыпания над локтевыми суставами и в подколенных областях, стали значительно бледнее бляшки в затылочной (рис. 6) и околопупочной области. Через 3 мес купировались экссудативные изменения и болезненность в голеностопных суставах, вырос объем движений в них. Через 6 мес полностью купировались кожные проявления, уменьшилась выраженность проявлений ониходистрофии, суставной синдром был вне обострения (рис. 7, 8; см. табл.). За весь период лечения ингибиторами ФНО α экстраартикулярных проявлений зарегистрировано не было. Лабораторные показатели активности остаются в пределах нормальных величин (см. табл.). На фоне терапии этанерцептом нежелательных явлений не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Псориаз — это системное заболевание, которое в зависимости от степени выраженности патологического процесса может выражаться либо кожными, либо кожно-суставными и висцеральными симптомами. Гистохимические исследования, проведенные посмертно у лиц, страдавших при жизни псориазом, демонстрируют изменения соединительной ткани (прежде всего коллагеновых волокон) во многих внутренних органах. Они характеризуются склеротическими процессами, которые при жизни больных клинически не проявлялись. При введении радиоактивного технеция больным псориазом он накапливается в тканях многих суставов, которые, казалось, не были поражены, что подтверждает асимптомное развитие в них патологического процесса. Особенно ярко выражены системные нарушения при злокачественном течении ПА [13].

Причины развития ПА остаются невыясненными, среди факторов формирования можно выделить генетические, иммунологические и факторы внешней среды.

Не вызывает сомнений участие генетических факторов в развитии как псориаза, так и ПА [2]. Примерно у 40% больных псориазом и ПА имеют место случаи этих заболеваний у родственников 1-й степени родства. Выявлена ассоциативная связь HLA-антигенов класса I и II с предрасположенностью к развитию ПА, тяжестью течения и вариантами суставного синдрома. Предикторами прогрессирования ПА являются HLA-B39, HLA-B27 в ассоциации с HLA-DR7, а также HLA-DQ3 при отсутствии HLA-DR7, а HLA-B22, напротив, обладает протективными свойствами. Интересно, что с псориазом и ПА ассоциируется полиморфизм промотора ФНО α , интерлейкина (ИЛ) 12/ИЛ 23p40 и рецептора ИЛ 23, а также полиморфизм других генов, ответственных за провоспалительный ответ [2].

ПА — заболевание чрезвычайно разнообразное, и по своим клиническим проявлениям он не всегда «укладывается» в разработанные критерии [13]. У 70% больных суставный синдром дебютирует после развития кожных проявлений псориаза, у 15–20% пациентов поражение суставов предшествует поражению кожи (иногда за много лет), у 10% поражения суставов и кожи начинаются одновременно. Начало ПА может быть постепенным (общая слабость, миалгии, артралгии) или острым (похожим на септический артрит — с резкими болями в суставах и их выраженной отечностью). У 20% больных начало может быть неопределенным, проявляясь лишь артралгиями [13].

Поражение внутренних органов становится отчетливым при особенно тяжелом (злокачественном) варианте ПА. Этот вариант отличает высокая лихорадка гектического типа с ознобами и повышенной потливостью. Суставной синдром характеризуется множественным артритом с выраженным экссудативным компонентом воспаления, мучительными болями, требующими иногда даже назначения наркотических средств. Одновременно обнаруживают прогрессирующее похудание, образование трофических язв, пролежней, усиленное выпадение волос, амиотрофию, генерализованное увеличение лимфатических узлов, особенно паховых [13].

Из внутренних органов чаще всего поражается сердце — по типу миокардита, проявляющегося умеренным расширением границ относительной сердечной тупости, ослаблением I тона, систолическим шумом, тахикардией, не соответствующей лихорадке, нарушением ритма и диффузными изменениями миокарда по данным ЭКГ. Возможно развитие гепатита, гепатолиенального синдрома. На высоте заболевания иногда отмечают признаки диффузного гломерулонефрита, а при затяжном его течении — амилоидоз почек. При злокачественном варианте ПА можно наблюдать энцефалопатии с преимущественным вовлечением в процесс подкорковых образований, эпилептическими припадками и бредом. Иногда развиваются периферические невриты и полиневриты [13].

Обострение заболевания почти всегда сопровождается повышением температуры тела до фебрильной.

Вместе со стиханием активности процесса и разрешением экссудативных явлений в суставах нормализуется и температура. Иногда, при злокачественных формах ПА, лихорадка носит интермиттирующий характер, сопровождается ознобом и проливным потом, напоминая картину сепсиса [13].

Лабораторных тестов, специфичных для ПА, не существует. В связи с этим проблема диагностики заболевания в настоящее время не утратила своей актуальности. ПА трудно отличить от других форм артрита, особенно когда кожные изменения минимальны или отсутствуют. Изменения ногтей и дактилит — две особенности, которые характерны для ПА, хотя они встречаются не во всех случаях.

Это подтверждает наш клинический пример. Путь к диагнозу был сложным. В дебюте заболевания отмечались такие системные проявления, как лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь, перикардит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. Это сопровождалось изменениями лабораторных показателей, характерных для системного варианта ЮИА. Суставной синдром носил симметричный олиго-, а позже — полиартикулярный характер, с поражением крупных суставов рук и ног. На этом этапе трудно было заподозрить у девочки ПА, поскольку отсутствовали типичные для ПА симптомы — псориатические изменения кожи и ногтей, поражение мелких суставов кистей и стоп, а также не было указаний на наличие псориаза или ПА у родственников как 1-й, так и 2-й линии родства. Именно поэтому на первом этапе девочке был поставлен диагноз ЮИА [14–16]. Однако в связи с появлением новых симптомов (псориатические бляшки, ониходистрофия), наличием *HLA-B27* диагноз был пересмотрен. Учитывая данные анамнеза, клинической картины, лабораторно-инструментального обследования, включая иммуногенетическое исследование, поставлен диагноз: «Псориатический артрит». Раннее начало болезни, тяжелые системные проявления, высокие лабораторные показатели активности, стойкий суставной синдром являются факторами неблагоприятного прогноза течения болезни. Вероятно, мы имели дело с т. н. злокачественным вариантом ПА.

Лечение ПА должно быть направлено на решение следующих задач: уменьшение интенсивности болевого и степени выраженности воспалительного синдрома, уменьшение частоты обострений и предупреждение поражения новых суставов, улучшение качества жизни, замедление прогрессирования патологического процесса и предотвращение инвалидизации.

В настоящее время ревматологи располагают значительным арсеналом лекарственных средств для лечения ПА у детей. Это одна из форм ЮИА, в лечении которого применяют НПВП, метотрексат, циклоспорин. Однако стандартная иммуносупрессивная терапия часто бывает недостаточно эффективной [17]. В этом случае назначают генно-инженерные биологические препараты [10, 14, 15, 18, 19]. Основным преимуществом биологической терапии является максимальная избирательность воз-

действия на иммунную систему, позволяющая устранить необходимое звено в патогенетической цепи, не воздействуя на клетки других органов и систем. Однако в ряде случаев даже применение новых высокотехнологичных методов лечения, таких как генно-инженерные биологические препараты, не приводит к ожидаемым результатам. Такие пациенты требуют индивидуального подхода к ведению [20, 21].

При выборе варианта лечения следует учитывать возраст пациента, степень тяжести и вариант течения заболевания, а также наличие сопутствующих болезней.

В данном клиническом примере заболевание характеризовалось высокой активностью, тяжелыми системными проявлениями, агрессивным суставным синдромом, высокими лабораторными показателями активности заболевания, гормонозависимостью, инвалидизацией ребенка, выраженным кожным проявлением псориаза. Терапия метотрексатом в сочетании с глюкокортикоидами на первом этапе, когда преобладали системные проявления, позволила купировать обострение и снизить степень активности патологического процесса. В последующем, когда стало ясно, что мы имеем дело с ПА, препаратами выбора стали ингибиторы ФНО α . Первым примененным препаратом из этой группы был адалимумаб. На фоне терапии адалимумабом купировались воспалительные изменения в большинстве пораженных суставов, перестали рецидивировать экстраартикулярные проявления заболевания, нормализовались лабораторные показатели активности. Терапия адалимумабом позволила полностью отменить глюкокортикоиды для перорального приема. Но поскольку целью было достижение полной клинической ремиссии и артрита, и псориаза, мы назначили ингибитор ФНО α с другим механизмом действия — этанерцепт. Эффективность и безопасность применения этанерцепта у детей с псориазом была описана в крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях [8, 9, 11, 22–24].

Наше решение об инициации терапии этанерцептом было оправданным, т. к. достаточно быстро была достигнута стадия неактивной болезни, а через 9 мес — ремиссия суставного синдрома и кожных проявлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует трудности в диагностике такого «многоликого» заболевания, как псориатический артрит, а также высокую эффективность терапии генно-инженерным биологическим препаратом этанерцептом. Стойкий эффект этанерцепта свидетельствует о том, что в реальной клинической практике он может стать препаратом выбора у пациентов с псориатическим артритом даже при первичной или вторичной неэффективности других ингибиторов ФНО α . Несмотря на высокую стоимость, генно-инженерные биологические препараты должны применяться в тех случаях, когда заболевание не удается контролировать с помощью НПВП и иммунодепрессантов.

REFERENCES

1. Landells I., MacCallum C., Khraishi M. The role of the dermatologist in identification and treatment of the early stages of psoriatic arthritis. *Skin Therapy Lett.* 2008; 13 (4): 4–7.
2. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2010. 794 p.
3. Bzarova T.M., Alekseeva E.I., Peterkova V.A. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2006; 5 (5): 13–18.
4. Alekseeva E.I., Bzarova T.M., Valieva S.I. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2012; 11 (4): 82–88.
5. Alekseeva E.I., Lisitsin A.O., Karagulyan N.A. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2009; 08 (03): 88–94.
6. Lisitsin A.O., Alekseeva E.I., Bzarova T.M. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2008; 7 (5): 115–120.
7. Romero-Mate A., Garcia-Donoso C., Cordoba-Guijarro S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis/psoriatic arthritis: an updated review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2007; 8 (3): 143–155.
8. Mrowietz U., Barth J., Boehncke W.H., Rosenbach T., Wozel G. Therapy of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis with etanercept. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2005; 3 (6): 470–472.
9. Bonafede M., Johnson B.H., Fox K.M., Watson C., Gandra S.R. Treatment patterns with etanercept or adalimumab for psoriatic diseases in a real-world setting. *J. Dermatol. Treat.* 2013. PMID: 23441722 [PubMed — as supplied by publisher].
10. Alekseeva E.I., Valieva S.I., Denisova R.V. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2008; 7 (5): 51–56.
11. Yubo C., Xiaosheng L. Clinical trial of etanercept tapering in idiopathic arthritis during remission. *Rheumatol. Int.* doi: 10.1007/s00296-012-2642-7. 2013/
12. Denisova R.V., Alekseeva E.I., Al'bitskii V.Yu. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2009; 08 (03): 18–26.
13. Gallyamova Yu.A. *Lechashhij vrach — Practicing Doctor.* 2008; 03.
14. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E.M., Ilowite N.T., Kimura Y., Laxer R.M., Lovell D.J., Martini A., Rabinovich C.E., Ruperto N. American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011; 63 (4): 465–482.
15. Baranov A.A., Alekseeva E.I., Bzarova T.M. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2013; 12 (1): 37–31.
16. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision. Edmonton. 2001. *J. Rheumatol.* 2004; 31 (2): 390–392.
17. Hawrot A.C., Metry D.W., Theos A.J., Levy M.L. Etanercept for psoriasis in the pediatric population: experience in nine patients. *Pediatr. Dermatol.* 2006; 23 (1): 67–71.
18. Alekseeva E.I., Alekseeva A.M., Valieva S.I. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2008; 7 (4): 30–44.
19. Kozlova A.L., Alekseeva E.I., Valieva S.I. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2009; 08 (02): 20–26.
20. Romero-Mate A., Garcia-Donoso C., Cordoba-Guijarro S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis/psoriatic arthritis: an updated review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2007; 8 (3): 143–155.
21. de Vries H.S., van Oijen M.G., Driessen R.J., de Jong E.M., Creemers M.C., Kievit W., de Jong D.J. Appropriate infliximab infusion dosage and monitoring: results of a panel meeting of rheumatologists, dermatologists and gastroenterologists. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 71 (1): 7–19. Doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03760.x.
22. De Sanctis S., Marcovecchio M.L., Gaspari St. Etanercept improves lipid profile and oxidative stress measures in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2013; 40: 6.
23. Trachana M., Pratsidou-Gerts P., Badouraki M. Achievement of clinical remission in patients with juvenile idiopathic arthritis under a 2–10-year etanercept exposure. *Clin. Rheumatol.* Doi: 10.1007/S10067-013-2261-Z. 2013.
24. Bracaglia C., Buonuono P.S., Tozzi Al.E. Safety and efficacy of etanercept in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis under 4 years of age. *J. Rheumatol.* 2012; 39: 6.