

Т.М. Бзарова¹, Е.И. Алексеева^{1,2}, А.Н. Фетисова¹, Н.А. Цурикова¹, С.И. Валиева¹, Р.В. Денисова¹,
Е.В. Митенко¹, Т.В. Слепцова¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова^{1,2}, Н.И. Тайбулатов¹, М.В. Рязанов¹,
А.В. Аникин¹, Е.И. Зеликович¹, Г.В. Куриленков¹, Е.Л. Семикина¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

Место растворимых рецепторов ФНО α в лечении ювенильного идиопатического артрита

Contacts:

Yekaterina Alekseyeva, Doctor of Medical Science, professor, head of rheumatologic department of the Scientific Center of Children's Health of the Russian Academy of Medical Science, dean of pediatric department of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: Lomonosov Av., 2/62, Moscow, 119991, Tel.: (499) 134-02-97

Article received: 27.07.2012, Accepted for publication: 03.08.2012

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности применения этанерцепта — растворимого рецептора фактора некроза опухоли α в терапии 97 пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом. Длительность наблюдения составила 12 мес. Через 48 нед лечения анти-ФНО-терапия обеспечила достижение клинической ремиссии, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности заболевания, полное восстановление функции в суставах, повышение качества жизни у 100% больных ранним и у 71% — поздним артритом. Препарат был отменен 13 (14%) пациентам: 5 (6%) — вследствие неэффективности, 3 (4%) — из-за развития нежелательных явлений.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, этанерцепт, метотрексат, качество жизни, эффективность, безопасность.

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание неизвестной этиологии, со сложным аутоагрессивным патогенезом. ЮИА — одна из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических болезней у детей [1]. Заболеваемость ЮИА составляет от 2 до 16 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6% [2].

ЮИА характеризуется преимущественно деструктивным поражением суставов, а также патологией дру-

гих органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [3]. Заболевание приводит к резкому ограничению возможности передвижения и самообслуживания, физической, психической, социальной дезадаптации детей.

Лечение ювенильного артрита остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии. В терапии используют широкий спектр противоревматических препаратов. Патогенетическая иммуносупрессивная терапия существенно улучшает клиническое состояние и качество жизни большинства больных ювенильным артритом [4], однако у многих

Т.М. Bzarova¹, E.I. Alekseyeva^{1,2}, A.N. Fetisova¹, N.A. Tsurikova¹, S.I. Valiyeva¹, R.V. Denisova¹, E.V. Mitenko¹,
T.V. Sleptsova¹, K.B. Isayeva¹, E.G. Tchistyakova^{1,2}, N.I. Taibulatov¹, M.V. Ryazanov¹, A.V. Anikin¹, E.I. Zelikovich¹,
G.V. Kurilenkov¹, E.L. Semikina¹

¹ Scientific Centre of Children Health, RAMS, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The role of the soluble TNF-alpha receptors in treatment of juvenile idiopathic arthritis

The results of the study of etanercept (soluble tumor necrosis factor alpha receptors) efficacy and safety in treatment of 97 patients with early and late onset of juvenile idiopathic arthritis are demonstrated in this article. The observation period was 12 months. In 48 weeks of anti-TNF treatment the achievement of clinical remission, decrease and normalization of laboratory markers of disease activity, complete restoration of joints function and improvement of life quality was established in 100% of children with early onset and 71% of children with late onset of arthritis. The drug was withdrawn in 13 (14%) patients: in 5 (6%) due to inefficiency, in 3 (4%) — due to development of side effects.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, etanercept, methotrexate, life quality, efficacy, safety.

пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противовоспалительных препаратов по-прежнему остается маловероятной [5–9].

Генно-инженерные биологические препараты произвели революцию в лечении ревматоидного артрита (РА). Важно отметить, что эти препараты статистически значимо улучшают функциональную активность больных и качество их жизни. Многими клиническими исследованиями подтверждено, что повышение качества жизни на фоне лечения биологическими агентами связано с увеличением физической активности, уменьшением утомляемости и усталости, повышением эмоционального фона и трудоспособности пациентов [10–12].

Одним из первых биологических агентов стал препарат из группы ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α — этанерцепт. Открытие растворимых рецепторов к ФНО α (рФНО α -Р) позволило использовать их для блокирования биологических эффектов данного цитокина в экспериментальных и клинических условиях.

Этанерцепт представляет собой димерный комбинированный белок, состоящий из человеческого р75 рФНО α -Р, соединенного с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G₁ (IgG₁), наличие которого в 5–8 раз удлиняет период полувыведения препарата [13].

Анализ данных о безопасности и эффективности применения этанерцепта показал, что он высокоэффективен и безопасен у взрослых пациентов с РА и у детей с ЮИА.

За 10 лет использования этанерцепта накоплен уникальный для педиатрической ревматологии опыт применения генно-инженерных биологических препаратов. Он обобщен и опубликован в данных Национальных регистров Германии [14, 15], США [16], Нидерландов [17], а также в многочисленных статьях, посвященных открытым исследованиям этанерцепта при различных вариантах ЮИА [18–20]. Согласно постмаркетинговым данным, к февралю 2009 г. около 13850 детей были пролечены этанерцептом, что составило приблизительно 44600 пациенто-лет [21].

Исследования эффективности этанерцепта у детей с ранним ЮИА не проводились [21].

Учитывая неуклонно прогрессирующее агрессивное течение ЮИА, быстрое развитие деструкции суставов, раннюю инвалидизацию и значительное снижение качества жизни пациентов, а также результаты испытаний этанерцепта у взрослых пациентов с ранним РА, было проведено настоящее исследование. **Цель исследования:** сравнительная оценка эффективности и безопасности этанерцепта у пациентов с ранним и поздним ЮИА.

МЕТОДЫ

Участники исследования

В исследование было включено 97 пациентов с различными вариантами ЮИА, соответствовавших всем критериям включения и не отвечавших ни одному из критериев исключения.

Критерии включения в исследование

- Пациенты в возрасте до 18 лет.
- Подтвержденный диагноз ЮИА по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [1], включая активное хроническое поли- или олигоартикулярное заболевание, наличие > 2 опухших суставов и > 2 болезненных суставов с ограничением подвижности в течение по крайней мере 6 мес.

- Получение стабильных доз нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов в течение по крайней мере 1 мес до начала лечения этанерцептом.
- Отсутствие признаков туберкулеза. Латентный туберкулез исключали путем проведения специфических тестов (реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки).
- Отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).
Критерии исключения из исследования
- Любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в исследовании согласно клинической оценке исследователя; любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению препарата; застойная сердечная недостаточность, иммунодефицитные состояния.
- Текущее инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной.
- Неконтролируемые тяжелые системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов.
- Нарушение функции печени с активностью печеночных аминотрансфераз, превышающей норму более чем в 2 раза.
- Текущий увеит.
- Социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований.
- Неспособность пациента или его родителей вводить лекарство самостоятельно, или же отсутствие возможности воспользоваться помощью медицинского работника для введения препарата.

Дизайн исследования

Открытое моноцентровое нерандомизированное наблюдательное исследование проводилось в Научном центре здоровья детей РАМН (НЦЗД РАМН) (Москва, Россия). Во всех случаях применение этанерцепта было одобрено Локальным этическим комитетом НЦЗД РАМН. Перед началом лечения родители всех детей и дети в возрасте 14 лет и старше давали письменное информированное согласие на его проведение. Всем больным проводили стандартное клинико-лабораторное обследование. Физикальное обследование, лабораторные тесты (включая стандартные гематологические и биохимические анализы), а также оценку активности заболевания и качества жизни выполняли во время набора в исследование, в первый день лечения этанерцептом, через 1 мес от начала лечения, а затем каждые 3 мес. Физикальное обследование и оценку активности заболевания у каждого пациента каждый раз осуществлял один и тот же врач. Контроль концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ, концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, активности трансаминаз в сыворотке крови и клинического анализа мочи производили 1 раз в 2 нед. Сывороточную концентрацию С-реактивного белка контролировали во время набора в исследование, в первый день лечения этанерцептом, через 1 мес от начала лечения, а затем каждые 3 мес.

Оценку суставного синдрома осуществляли по следующим показателям: число припухших, болезненных суставов, а также суставов с нарушением функции.

Эффективность проводимой терапии оценивали по критериям улучшения Американской коллегии ревматологов (АКР) для педиатрических пациентов (-педи): % больных, достигших 30% уровня улучшения состояния (АКР_{педи30}), % пациентов, достигших 50% уровня улучшения состояния (АКР_{педи50}) и % лиц, достигших 70% уровня улучшения состояния (АКР_{педи70}). Эти критерии включают следующие показатели: оценку пациентом (родителями) общего состояния здоровья, оценку врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), функциональную способность по CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire), число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений) и СОЭ. Целевыми показателями эффективности проводимой терапии считались частота достижения стадии неактивной болезни и лекарственной ремиссии заболевания. Неактивная фаза болезни устанавливалась в случае отсутствия активного синовиита, системных проявлений заболевания, при нормальных показателях СОЭ и сывороточной концентрации С-реактивного белка, а также при отсутствии активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ) [1]. Ремиссия фиксировалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии на фоне проводимой терапии в течение 6 последовательных месяцев.

Оценку безопасности проводили всем пациентам, получившим по крайней мере 1 дозу этанерцепта, она основывалась на комплексе клинических и лабораторных исследований. Помимо перечисленного, при включении в исследование и каждые 6 мес после него выполняли тесты: реакцию Манту и компьютерную томографию органов грудной клетки — для установления латентного туберкулеза, а также измерение титра антинуклеарных антител (АНА) и антител к двухцепочечной ДНК (анти-ds-ДНК). АНА определяли методом непрямой флуоресценции на клетках HEp-2.

Обследовано 97 детей. Пациенты были разделены на 2 группы: с поздним артритом, т.е. длительностью болезни более 2 лет (1-я группа, $n = 66$), с ранним артритом, т.е. длительностью болезни менее 2 лет (2-я группа, $n = 31$) (табл. 1). В обеих группах преобладали девочки. Средний возраст детей в группе 1 составил 9,5 (3; 17,0) лет (min, max), в группе 2 — 5,0 (1,0; 14,0) лет (см. табл. 1).

В группе 1 преобладали больные с полиартикулярным вариантом ЮИА (46 человек), олигоартикулярный вариант был диагностирован у 10 детей (табл. 2). В группе 2 число детей с поли- и олигоартикулярным вариантом заболевания было практически одинаковым (15 и 14 больных, соответственно), у 5 пациентов диагностировали энтезитный артрит (3 и 2 ребенка в группе 1 и 2, соответственно). Помимо пациентов с суставными вариантами ЮИА, в исследование вошло 7 детей с системным вариантом ЮИА, но без системных проявлений в течение как минимум 1 года к моменту начала исследования (см. табл. 2).

На момент начала терапии по клиническим признакам группы были сопоставимы друг с другом, длительность утренней скованности в среднем составляла 60 мин в обеих группах наблюдения (табл. 3). Лабораторные показатели активности до назначения растворимых рецепторов ФНО были высокими также в обеих группах и не имели статистических различий. В клиническом анализе крови у 40% (39) больных наблюдались гипохромная анемия, у 28% (27) — нейтрофильный лейкоцитоз, у 13,4% (13) детей — тромбоцитоз. Медиана показателей СОЭ и сывороточной концентрации С-реактивного белка превышала

нормальные значения в 2 раза (см. табл. 3). У пациентов с длительно текущим артритом активность суставного синдрома была выше, чем у пациентов с ранним артритом. Среднее число суставов с активным артритом составило 8,0 и 6,59 в группах 1 и 2, соответственно.

Таким образом, на момент начала терапии у всех пациентов с ЮИА имел место активный артрит, высокие лабораторные показатели активности заболевания, прогрессирующая инвалидизация, и при этом группы были сопоставимы друг с другом по основным показателям.

Терапия

Предшествующая терапия

До начала лечения этанерцептом всем пациентам проводилась противоревматическая терапия в различных режимах. В связи с тяжелым течением заболевания, по месту жительства в территориальном медицинском

Таблица 1. Демографическая характеристика больных ювенильным идиопатическим артритом, включенных в исследование ($n = 97$)

Показатель	Больные с поздним артритом	Больные с ранним артритом
Число	66	31
Девочки	44	23
Мальчики	22	8
Возраст, годы (min, max)	9,5 (3,0; 17,0)	5,0 (1,0; 14,0)
Длительность заболевания, годы (min, max)	5,0 (2,0; 16,0)	1,0 (0,3; 2,0)*

Примечание. * — $p < 0,001$.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных на момент включения в исследование ($n = 97$)

Вариант ЮИА	Больные с поздним артритом	Больные с ранним артритом
Олигоартрит	10	15
Серонегативный полиартрит	46	14
Системный артрит без системных проявлений	7	0
Энтезитный артрит	3	2

Таблица 3. Клиническая характеристика больных на момент включения в исследование ($n = 97$)

Показатель	Больные с поздним артритом	Больные с ранним артритом
Число суставов с активным артритом	8,0 (2,0; 60,0)	6,59 (2,0; 28,0)*
Длительность утренней скованности, мин	60 (0; 300,0)	60 (0; 120,0)
CHAQ	1,67 (0,13; 3,0)	1,74 (0,98; 2,5)
СОЭ, мм/ч	26 (2,0; 100,0)	27,5 (2,0; 69,0)
С-реактивный белок, мг/л	7,0 (0; 145,4)	6,04 (1,0; 45,28)

Примечание. * — $p < 0,001$.

Таблица 4. Фоновая терапия у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом ($n = 97$)

Препарат	Больные с поздним артритом	Больные с ранним артритом
Метотрексат, n Доза, мг/м ² в нед	65 20 (15; 24)	22 13 (7; 25)
Циклоспорин, n Доза, мг/кг в сут	13 4 (4; 4)	4 4 (4; 4)
Преднизолон, n Доза, мг/сут	22 0,45 (0,1; 1,0)	2 0,3 (0,2; 0,4)
НПВП, n	42	17

учреждению 29 (30%) детям был назначен преднизолон для перорального приема в дозе от 0,4 до 1,0 мг/кг массы тела в сут, 20 (21%) больным — локальная терапия глюкокортикоидами кратностью от 1 до 10 раз в год, 5 (6%) — пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10–25 мг/кг массы тела на введение. Также все дети лечились нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). До начала терапии этанерцептом 34 (35%) пациента с поздним артритом проходили лечение другими генно-инженерными биологическими препаратами (по жизненным показаниям): 29 (30%) — инфликсимабом, 3 (4%) — ритуксимабом, 1 (1%) — адалимумабом, 1 (1%) — тоцилизумабом. В группе 2 до назначения растворимых рецепторов ФНО α другой биологический агент (инфликсимаб) получали лишь 2 ребенка.

У 20 больных с поздним ЮИА инфликсимаб был отменен в связи с развитием вторичной неэффективности, у 7 — в связи с первичной неэффективностью, у 4 детей отмечена тяжелая аллергическая реакция, что явилось основанием для прекращения лечения: 2 пациентам лечение инфликсимабом было приостановлено через 2 года от начала наступления ремиссии, но на фоне отмены препарата вновь зафиксировали обострение заболевания. У 2 пациентов на фоне терапии ритуксимабом удалось добиться ремиссии системных проявлений, однако продолжал персистировать суставной синдром.

Фоновая терапия

Этанерцепт назначали на фоне лечения иммунодепрессантами, дозы которых оставались неизменными минимум в течение 4 нед. Один иммунодепрессант получали 82 пациента, 2 препарата — 18. Фоновая терапия и дозы иммунодепрессантов представлены в табл. 4.

Схема введения этанерцепта

Этанерцепт (Энбрел, Pfizer) вводили подкожно 2 раза в нед в дозе 0,4 мг/кг массы тела (максимум 25 мг). Лечение продолжалось 12 мес (48 нед). Первые инъекции были сделаны в клинике под контролем исследователя.

Статистическая обработка данных

Обработку данных производили с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы (25; 75-я перцентили). Изменения количественных признаков в ходе лечения оценивали посредством теста сопряженных пар Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные данные свидетельствуют о том, что этанерцепт оказывает быстрое положительное влияние на показатели активности суставного синдрома, субъективной оценки общего самочувствия и активности болезни по визуальной аналоговой шкале, а также функциональной способности по опроснику CHAQ.

Анализ динамики показателей активности суставного синдрома показал значительное уменьшение числа суставов с активным артритом у всех детей с ранним и поздним ЮИА уже через 1 мес от начала лечения ($p < 0,001$, рис. 1, 2). Следует отметить, что до начала терапии у пациентов с ранним вариантом ЮИА число болезненных суставов и суставов с активным артритом было меньше, чем у больных с длительно текущим заболеванием. Через 1 мес лечения этанерцептом болезненных суставов и суставов с активным артритом у больных ранним артритом уже не было, в то время как в группе пациентов с поздним артритом у 1/2 детей сохранялась болезненность в суставах, а медиана числа суставов с активным артритом снизилась до 0 к 3-му мес применения этанерцепта. Спустя 3 мес терапии более 75% больных поздним артритом перестали ощущать боль в суставах.

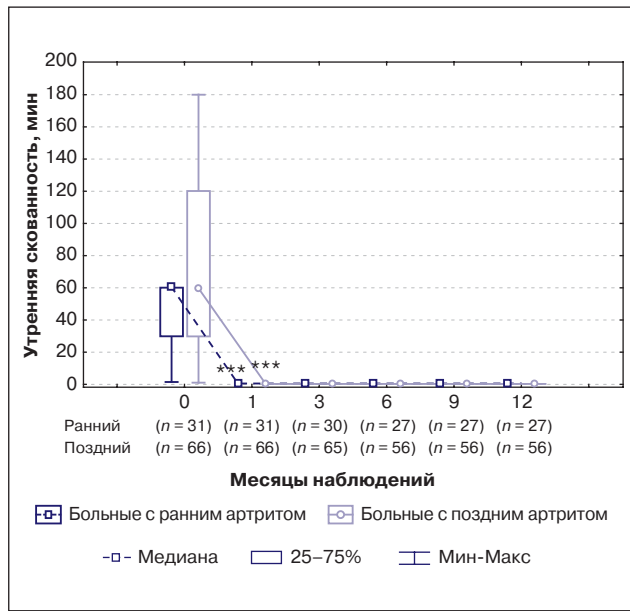
Такая же тенденция отмечалась со стороны суставов с нарушением функции, число которых также статистически значимо сократилось на фоне терапии этанерцептом. В группе детей с длительностью болезни более 2 лет медиана числа суставов с нарушением функции через 3 мес лечения уменьшилась в 3 раза, а к 6-му мес наблюдения стала равна 0 (рис. 3); у пациентов с ранним артритом достоверно раньше возрос объем движений в суставах, а через 3 мес терапии движения в суставах присутствовали уже в полном объеме ($p < 0,001$).

К концу 1-го года терапии ремиссия суставного синдрома отмечена у всех больных с ранним и поздним артритом, медиана числа активных суставов составила 0 в обеих группах ($p < 0,001$).

Наряду с уменьшением числа припухших и болезненных суставов, а также суставов с ограничением функции, у больных, включенных в исследование, наблюдалось значительное улучшение функциональной способности пораженных суставов (рис. 4). Однако динамика улучшения функции суставов у больных с ранним и поздним ЮИА была различна (рис. 5). В группе пациентов с поздним артритом уже через 1 мес от начала лечения этанерцептом индекс функциональной недостаточности по опроснику CHAQ достоверно снизился с 1,95 (1,4; 2,85) исходно до 0,9 (0,4; 2,0); через 1 мес лечения ($p < 0,001$), через 12 мес лечения медиана индекса функциональной недостаточности была равна 0 ($p < 0,001$). Следует отметить, что в условиях терапии этанерцептом у больных с ранним ЮИА наблюдалось более быстрое улучшение показателя CHAQ, чем у пациентов с поздним артритом. У детей с ранним вариантом ЮИА через 1 мес от начала терапии медиана индекса CHAQ снизилась до 0,1, тогда как у пациентов с поздним ЮИА она составила 0,9, в этот период зафиксировано статистически достоверное различие между группами ($p < 0,001$). Через 3 мес лечения состояние здоровья по индексу CHAQ нормализовалось у всех детей с ранним артритом.

До начала лечения этанерцептом достоверной разницы в показателях активности болезни по субъективной оценке врача у детей с ранним и поздним артритом

Рис. 1. Динамика длительности утренней скованности на фоне терапии этанерцептом



Примечание. Здесь и на рис. 2–9: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — статистически значимое отличие значений показателей по сравнению с исходным значением; # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$ — статистически значимое отличие значений показателей в группе больных с ранним артритом по сравнению с группой пациентов с поздним артритом.

Рис. 2. Динамика числа болезненных суставов на фоне терапии этанерцептом

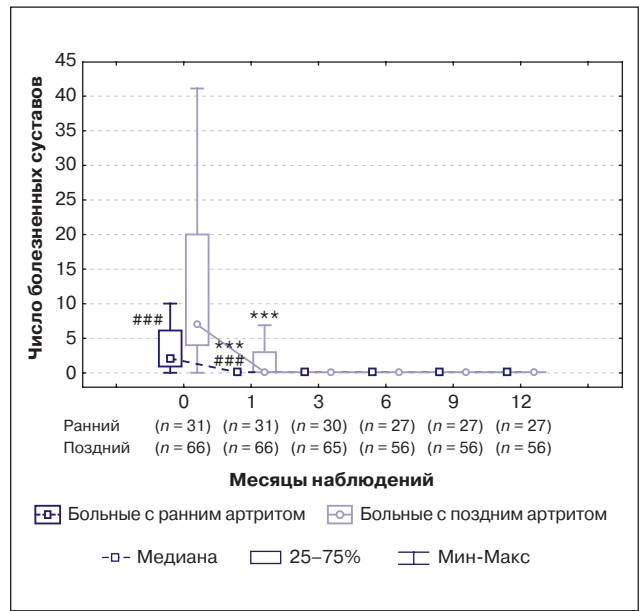


Рис. 3. Динамика числа суставов с активным артритом на фоне терапии этанерцептом

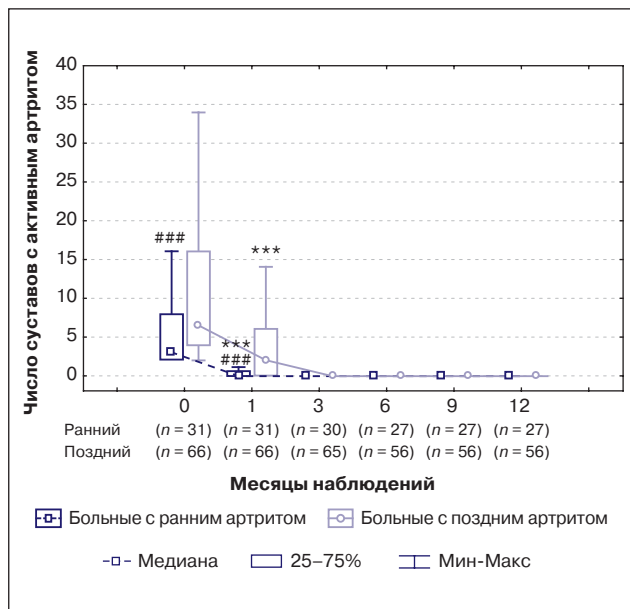
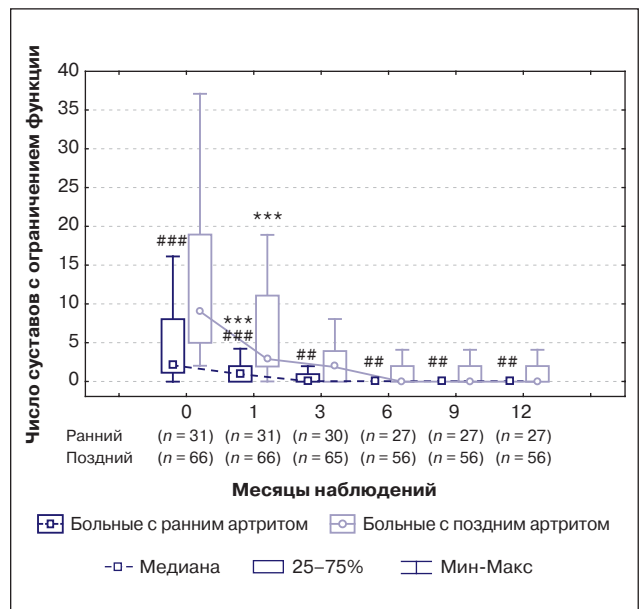


Рис. 4. Динамика числа суставов с ограничением функции на фоне терапии этанерцептом



не отмечено. У всех больных показатели субъективной оценки общего самочувствия по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составили более 40 баллов (рис. 6, 7). На фоне терапии ингибитором ФНО у всех детей установлена статистически значимая и клинически выраженная положительная динамика показателей субъективной оценки общего самочувствия пациентом или его родителем и активности болезни врачом по ВАШ ($p < 0,001$). Уже через 1 мес терапии показатели активности болезни

и общего самочувствия по ВАШ у пациентов с различной длительностью болезни были достоверно разными. У пациентов с ранним ЮИА через 1 мес медиана индекса SNAQ уменьшилась в 4 раза, по мнению врача, и стала равна 20, по мнению пациента и родителей. За время последующего наблюдения медиана общей оценки врачом активности болезни у детей с ранним ЮИА достигла 0 через 3 мес терапии, а по оценке пациента и родителей — только через 6 мес; у больных с поздним артритом,

Рис. 5. Динамика индекса СНАQ на фоне терапии этанерцептом

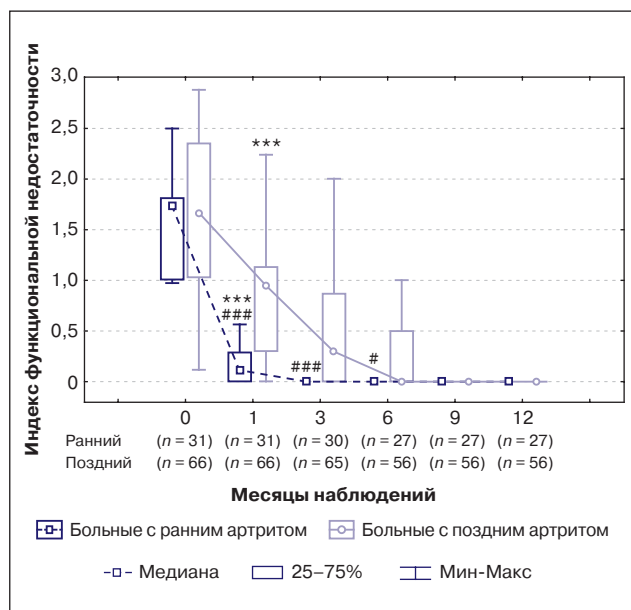


Рис. 6. Динамика активности болезни по ВАШ, по мнению врача, на фоне терапии этанерцептом

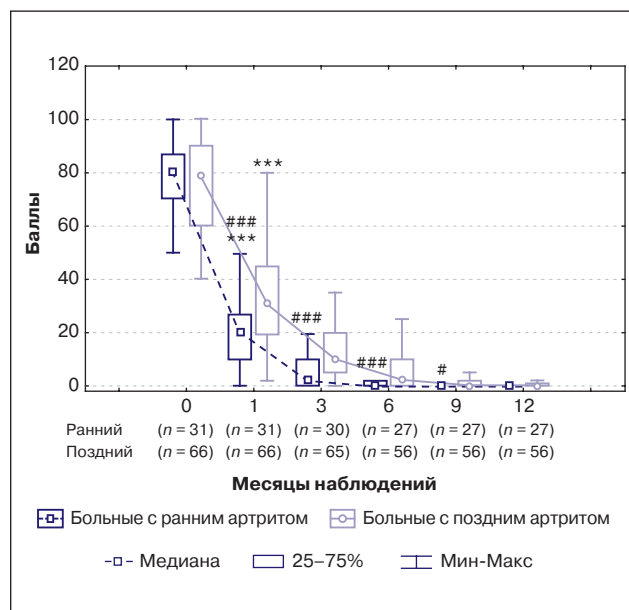


Рис. 7. Динамика активности болезни по ВАШ, по мнению пациента, на фоне терапии этанерцептом

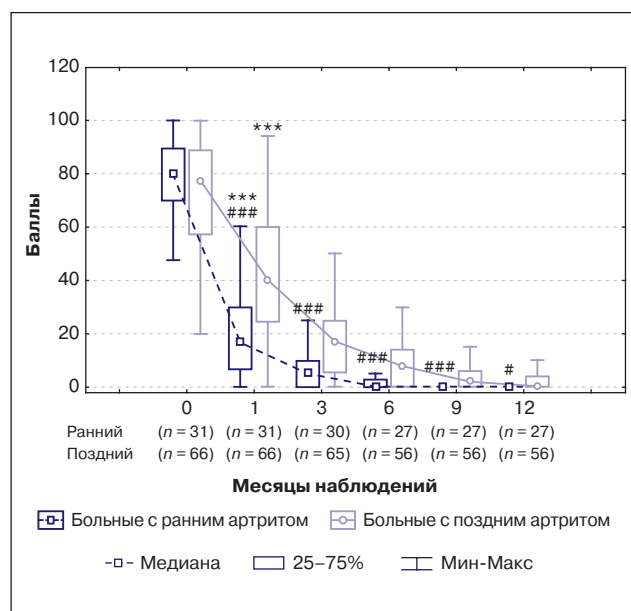
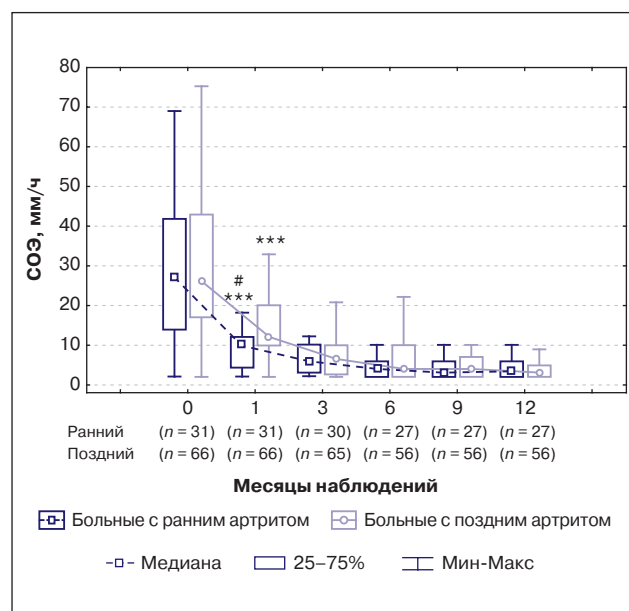


Рис. 8. Динамика лабораторных показателей (СОЭ) на фоне терапии этанерцептом



по мнению врача — через 9 мес, а по мнению пациента и родителей — только через 12 мес наблюдения.

До назначения этанерцепта у больных, включенных в исследование, отмечалось повышение лабораторных показателей активности болезни: СОЭ и сывороточной концентрации С-реактивного белка (рис. 8, 9). Перед началом лечения у большего числа детей с поздним артритом имели место высокие концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови (см. рис. 9). Статистически значимое снижение концентрации С-реактивного белка зафиксировано уже через 1 мес терапии у всех больных, медиана значения сывороточного уровня С-реактивного белка в обеих группах снизилась до нормальных значений (см. рис. 8). Быстрая нормализация этого показателя у всех детей

привела к тому, что начиная со 2-го мес наблюдения достоверного различия по уровню С-реактивного белка в сыворотке крови у детей обеих наблюдаемых групп не было. Анализ динамики СОЭ позволил установить более быстрое ее снижение у больных с ранним ЮИА по сравнению с пациентами с поздним артритом, несмотря на одинаковые значения СОЭ до начала терапии этанерцептом. Необходимо отметить, что у всех больных с ранним артритом в течение 1 года от начала терапии этанерцептом СОЭ не превышала нормальных значений, в то время как у 25% пациентов с поздним артритом она была выше нормы до 6-го мес терапии (см. рис. 8). Через 1 год показатели сывороточной концентрации С-реактивного белка и СОЭ в обеих группах достоверно не различались ($p > 0,05$).

Рис. 9. Динамика лабораторных показателей (С-реактивный белок) на фоне терапии этанерцептом

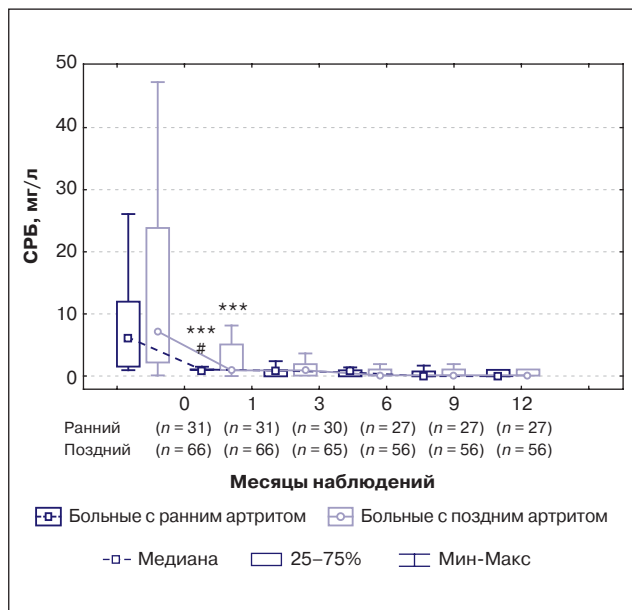
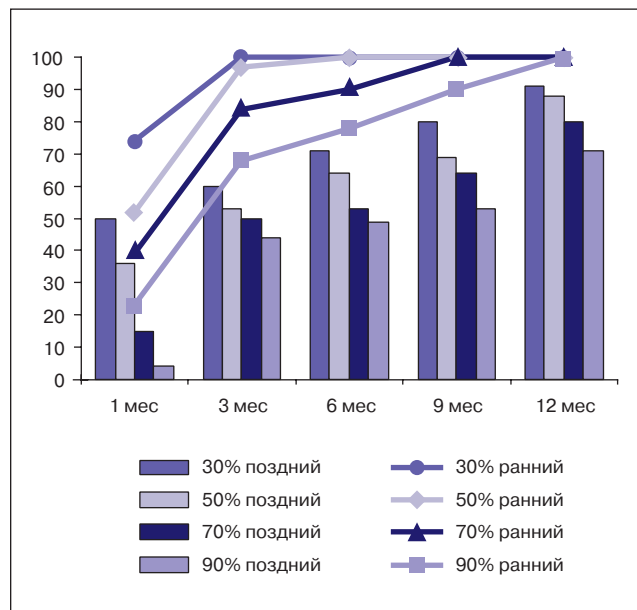


Рис. 10. Динамика показателей активности заболевания по критериям АКР_{педи} на фоне терапии этанерцептом



Оценка эффективности лечения этанерцептом по критериям АКР_{педи} показала, что у детей с ранним ЮИА зафиксировано более выраженное и быстрое снижение СОЭ, уменьшение числа суставов с активным артритом, числа суставов с ограничением функции, снижение общей оценки активности болезни врачом, оценки пациентом или его родителем общего самочувствия, оценки функциональной способности с помощью опросника SNAQ (рис. 5). Через 1 мес лечения 50% улучшение зарегистрировано у 52 и 36% детей с ранним и поздним артритом, соответственно, 90% улучшение — у 23 и 4%, соответственно ($p < 0,01$). Через 3 мес терапии 90 и 70% улучшение — у 68 и 84% больных с длительностью болезни до 2 лет, соответственно, в сравнении с 44 и 50% детей с поздним артритом ($p < 0,001$). После 3 мес лечения хороший эффект зарегистрирован у всех (100%) пациентов с ранним и у 60% детей с поздним ЮИА. Через 6 мес наблюдения у подавляющего большинства больных отмечался отличный эффект, вместе с тем 90% улучшение отмечено у 78% пациентов с ранним и у 49% — с поздним ЮИА ($p < 0,001$).

У больных с ранним и поздним артритом положительная динамика показателей клинической активности болезни была сходной, однако у детей с меньшей длительностью ЮИА эффективность терапии была выше,

а ответ на лечение отмечался раньше, чем у пациентов с поздним артритом (рис. 10).

Через 6 мес наблюдения стойкая клинко-лабораторная ремиссия зафиксирована у 50% больных в обеих группах; неактивная фаза болезни — у 78% с ранним и у 49% детей с поздним артритом ($p < 0,01$). Через 36 нед ремиссия заболевания сохранялась у 90% детей с длительностью болезни до 2 лет и у 53% пациентов с поздним ЮИА ($p < 0,001$). На протяжении 1 года наблюдения у большинства больных ранним артритом наблюдалась клинко-лабораторная ремиссия. У 29% детей с поздним ЮИА активность болезни так и не была купирована.

Быстрое достижение лекарственной ремиссии на фоне терапии растворимым рецептором ФНО α позволило отменить НПВП 99% больным, а большинству детей значительно сократить терапию глюкокортикоидами. Всем больным с ранним артритом, которым лечение проводилось в течение 12 мес, преднизолон был полностью отменен. Всем пациентам с поздним ЮИА доза глюкокортикоидов для перорального приема была снижена, 16 из 22 детей продолжают получать преднизолон в дозе менее 0,2 мг/кг/сут.

Нежелательные явления и отмена препарата

Терапия этанерцептом хорошо переносилась, и большинство развившихся нежелательных явлений по степени тяжести было легкими или средними, обратимыми и не ограничивающими курс лечения. Зарегистрированные нежелательные явления можно разделить на 2 группы: инфекционные и связанные с инъекцией (табл. 5). Инфекционные нежелательные явления включали острый бронхит (у 6 человек), обострение герпетической инфекции (у 1) и острый ринит (у 8). К серьезным нежелательным явлениям относился острый бронхит и инфекция *Herpes zoster*. Этим детям также проводилось сопутствующее лечение метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела и глюкокортикоидами для перорального приема. По поводу острого бронхита была назначена антибактериальная терапия,

Таблица 5. Нежелательные явления у пациентов, лечившихся этанерцептом

Нежелательные явления	Число больных, абс. (%)
Связанные с инъекцией	
Боль при введении	1 (1%)
Местная аллергическая реакция	1 (1%)
Инфекционные заболевания	
Острый бронхит	6 (6%)
<i>Herpes zoster</i>	1 (1%)
Обострение <i>Herpes simplex</i>	1 (1%)
Острый ринит	8 (8%)

которая обеспечила полное выздоровление без осложнений. Лечение этанерцептом было прервано, а после выздоровления возобновлено. Инфекция *Herpes zoster* диагностирована у девочки с ранним артритом через 3 мес от начала терапии этанерцептом, она потребовала проведения длительной противовирусной терапии, что послужило основанием для отмены препарата. Стойкая местная аллергическая реакция у ребенка с поздним артритом, развившаяся через 3 мес от начала терапии, не позволила продолжить лечение этанерцептом. Обострение инфекции *Herpes simplex* и острый ринит расценены как несерьезные нежелательные явления.

У 5 пациентов с поздним артритом через 3–6 мес после включения в исследование лечение этанерцептом было прекращено из-за недостаточного терапевтического ответа. У 3 детей с системным вариантом ЮИА через 5 нед, 3 и 5 мес от начала лечения появилась фебрильная лихорадка, что было расценено как обострение системных проявлений ЮИА. Это также послужило основанием для отмены этанерцепта. У 2 детей с олигоартритом, несмотря на проводимую терапию этанерцептом в сочетании с метотрексатом, отмечено развитие ревматоидного увеита. Эти пациенты были переключены на другой биологический препарат.

Летальные исходы на фоне лечения этанерцептом отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этанерцепт обладает выраженным противовоспалительным эффектом у детей, страдающих как ранним, так и поздним вариантом ЮИА. Вместе с тем скорость

нарастания эффекта и его выраженность достоверно различаются у детей с различной продолжительностью болезни. У подавляющего большинства пациентов с ранним артритом достоверное снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни отмечалось уже через 1 мес терапии, тогда как у детей с поздним ЮИА — через 3–6 мес лечения. При раннем артрите полное восстановление функции суставов происходило в более короткие сроки, чем при позднем варианте, и практически у всех детей (у 100 и 71% с ранним и поздним артритом, соответственно). Из этого следует, что состояние здоровья этих детей достигло уровня здоровых сверстников, о чем свидетельствует показатель образа жизни по индексу ШАQ.

Оценка эффективности лечения этанерцептом по АКР_{педи} показала, что вне зависимости от варианта ЮИА у детей с ранним артритом отмечался более быстрый и выраженный терапевтический эффект. Препарат индуцировал развитие стойкой клинико-лабораторной ремиссии (по критериям Wallace) у 100% больных с ранним артритом и у 71% детей с поздним ЮИА.

Наряду с высокой терапевтической эффективностью этанерцепт также обладал хорошей переносимостью.

Таким образом, быстрое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, полное восстановление функции суставов практически у всех больных, стойкий эффект препарата у пациентов с артритом длительностью до 2 лет свидетельствуют в пользу целесообразности назначения этанерцепта детям на ранних стадиях ЮИА в случае неэффективности метотрексата в течение 3 мес лечения.

REFERENCES

- Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2010. 794 с.
- Baranov A.A. *Pediatrica. Klinicheskiye rekomendatsii* [Pediatrics. Clinical Recommendations]. M.: GEOTAR-Media. 2009. Pp. 387–420.
- Alekseyeva Ye.I., Litvitskiy P.F. *Yuvenil'nyy revmatoidnyy artrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya. Rukovodstvo dlya vrachey, prepodavateley, nauchnykh sotrudnikov* [Juvenile Rheumatoid Arthritis: Etiology, Pathogenesis, Clinical Findings, Algorithms of Diagnostics and Treatment. Guidance For Doctors, Teachers, Research Associates]/End. by. acad. of the RAMS, prof. Baranov A.A. M.: VEDI 2007. Pp. 325–339.
- Alekseyeva Ye.I., Shakhbazyan I.Ye. *Printsipy patogeneticheskoyterapii tyazhelykh sistemnykh variantov yuvenil'nogo revmatoidnogo artrita* [Principles of Pathogenetic Therapy of Severe System Variants of Juvenile Rheumatoid Arthritis]. *Seriya: Autoimmunnye zabolevaniya — Series: Autoimmune Diseases. M.* 2002; 5: 127.
- Szer I.S., Kimura Yu., Malleon P.N., Southwood T.R. Arthritis in children and Adolescents. Juvenile Idiopathic Arthritis. Oxford University Press. 2006. 456 p.
- Horneff G., Augustin S. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Med. Monatsschr. Pharm.* 2008; 31: 326–336.
- Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA.* 2005; 294: 1671–1684.
- El-Gabalawy H.S., Lipsky P.E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? *Arthritis Res.* 2004; 4 (2): 297–301.
- 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.
- Strand V., Singh J.A. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: evidence from randomized controlled trials. *Am. J. Manag. Care.* 2008; 14 (4): 234–254.
- Nasonov Ye.L. *Terapevticheskiy Arkhiv — Therapeutic Archive.* 2007; 5: 5–8.
- Minden K., Niewerth M., Listing J. et al. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2392–2401.
- Alekseyeva Ye.I., Valiyeva S.I., Denisova R.V. *Voprosi sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics.* 2008; 7 (5): 51–57.
- Horneff G., Schmeling H., Biedermann T. et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63 (12): 1638–1644.
- Horneff G., De Bock F., Foeldvari I. et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (4): 519–525.
- Giannini E.H., Ilowite N.T., Lovell D.J. et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (9): 2794–2804.

17. Prince F.H.M., 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.* Published online 15 Apr 2008 doi: 10.1136/ard.2007.087411.
18. Hayward K., Wallace C. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis. Res. Ther.* 2009; 11: 216 (doi: 10.1186/ar2619).
19. Breda L., Del Torto M., De Sanctis S., Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *Eur. J. Pediatr.* (doi: 10.1007/s00431-010-1238-z).
20. Pain C., McCann L. Challenges in the management of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Biologics: Targets & Therapy.* 2009; 3: 127–139.
21. Nikishina I.P. *RMZh — Russian Medical Journal.* 2010; 18 (27): 2–7.