

А.Н. Фетисова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Бзарова¹, Т.В. Слепцова¹¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Опыт применения этанерцепта при ювенильном анкилозирующем спондилоартрите

Contacts:

Alekseyeva Yekaterina Iosifovna, PhD, MD, professor, Head of Rheumatological Department, National Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Dean of Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: 119991, Moscow, Lomonosovskiy Prospect, 2, bldg. 1, Tel.: (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Article received: 05.04.2013, Accepted for publication: 25.04.2013

Представлен случай тяжелого течения ювенильного анкилозирующего спондилоартрита, характеризующегося быстрым развитием асимметричного полиартикулярного суставного синдрома, сакроилеита, инвалидизацией пациента, низким качеством жизни ребенка и его семьи. Подавить активность патологического процесса удалось благодаря успешному применению растворимого рецептора к фактору некроза опухоли α — этанерцепта. На фоне терапии перестал рецидивировать суставной синдром, восстановилась функция практически во всех пораженных суставах, снизились лабораторные показатели активности воспалительного процесса. Фаза неактивной болезни на фоне лечения этанерцептом была зарегистрирована через 12 нед, ремиссия — через 9 мес лечения.

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

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (2): 131–138)

131

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит (ЮАС) — системное хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата с поражением позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений, сухожильно-мышечных структур, у части больных — органа зрения и внутренних органов. Преимущественно заболевают лица мужского пола старше 9 лет.

Точные данные о распространенности ЮАС неизвестны. До настоящего времени он считается достаточно редким заболеванием. Распространенность среди взрослых составляет 2 на 1000 и выше.

Анкилозирующий спондилит взрослых и ЮАС относят к группе серонегативных спондилоартритов. Этим

заболеваниям свойственны следующие общие черты: несимметричный олигоартрит преимущественно нижних конечностей, энтезиты, сакроилеит и поражение других отделов позвоночника, а также передний увеит, аортит, наследственная предрасположенность, частая встречаемость *HLA-B27* и отсутствие ревматоидного фактора в сыворотке крови [1–3].

Лечение ЮАС остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии. Цель лечения состоит в подавлении воспалительной и иммунологической активности процесса, купировании системных проявлений и суставного синдрома, сохранении функциональной способности суставов, предотвращении или замедлении деструкции суставов, инвалидизации пациентов, а также в достижении ремиссии, повышении

A.N. Fetisova¹, E.I. Alekseeva^{1, 2}, T.M. Bzarova¹, T.V. Sleptsova¹¹ Scientific Centre of Children Health, RAMS, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Experience of Etanercept Treatment in Juvenile Ankylosing Spondyloarthritis

A history case of severe juvenile ankylosing spondyloarthritis, characterized by rapid development of asymmetric polyarticular syndrome, sacroiliitis, patient's incapacity and low quality of his and his family life, is discussed in this article. The activity of pathological process was managed to be suppressed due to successful usage of soluble tumor necrosis factor α receptor — etanercept. As a result of treatment the recurrence of articular syndrome was arrested, the function in almost all of the involved joints was recovered, laboratory markers of inflammatory activity decreased. Non-active stage of the disease was established in 12 weeks of etanercept treatment, remission — in 9 months.

Key words: children, juvenile ankylosing spondyloarthritis, etanercept, treatment.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (2): 131–138)

качества жизни больных при минимальных побочных эффектах лечения [4–6].

Терапевтическая тактика в основном мало отличается от таковой при анкилозирующем спондилоартрите у взрослых. Она зависит главным образом от спектра клинических проявлений болезни на том или ином ее этапе.

У значительной части больных ЮАС базисное лечение сульфасалазином и метотрексатом малоэффективно, особенно в случае поражения крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника.

Современные методы исследования системы иммунобиологического надзора способствуют выявлению новых факторов, играющих важную роль в развитии ЮАС и, следовательно, определяющих основные направления терапии. В настоящее время особенно перспективным считают применение биологических генно-инженерных препаратов, оказывающих влияние на различные звенья патогенеза болезни [7]. Такими препаратами являются ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α .

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Представляем историю болезни мальчика с тяжелым течением ЮАС, успешно лечившегося растворимым рецептором к ФНО α — этанерцептом.

Больной Я., возраст 17 лет, наблюдается в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН с марта 2011 г.

Мальчик заболел в декабре 2005 г., в возрасте 9 лет, когда после перенесенной острой респираторной инфекции появились припухлость, болезненность и ограничение движений в правом коленном суставе. Родители обратились к педиатру, было проведено обследование. По данным рентгенологического и ультразвукового исследования был обнаружен синовит правого коленного сустава. Ребенку был установлен диагноз «Реактивный артрит». Назначены нестероидные противовоспалительные средства и антибактериальный препарат из группы пенициллинов. Проведено внутрисуставное введение глюкокортикоидов. Однако эффекта от проводимой терапии получено не было. Заболевание прогрессировало: развился артрит правого локтевого сустава, температура тела поднималась до фебрильных цифр, отмечался выраженный болевой синдром, мальчику стало трудно себя обслуживать. В связи с этим ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства. При обследовании обнаружено увеличение СОЭ до 28 мм/ч, повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка до 10 мг/л (N до 5 мг/л). С учетом данных анамнеза и клинической картины был установлен диагноз «Пауциартикулярный юношеский артрит» и назначена иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю и глюкокортикоиды для перорального приема в дозе 0,8 мг/кг массы тела в сутки. На фоне лечения состояние несколько улучшилось, у мальчика купировалась лихорадка. Однако при попытке снижения дозы глюкокортикоидов отмечено выраженное обострение суставного синдрома. В 2008 г. развился артрит левого лучезапястного сустава, рецидивировали воспалительные изменения в правом коленном и правом локтевом суставе.

В связи с непрерывно рецидивирующим и прогрессирующим характером течения заболевания и недостаточной эффективностью назначенной терапии мальчику был назначен циклоспорин в дозе 4,5 мг/кг массы тела в сутки. Однако и на фоне комбинированной терапии

метотрексатом в сочетании с циклоспорином и глюкокортикоидами для перорального приема контроля над заболеванием добиться не удавалось, сохранялся активный суставной синдром, постепенно нарастали лабораторные показатели активности воспалительного процесса. С декабря 2010 г. суставной синдром стал носить полиартикулярный характер, появились экссудативные изменения и болезненность в плюснефаланговом и межфаланговом суставе I пальца правой стопы, боли в поясничном отделе позвоночника, ребенок вновь начал лихорадить. Мальчику неоднократно проводили пункции суставов с введением глюкокортикоидов с очень кратковременным эффектом. Для определения тактики дальнейшего ведения ребенок был направлен в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН.

Впервые в отделение мальчик поступил в марте 2011 г., через 6 лет от начала болезни. Состояние при поступлении было расценено как тяжелое, температура тела повышалась до фебрильных цифр, преимущественно в утренние часы. Суставной синдром носил полиартикулярный характер с выраженной припухлостью, болью и ограничением движений в лучезапястных, коленных, голеностопных и мелких суставах I пальца правой стопы. Движения в левом лучезапястном суставе практически отсутствовали. Отмечалась ригидность в поясничном отделе позвоночника. Также были обнаружены энтезопатии в области крестцово-подвздошных сочленений, по ходу гребней подвздошных костей. По утрам ребенок не вставал, при пробуждении беспокоила сильная боль в пораженных суставах, утренняя скованность составляла 300 мин. Мальчик был практически обездвижен и нуждался в посторонней помощи.

При обследовании установлено повышение СОЭ до 65 мм/ч, увеличение сывороточной концентрации С-реактивного белка в 20 раз — до 133,64 мг/л (N до 5 мг/л), ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитрулиновому пептиду — отрицательные. По данным ультразвукового исследования — синовит пораженных суставов. Компьютерная томография костей таза показала признаки двустороннего сакроилеита. По данным иммуногенетического исследования ребенок является носителем *HLA-B27*. Мальчик был осмотрен офтальмологом, была выявлена вторичная стероидная заднекапсулярная катаракта, что связано с длительным применением глюкокортикоидов. Кожные покровы и ногтевые пластинки не были изменены, псориатический артрит исключен. При проведении рентгенологического исследования лучезапястных суставов выявлено значительное сужение суставных щелей между костями, образующими левый лучезапястный сустав, с развитием анкилоза.

На основании данных анамнеза (начало заболевания в возрасте 9 лет, мужской пол, асимметричный олигоартрит в дебюте заболевания), осмотра (полиартрит с поражением лучезапястных, коленных, голеностопных суставов, дактилит, энтезопатии в области проекции илеосакральных сочленений и гребней подвздошных костей, ригидность в позвоночнике) и лабораторно-инструментальных исследований (повышение СОЭ до 65 мм/ч, увеличение сывороточной концентрации С-реактивного белка в 20 раз, наличие *HLA-B27*, синовит по данным ультразвукового исследования, сакроилеит по данным компьютерной томографии) мальчику был установлен диагноз: «Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит».

Анализ состояния ребенка свидетельствовал о длительном тяжелом течении ЮАС. Заболевание характеризовалось высокой активностью, рецидивирующим суставным синдромом, повышением лабораторных показателей активности воспалительного процесса, нарастающей инвалидизацией, снижением качества жизни семьи пациента. В течение 6 лет заболевание непрерывно прогрессировало, в процесс вовлекались новые суставы. Несмотря на назначение иммуносупрессивных препаратов, а также высоких доз глюкокортикоидов, добиться снижения активности болезни не удалось. Более того, применение глюкокортикоидов для перорального приема и внутрисуставного введения привело к развитию побочных эффектов и гормонозависимости, что выражалось лишь кратковременным улучшением. Наряду с этим у данного пациента имела место гормонорезистентность, о чем свидетельствовала недостаточная эффективность высоких доз преднизолона (0,8 мг/кг массы тела в сутки). Терапия нестероидными противовоспалительными средствами обычно значительно облегчает страдание таких пациентов. Однако в данном случае их применение не было эффективным.

Лечение анкилозирующего спондилоартрита остается сложной проблемой. Большинство лекарственных средств, которые называют базисными противовоспалительными препаратами и применяют при ревматоидном артрите, у больных анкилозирующим спондилоартритом малоэффективны или эффективны только в отношении отдельных признаков болезни. В описываемом случае использовали метотрексат и циклоспорин, которые достаточно эффективны при ювенильном идиопатическом артрите, однако при ЮАС часто не приводят к ожидаемым результатам.

В патогенезе спондилоартрита существенная роль отводится дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов [8, 9]. Среди провоспалительных цитокинов ключевое значение имеет ФНО α , обладающий воспалительной и иммунорегуляторной активностью [10–14]. Он способствует деструкции суставных поверхностей, принимает активное участие в костном ремоделировании и развитии внутрисуставного остеолита, активирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов, стимулирует синтез простагландинов и матриксных металлопротеиназ, включая коллагеназу и простагландин E_2 , активирует остеокласты, регулирует продукцию многих хемокинов. Этот цитокин повышает экспрессию клеточных молекул адгезии, которые участвуют в миграции лимфоцитов в зону воспаления, и индуцирует синтез интерлейкинов (ИЛ) 6 и 8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), интерферона (ИФН) γ и др. [15].

Эффективность блокаторов ФНО намного превосходит все имеющиеся на сегодня препараты, используемые для лечения анкилозирующего спондилита у взрослых. Также отмечена хорошая переносимость средств данной группы. В настоящее время генно-инженерные биологические препараты рекомендуют применять у пациентов с неэффективностью стандартной терапии или при прогностически неблагоприятном варианте анкилозирующего спондилита (при поражении тазобедренных суставов, рецидивирующем увеите, быстром прогрессировании функциональных нарушений позвоночника или суставов) [12–15].

В описываемом случае агрессивное течение заболевания, значительные функциональные нарушения в суставах, раннее для ювенильного спондилоартрита

вовлечение в патологический процесс позвоночника, а также неэффективность стандартной терапии, включающей нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды, послужили основанием для отмены циклоспорина и назначения биологической терапии. Предпочтение было отдано генно-инженерному биологическому препарату этанерцепт (Энбрел, Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн, США).

Этанерцепт представляет собой комбинированный препарат, состоящий из Fc-фрагмента IgG человека и рекомбинантных димерных форм растворимых ФНО-рецепторов р75 [16]. Этанерцепт на 100% состоит из человеческого белка, что отличает его от инфликсимаба, который в своем составе содержит 25% мышинового белка [17–19].

За 12 лет применения этанерцепта накоплен уникальный для педиатрической ревматологии опыт применения генно-инженерных биологических препаратов. Этот опыт обобщен и опубликован в данных Национальных регистров Германии [14, 15], США [20], Нидерландов [21], а также в многочисленных статьях, посвященных открытым исследованиям этанерцепта при различных вариантах ювенильного идиопатического артрита [22–24].

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 ювенильным идиопатическим артритом [17, 18, 25–29]. В одном из исследований проводилась оценка эффективности этанерцепта у 164 детей с различными вариантами ювенильного идиопатического артрита, из них у 45 (27%) больных — с системным вариантом, у 63 (38%) — с серонегативным полиартритом, у 31 (19%) — с олигоартритом. По результатам исследования, 30% улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) было зарегистрировано через 3 мес терапии этанерцептом. Клинико-лабораторная ремиссия зафиксирована у 59 (36%) пациентов с поли- и олигоартритом. Наименее эффективной терапия этанерцептом оказалась у больных системным вариантом болезни, что отражает общую статистику эффективности ингибиторов ФНО α [16].

В исследовании, включавшем 40 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, оценивали влияние этанерцепта на прогрессирование костно-хрящевой деструкции [17]. Результаты показали, что 30, 50 и 70% улучшение по АКР_{педи} имело место у 77, 72 и 50% пациентов, соответственно. Кроме того, среднее изменение костно-запястного индекса Познански через 1 год от начала терапии составило +0,3, что свидетельствует о наличии у этанерцепта потенциальной способности замедлять костно-хрящевую деструкцию.

Одно из самых длительных исследований по оценке безопасности и эффективности терапии этанерцептом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом проводилось на протяжении 8 лет [18]. В нем приняли участие 69 больных, из них 42 ребенка получали терапию этанерцептом в течение 4 лет, 26 — в течение 8 лет. У 100% пациентов было зарегистрировано 70% улучшение по АКР_{педи} через 8 лет терапии. Случаев туберкулеза, оппортунистических инфекций, онкологических заболеваний, лимфом, системной красной волчанки, демиелинизирующих заболеваний и смерти отмечено не было. Таким образом, на протяжении 8 лет терапии

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

Показатель	До терапии этанерцептом	Через 4 нед от начала терапии	Через 12 нед от начала терапии	Через 24 нед от начала терапии	Через 36 нед от начала терапии	Через 48 нед от начала терапии
Длительность утренней скованности, мин	300	0	0	0	0	0
Число суставов с активным артритом, абс.	6	2	0	0	0	0
Число суставов с нарушением функции, абс.	4	1	1	1	1	1
Ригидность в поясничном отделе позвоночника (проба Томайера), см	34	30	22	18	13	13
Активность заболевания по ВАШ (оценка врачом), баллы	90	45	10	0	0	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка родителем), баллы	100	50	25	0	0	0
Индекс качества жизни CHAQ, баллы	2,43	0,74	0,23	0	0	0
СОЭ, мм/ч	65	18	16	4	2	2
Гемоглобин, г/л	86	123	137	142	140	145
Ревматоидный фактор, МЕ/л (N < 20 МЕ/л)	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
С-реактивный белок, мг/л (N < 1 мг/л)	133,64	16,21	<1	<1	<1	<1
% улучшения по критериям АКР _{педи}	–	50	75	100	100	100

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (от 0 до 100 баллов); CHAQ — Children Health Assessment Questionnaire (от 0 до 3 баллов); АКР_{педи} — критерии Американской коллегии ревматологов; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

этанерцептом допустимое число нежелательных реакций не повышалось, а клиническое улучшение сохранялось у всех пациентов, продолжавших лечение.

Исследований по оценке эффективности этанерцепта при ЮАС немного. Препарат применялся как в сочетании с глюкокортикоидами для перорального приема и метотрексатом, так и в виде монотерапии. Результаты этих немногочисленных исследований показали, что этанерцепт высокоэффективен при ЮАС и в виде монотерапии, и в сочетании с иммуносупрессивными средствами [19, 30–33].

Учитывая положительные результаты клинических исследований эффективности и безопасности данного препарата у детей, больному Я. была начата терапия этанерцептом в дозе 25 мг на введение в виде подкожных инъекций 2 раза в неделю. Также мальчик продолжал получать метотрексат в дозе 15 мг/м² поверхности тела и нестероидные противовоспалительные средства. До начала лечения было проведено полное обследование с целью исключения активного и латентного туберкулеза (реакция Манту, Диаскинтест и компьютерная томография органов грудной клетки). Оценка эффективности терапии осуществляли по критериям АКР_{педи} 30, 50 и 70. Критерии включают следующие показатели:

- оценка пациентом (родителями) общего состояния здоровья;
- оценка врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы, ВАШ (минимально возможное значение 0, максимальное — 100 баллов);
- функциональная способность по индексу CHAQ (the Children Health Assessment Questionnaire; минимально возможное значение 0, максимальное — 3 балла);
- число суставов с активным артритом;
- число суставов с нарушением функции (ограничением движений);
- величина СОЭ.

Рис. 1. Общий вид больного до лечения (А), на фоне терапии этанерцептом (Б)

Рис. 2. Функциональная способность лучезапястных суставов до лечения (А), на фоне терапии этанерцептом (Б)



Рис. 3. Функциональная способность лучезапястных суставов до лечения (А), на фоне терапии этанерцептом (Б)

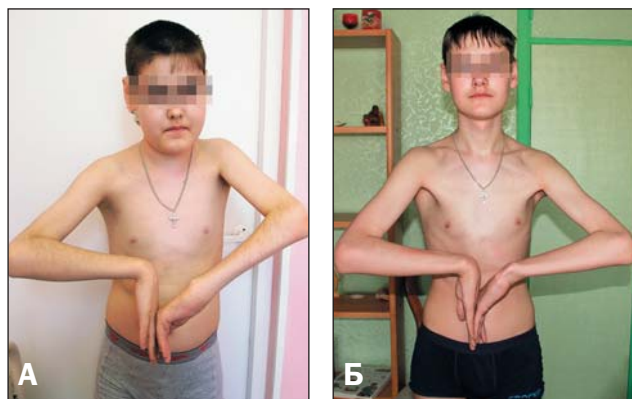
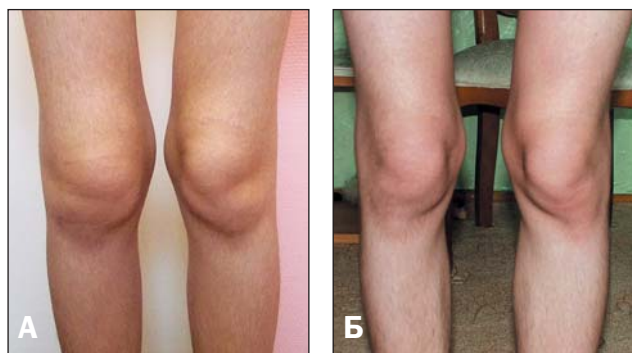


Рис. 4. Экссудативные изменения в коленных суставах до лечения (А), на фоне терапии этанерцептом (Б)



До начала терапии этанерцептом состояние мальчика расценивалось как тяжелое, продолжительность утренней скованности составляла до 300 мин (табл.). При осмотре выявлялась припухлость, выраженное ограничение движений в левом лучезапястном суставе, сустав был значительно деформирован, сформировалась ульнарная девиация, движения в нем практически отсутствовали (рис. 1А, 2А, 3А). Также отмечались болезненность, припухлость и ограничение движений в коленных (рис. 1А, 4А, 5А), голеностопных суставах (рис. 6А), энте-

Рис. 5. Функциональная способность коленных суставов до лечения, ребенок не может присесть на корточки (А), на фоне терапии этанерцептом (Б)



Рис. 6. Ахиллобурситы до лечения (А), отсутствие ахиллобурситов на фоне терапии этанерцептом (Б)



Рис. 7. Ригидность в поясничном отделе позвоночника (проба Томайера) до лечения. Мальчик не достает до пола 33 см (А), функциональная способность в поясничном отделе позвоночника (проба Томайера) на фоне терапии этанерцептом. Мальчик не достает до пола 13 см (Б)



зопатии в области илеосакральных сочленений и гребней подвздошных костей, ригидность в поясничном отделе позвоночника (положительная проба Томайера, мальчик не доставал до пола 33 см) (рис. 7А). У ребенка имело место ограничение функциональной активности: походка была нарушена, на корточки не садился, наклониться мог с трудом, самостоятельно себя не обслуживал (см. рис. 6А, 7А).

29 марта 2011 г. было начато лечение этанерцептом в дозе 0,4 мг/кг массы тела. Мальчик продолжил получать

метотрексат в дозе 15 мг/м² поверхности тела, нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды для перорального приема в дозе 0,125 мг/кг в сутки. Побочных реакций на введение этанерцепта не было. К настоящему моменту длительность лечения составляет 2 года.

Анализ темпов развития эффекта анти-ФНО α терапии показал, что уже на следующий день после первой инъекции препарата снизилась интенсивность болевого синдрома в суставах. После второй инъекции уменьшилась продолжительность утренней скованности, мальчик стал легче вставать по утрам после сна.

Через 4 нед от начала лечения этанерцептом в состоянии ребенка отмечена существенная положительная динамика: исчезла утренняя скованность, с самого утра мальчику больше не требовалась помощь в самообслуживании, движения в суставах стали безболезненными, купировались экссудативные изменения в голеностопных суставах, уменьшились экссудативные изменения в коленных и лучезапястных суставах, вырос объем движений во всех группах суставов (см. табл.). Активность заболевания по ВАШ снизилась и по мнению врача, и родителей пациента. По данным лабораторных исследований нормализовались СОЭ и сывороточный уровень С-реактивного белка (см. табл.). Через 12 нед от начала терапии у ребенка была зафиксирована стадия неактивной болезни, о чем свидетельствовало отсутствие суставов с признаками активного артрита, нормальные лабораторные показатели активности воспалительного процесса (СОЭ, С-реактивный белок). Были отменены нестероидные противовоспалительные средства, начато снижение дозы глюкокортикоидов.

Положительный эффект сохранился и к 24-й нед наблюдения, активность болезни по ВАШ отсутствовала по мнению врача и родителей (см. табл.).

В настоящее время больной уже в течение двух лет продолжает лечение этанерцептом в дозе 0,4 мг/кг массы тела. На фоне терапии к 24-й нед удалось полностью отменить глюкокортикоиды для перорального приема.

Мальчик чувствует себя хорошо (рис. 1Б). Остро-воспалительных изменений в лучезапястных, коленных, голеностопных суставах нет (рис. 2Б, 4Б, 5Б, 6Б), практически во всех группах суставов восстановился полный объем движений, движения безболезненные, ригидности в позвоночнике и энтезопатий нет. Длительное течение болезни и недостаточная эффективность ранее проводимой терапии привели к развитию анкилоза левого лучезапястного сустава. На фоне терапии этанерцептом купировались болевой синдром, экссудативные изменения в левом лучезапястном суставе, однако полностью восстановить функциональную способность в суставе не удалось (рис. 3Б). Ребенок себя обслуживает, свободно ходит на цыпочках, пятаках, приседает (рис. 5Б). В клиническом и иммунологическом анализе крови — все показатели в пределах нормы.

Оценка эффективности терапии этанерцептом по критериям АКР_{педи} показала, что к 4-й нед было достигнуто 70% улучшение, к 12-й и 24-й нед — 90% улучшение. К 9-му мес зафиксирована клинико-лабораторная ремиссия болезни (см. табл.).

Высокая эффективность лечения этанерцептом обеспечила повышение качества жизни ребенка и его семьи. В дебюте заболевания мальчик самостоятельно себя не обслуживал, существовали трудности адаптации в домашней, повседневной и школьной жизни. Через

1 год от начала лечения ребенок полностью адаптировался, самостоятельно справляется с работой по дому, посещает школу и дополнительные занятия по интересам наравне со сверстниками. О повышении качества жизни ребенка свидетельствует положительная динамика индекса качества жизни по SNAQ (см. табл.).

Через 1 год от начала терапии этанерцептом была проведена повторная компьютерная томография костей таза, которая показала купирование воспалительного процесса в илеосакральных сочленениях, отсутствие прогрессирования деструктивных изменений костной ткани суставов.

За 2 года наблюдения ребенок вырос на 14 см, что невозможно было бы при сохраняющейся высокой активности заболевания и на фоне лечения глюкокортикоидами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ представленного клинического случая демонстрирует очень тяжелое, длительное, непрерывно рецидивирующее течение ЮАС, характеризующееся быстрой инвалидизацией, низким качеством жизни, высоким индексом функциональной недостаточности, гормонозависимостью и торпидностью к традиционным иммунодепрессантам. Решение назначить ингибитор ФНО α — этанерцепт данному ребенку было оправданным. Уже после первых инъекций препарата у пациента снизилась активность болезни. Дальнейшее использование этанерцепта обеспечило прекращение рецидивирования суставного синдрома, уменьшение числа суставов с активным артритом, восстановление функций в большинстве пораженных суставов, снижение лабораторных показателей активности, предотвращение прогрессирования деструкции в суставах, преодоление гормонозависимости.

Хороший терапевтический эффект сопровождался значительным повышением качества жизни ребенка, возвращением подростка в детский коллектив, восстановлением его полноценного общения со сверстниками, повышением социальной активности родителей.

Необходимо отметить, что терапия этанерцептом позволила прекратить лечение глюкокортикоидами и воздержаться от внутрисуставного введения бетаметазона, а следовательно, справиться с такими тяжелыми последствиями для ребенка, как гормонозависимость и остеопороз, а также избежать снижения темпов роста, отставания в половом развитии и т.д.

По нашим наблюдениям, назначение ингибиторов ФНО на ранних этапах болезни приводит к быстрому купированию симптомов заболевания, развитию ремиссии процесса [32–34]. Анализ скорости наступления и степени выраженности терапевтического эффекта этанерцепта у нашего пациента показал, что назначение препарата даже на поздних стадиях болезни позволяет быстро добиться наступления ремиссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты лечения больного Я. позволяют сделать вывод о том, что терапия этанерцептом индуцирует развитие ремиссии болезни, обеспечивает восстановление функции суставов и может быть альтернативой глюкокортикоидной терапии у больных тяжелым вариантом ЮАС, который характеризуется рефрактерностью к нестероидным противовоспалительным препаратам, классическим иммунодепрессантам и глюкокортикоидам.

REFERENCES

- Hofer M. Spondylarthropathies in children — are they different from those in adults? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2006; 20: 315–328.
- Evans D.M., Spencer C.C., Pointon J.J., Su Z. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat. Genet.* 2011; 43 (8): 761–767.
- Nikishina I.P. Juvenile ankylosing spondylarthritis. Practical guideline on children's diseases. Vol. III. Common edition of V.F. Kokolina, A.G. Rumyantsev. Moscow: Medpraktika-M. 2004. Pp. 620–649.
- Tse S.M., Burgos-Vargas R., Laxer R.M. Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (7): 2103–2108.
- Feldtkeller E., Lind-Albrecht G., Rudwaleit M. Core set of recommendations for patients with ankylosing spondylitis concerning behaviour and environmental adaptations. *Rheumatol. Int.* 2013. [Epub ahead of print]
- Sulpice M., Deslandre C.J., Quartier P. Efficacy and safety of TNFalpha antagonist therapy in patients with juvenile spondylarthropathies. *Joint Bone Spine.* 2009; 76 (1): 24–27. Doi: 10.1016/j.jbspin.2008.03.008. Epub: 2008 Dec 12.
- Gerloni V., Pontikaki I., Gattinara M., Desiati F., Lupi E., Lurati A., Salmaso A., Fantini F. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory juvenile idiopathic arthritis: results of an open-label prospective study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (2): 548–553.
- Nasonov Ye. L. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis in era of genetically-engineered biological drugs. *Therapeutic archive.* 2007; 5: 5–8.
- 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.
- Takeuchi T. Indications for and use of biologics in early rheumatoid arthritis based on the evidence. *Nippon Rinsho.* 2009; 67 (5): 1043–1049.
- Zhang Z., Bridges S.L., Jr. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2001; 27: 335–353.
- Minden K., Niewerth M., Listing J. et al. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2392–2401.
- Foster H.E., Marshall N., Myers A., Dunklet P., Griffiths I.D. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 767–775.
- El-Gabalawy H.S., Lipsky P.E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? *Arthritis Res.* 2004; 4 (Suppl. 2): 297–301.
- Horneff G., Burgos-Vargas R. Juvenile idiopathic arthritis. Subgroup characteristics and comparisons between rheumatoid arthritis-like subgroups and ankylosing spondylitis-like subgroups. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009; 27 (4, Suppl. 55): 131–138.
- Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T., Wallace C.A. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (5): 1496–1504.
- Robinson R.F., Nahata M.C., Hayes J.R., Rennebohm R. et al. Quality-of-life measurements in juvenile rheumatoid arthritis patients treated with Etanercept. *Clin. Drug Investig.* 2003; 23 (8): 511–518.
- Kimura Y., Pinho P., Walco G., Higgins G., Hummell D., Szer I. et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2005; 32 (5): 935–942.
- Russo R.A., Katsicas M.M., Zelazko M. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002; 20 (5): 723–726.
- Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T., Wallace C.A. 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.
- Otten M.H., Prince F.H., Armbrust W., ten Cate R., Hoppenreijds E.P., Twilt M., Koopman-Keemink Y., Gorter S.L., Dolman K.M., Swart J.F., van den Berg J.M., Wulffraat N.M., van Rossum M.A., van Suijlekom-Smit L.W. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA.* 2011; 306 (21): 2340–2347. Doi: 10.1001/jama.2011.1671. Epub: 2011 Nov 6.
- Cai Y., Liu X., Zhang W., Xu J., Cao L. Clinical trial of etanercept tapering in juvenile idiopathic arthritis during remission. *Rheumatol. Int.* 2013. [Epub ahead of print].
- Ungar W.J., Costa V., Burnett H.F., Feldman B.M., Laxer R.M. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* 2013. pii: S0049-0172 (12)00263-6. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.10.006. [Epub ahead of print].
- Moreland L.W., Schiff M.H., Baumgarthner S.W. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann. Int. Med.* 1999; 130: 478–486.
- Horneff G., De Bock F., Foeldvari I., Girschick H.J. 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; 0: ard.2007.087593v1.
- Prince F.H., Twilt M., ten Cate R., van Rossum M.A. et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in JIA: the Dutch national register. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 0: ard.2007.087411v1.
- Nielsen S., Ruperto N., Gerloni V., Simonini G. et al. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26 (4): 688–692.
- Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T., Wallace C.A. 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.
- Nielsen S., Ruperto N., Gerloni V., Simonini G. et al. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26 (4): 688–692.

30. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M. et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (4): 1093–1101.
31. Kozlova A. L., Alekseyeva Ye. I., Valiyeva S. I. Efficacy of infliximab in patients with juvenile ankylosing spondyloarthritis. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2009; 8 (2): 20–26.
32. Alekseyeva Ye. I., Kozlova A. L., Valiyeva S. I. New opportunities of a treatment of juvenile ankylosing spondyloarthritis. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2010; 9 (2): 23.
33. Bzarova T. M., Alekseyeva Ye. I., Fetisova A. N., Tsurikova N. A., Valiyeva S. I., Denisova R. V., Mitenko Ye. V., Sleptsova T. V., Isayeva K. B., Chistyakova Ye. G., Tabuylatov N. I., Ryazanov M. V., Anikin A. V., Zelikovich Ye. I., Kurilenkov G. V., Semikina Ye. L. A place of soluble TNFa receptors in treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2012; 11 (4): 29–37.
34. Fetisova A. N., Alekseyeva Ye. I., Bzarova T. M., Taybulatov N. I., Starikova A. V., Anikin A. V., Bekdzhanyan G. A. An experience of treatment with etanercept in early juvenile ankylosing spondyloarthritis. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2012; 11 (2): 169–175.