

В.А. Кельцев, Л.И. Гребенкина

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ПОЛИАРТИКУЛЯРНОЙ ФОРМОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА, ЭТАНЕРЦЕПТОМ В СОЧЕТАНИИ С МЕТОТРЕКСАТОМ ПО СРАВНЕНИЮ С ТЕРАПИЕЙ МЕТОТРЕКСАТОМ

Кафедра педиатрии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
г. Самара, РФ

*Keltsev V.A., Grebenkina L.I.*

## ESTIMATION OF EFFICACY AND SAFETY OF TREATMENT OF CHILDREN WITH POLYARTICULAR IDIOPATHIC ARTHRITIS DONE WITH ETANERCEPT IN COMBINATION WITH METHOTREXATE COMPARED TO METHOTREXATE-ONLY THERAPY

Department of Pediatrics of IPE, Samara State Medical University, Russia

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности лечения этанерцептом+метотрексатом 12 больных по сравнению с результатами терапии метотрексатом в терапии 41 пациента в возрасте от 4 до 17 лет с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита. Длительность наблюдения составила 1 год. Этанерцепт вводился подкожно из расчета 0,4 мг/кг веса тела 2 раза в неделю. Через 46 недель лечение этанерцептом+метотрексатом обеспечило развитие клинической ремиссии, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности заболевания, полное восстановление функции в суставах, повышение качества жизни у 41,5% больных и у 16% — при лечении только метотрексатом.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, лечение, этанерцепт, метотрексат.

The article presents the results of research on the efficacy and safety of treatment with etanerceptin combination with methotrexate of 12 patients compared with the results of methotrexate-only treatment of 41 patients aged 4 to 17 years with polyarticular version of juvenile idiopathic arthritis. The duration of follow-up was 1 year. Etanercept was administered subcutaneously at the rate of 0,4 mg/kg of body weight two times a week. Through 46 weeks of treatment with etanerceptin combination with methotrexate ensured the development of clinical remission, reduction and normalization of laboratory indices of disease activity, complete recovery of function in the joints, improving the quality of life in 41,5% of patients and in 16% of those treated with methotrexate alone.

**Key words:** children, juvenile idiopathic arthritis, treatment, etanercept, methotrexate.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является наиболее частым ревматическим заболеванием (РЗ) у детей и характеризуется преимущественным поражением суставов, а также

патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [1]. В основе возникновения и прогрессирующего течения ЮИА

### Контактная информация:

**Кельцев Владимир Алексеевич** – д.м.н., проф.  
каф. ИПО педиатрии ГБОУ ВПО «Самарский  
государственный медицинский университет» МЗ РФ  
**Адрес:** Россия, 443086 г. Самара,  
пр-кт К. Маркса, 165А  
**Тел.:** (846) 373-70-95, **E-mail:** keltsev@mail.ru  
Статья поступила 9.02.15,  
принята к печати 18.02.15.

### Contact information:

**Keltsev Vladimir Alekseyevich** – Ph.D., Prof.,  
Department of Pediatrics of IPE, Samara State  
Medical University  
**Address:** Russia 443001 Samara,  
Sadovaya street, 208-6  
**Tel.:** (846) 373-70-95, **E-mail:** keltsev@mail.ru  
Received of Feb. 9, 2015;  
submitted for publication on Feb. 18, 2015.

лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые проявляются определенной клинической картиной, снижением качества жизни (КЖ) и нередко тяжелой инвалидизацией пациента [2]. Достижение контроля над заболеванием возможно только благодаря патогенетическому лечению, направленному на различные механизмы его развития [3–7]. Патогенетическая иммуносупрессивная терапия существенно улучшила клиническое состояние и КЖ у многих больных ЮИА [8]. Однако у многих пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной [9–13]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии, основанных на современных медицинских технологиях и расшифровке фундаментальных механизмов развития болезни. Изучение новых лабораторных маркеров иммуновоспалительного процесса, таких как цитокины и их растворимые рецепторы, позволило разработать новые подходы к лечению РЗ. Особое значение в иммунопатогенезе хронических заболеваний человека принадлежит фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) [14]. Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО $\alpha$  свидетельствуют о том, что он является центральным звеном иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите (РА) взрослых и детей, и, следовательно, важнейшей мишенью для биологической терапии [7, 14–17].

Успехи современной генно-инженерной биологической терапии РА и ряда других воспалительных РЗ во многом связаны с блокированием эффектов главного провоспалительного цитокина – ФНО $\alpha$ . Этот цитокин существует как в растворимой форме (т.е. его молекулы циркулируют в крови и других биологических жидкостях), так и в виде фиксированных на клеточной мембране трансмембранных молекул. Его основными антагонистами в настоящее время являются инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт; совсем недавно в международную практику введены голимумаб и цертолизумаб пегол. За исключением этанерцепта все эти препараты представляют собой моноклональные антитела к ФНО $\alpha$ .

Этанерцепт (Энбрел) занимает особое место в истории антиревматической биологической терапии. Он является первым генно-инженерным препаратом (ГИБП), разрешенным для лечения РА, и первым ГИБП, полностью состоящим из человеческого белка. Его основным компонентом являются две молекулы человеческого растворимого рецептора ФНО $\alpha$ , соединенные с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G<sub>1</sub> (IgG<sub>1</sub>). Растворимые рецепторы, входящие в состав этанерцепта, при соединении с молекулами ФНО $\alpha$  практически инактивируют этот цитокин, так как препятствуют его взаимодействию с клеточными рецепторами. Без такого

взаимодействия многочисленные общие и местные патогенные эффекты ФНО $\alpha$  не могут осуществиться, и вызванный ими воспалительный процесс постепенно угасает. Наличие в структуре препарата Fc-фрагмента человеческого IgG<sub>1</sub> удлиняет период его полувыведения до 70–132 ч. Этанерцепт отличается от моноклональных антител к ФНО $\alpha$  своей способностью нейтрализовать не только ФНО $\alpha$ , но и имеющий, по-видимому, меньшее биологическое значение ФНО $\beta$ , называемый также лимфотоксином  $\alpha$ . Пока не ясно, обуславливает ли данное свойство этанерцепта какие-либо терапевтические преимущества.

Хотя антитела к ФНО $\alpha$  и этанерцепт блокируют эффекты одного и того же цитокина, механизмы и результаты этого блокирования имеют важные различия. Антитела к ФНО $\alpha$  (инфликсимаб, адалимумаб и др.), соединяясь с его мембранными молекулами, вызывают гибель соответствующих клеток посредством апоптоза. В отличие от моноклональных антител этанерцепт не образует прочных комплексов с мембранными молекулами ФНО $\alpha$ , и в результате клетки, несущие эти молекулы (в частности, входящие в состав воспалительных гранул Т-лимфоциты и макрофаги), остаются жизнеспособными. Таким образом, этанерцепт мало влияет на структуру гранул, и это объясняет его недостаточный эффект при тех болезнях, где образование гранул является морфологической основой патологического процесса — болезни Крона, саркоидоза, синдрома Вегенера. Напротив, в тех ситуациях, где гранулы играют защитную роль, это свойство этанерцепта дает ему явное преимущество перед антителами к ФНО $\alpha$ . Наиболее важно, что такая особенность механизма действия этанерцепта обеспечивает существенно меньший риск развития туберкулеза при лечении этим препаратом: в отличие от инфликсимаба и адалимумаба он не разрушает клетки гранул, ограничивающих микобактерии от окружающих тканей, и, вероятно, тем самым препятствует распространению инфекции. Кроме того, он не ингибирует активацию гена интерферона  $\gamma$  и соответственно не угнетает продукцию данного цитокина в такой степени, как это свойственно инфликсимабу [18]. Поэтому способность макрофагов убивать микобактерии, стимулируемая интерфероном  $\gamma$ , в результате терапии этанерцептом существенно не тормозится. F. Tubach и соавт. показали, что частота развития туберкулеза при лечении этанерцептом на порядок меньше, чем при назначении инфликсимаба и адалимумаба [19].

Высокий лечебный эффект и очень хорошую, не отличающуюся от плацебо, переносимость продемонстрировал этанерцепт у детей и подростков 2–17 лет с ЮИА [20]. В педиатрической практике этот препарат обычно назначается в разовой дозе 0,4 мг/кг (максимум по 25 мг на одно введение) 2 раза в неделю подкожно. Имеются данные о столь же высокой эффективности, в соответствии с действующей инструк-

цией по применению, возможно использование дозы 0,8 мг/кг (максимум 50 мг) при ее назначении один раз в неделю.

Суммируя изложенные факты, следует признать, что этанерцепт обладает значительным лечебным эффектом и в большинстве случаев хорошей переносимостью. Ему принадлежит одно из первых мест в антицитокиновой терапии РА [21]. Принципиальным преимуществом этанерцепта перед моноклональными антителами к ФНО $\alpha$  является тот факт, что его назначение гораздо реже приводит к возникновению оппортунистических инфекций, в т.ч. туберкулеза, имеются данные об аналогичном преимуществе этанерцепта по отношению к развитию лимфом. Свидетельством признания этанерцепта ревматологическим сообществом служит тот факт, что по частоте применения он в ряде развитых стран опережает другие ингибиторы ФНО $\alpha$ . Спустя 15 лет после начала клинического применения его дальнейшее широкое применение в ревматологии не вызывает сомнений.

Терапевтическая эффективность этанерцепта проявляется уже через 2 недели после начала лечения, препарат быстро уменьшает выраженность симптомов заболевания, тормозит прогрессирование костно-хрящевой деструкции [18–22]. Препарат обеспечивает быстрый противовоспалительный эффект, проявляющийся статистически значимым снижением выраженности суставного синдрома, лабораторных показателей активности, уменьшением степени инвалидизации, повышением функциональной способности и КЖ пациентов [23–25].

Учитывая неуклонно прогрессирующее агрессивное течение ЮИА, быстрое развитие деструкции суставов, раннюю инвалидизацию и значительное снижение КЖ пациентов, несмотря на проводимую базисную терапию метотрексатом, было проведено настоящее исследование, целью которого явилась сравнительная оценка эффективности и безопасности этанерцепта в комбинации с метотрексатом по сравнению с терапевтической эффективностью только метотрексата у пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА.

#### Материалы и методы исследования

В настоящее время в исследование включены 53 пациента с полиартикулярным серонегативным вариантом ЮИА. Для постановки и верификации диагноза использовали классификационные критерии ювенильного идиопатического артрита ILAR (Дурбан, 1997; Эдмонтон, 2001). Контрольную группу составили 30 здоровых детей данного региона проживания тех же возрастных групп, что и больные дети.

Оценка терапевтического эффекта метотрексата у больных полиартикулярным вариантом ЮИА была исследована у 41 пациентов.

В исследование включили 12 детей, в терапию которых был назначен этанерцепт в комбинации с метотрексатом. Это были больные с неэффективностью лечения метотрексатом в дозе

15–25 мг/м<sup>2</sup> в неделю внутримышечно в течение 3 месяцев и более, а также других иммунодепрессантов, прогрессированием суставного синдрома, высокими лабораторными показателями активности болезни, нарастанием функциональной недостаточности суставов, необходимостью эффективного терапевтического воздействия для предотвращения инвалидизации пациентов. Дополнительными критериями включения в исследование были нормальный сывороточный уровень мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ; отсутствие значимых очагов острой и хронической инфекции. При наличии инфекции проводилось соответствующее лечение. Всем больным перед назначением этанерцепта проводили тщательное обследование на наличие туберкулеза, включающее туберкулиновый тест (реакция Манту) и рентгенографию грудной клетки. В случае исключения туберкулезной инфекции и разрешения фтизиатра больному начинали лечение этанерцептом. Контроль клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи осуществляли каждые 2 недели.

Группы больных, получавших в качестве лечения только метотрексат, и пациенты, лечившиеся этанерцептом+метотрексатом, по возрасту, полу, длительности заболевания были сопоставимы.

**Оценка состояния клеточного иммунитета.** Идентификацию лимфоцитов и их субпопуляций проводили стандартным методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител к их поверхностным антигенам (CD). С помощью данного метода можно осуществлять одномоментное определение двух и более поверхностных молекул на каждой из исследуемых клеток. Это позволяет получить информацию о субклассе лимфоцитов, стадии их дифференцировки и активации.

Мононуклеарные клетки выделяли из гепаринизированной крови (25 ЕД/мл) с помощью центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографина ( $S=1,077$  г/см<sup>3</sup>) по стандартной методике (Фримель, 1987).

Для выделения фенотипа использовали моноклональные антитела к CD-антигенам лимфоцитов человека и меченные FITC Fab-фрагменты антимышинных иммуноглобулинов производства НПФ «МедБиоСпектр», Россия.

Выявляли Т-хелперы/индукторы (CD4+), Т-цитотоксические/супрессорные клетки (CD8+), натуральные киллеры (CD16+), зрелые В-лимфоциты (CD19+) и лимфоциты, экспрессирующие специализированный рецептор сигналов к индукции апоптоза – Fas-антиген (CD95+).

Учет результатов проводили с помощью люминисцентного микроскопа, определяя процент светящихся клеток из 200 подсчитанных.

**Оценка состояния системы гуморального иммунитета.** Для оценки функционального состояния системы гуморального иммунитета использовали количественное определение иммуноглобулинов сыворотке крови. Исследование основных классов

иммуноглобулинов (А, G, М) осуществляли методом простой радиальной иммунодиффузии в агаровом теле по Манчини (Manchini G. et al., 1965) в модификации Феhea (Fehey et al., 1965) с использованием моноспецифических антисывороток против иммуноглобулинов человека. Цитокины (IL1 $\beta$ , IL4, IL6, IL8, IL10, ФНО $\alpha$ ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-наборов для in-vitro диагностики (ТОО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) по прилагаемым инструкциям, результаты выражали в пг/мл.

**Индивидуальную эффективность терапии** у детей оценивали по критериям АСРpedi (снижение на 30%, 50% и 70% показателя состояния здоровья по оценке пациентом и/или родителями по визуальной аналоговой шкале – ВАШ, показателя активности болезни по оценке врачом по ВАШ, индекса КЖ по СНАQ, числа суставов с активным артритом, числа суставов с нарушением функции и СОЭ). Продолжительность сравнительного клинического испытания составляла 12 месяцев, так как большинство исследуемых препаратов начинают оказывать базисное действие в период от 6 недель до 6 месяцев, кроме того, достоверно оценить динамику рентгенологических, иммунологических и функциональных показателей на фоне базисной терапии можно только в течение года.

Функциональную активность пациентов ЮИА оценивали по функциональному классу (ФК) в соответствии с критериями Штейнбрюккера [25].

Этанерцепт назначали с разрешения Этического комитета Самарского областного клинического кардиологического диспансера и при наличии информированного согласия родителей пациента и ребенка в возрасте старше 4 лет.

Эффект терапии этанерцептом оценивали через 1, 6, 14, 30 и 46 недель лечения. Основным критерием эффективности лечения считали достижение как минимум 50%-улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АСРpedi). Под 50%-улучшением понимали как минимум 50%-улучшение по сравнению с исходным значением не менее 3 из 6 выше представленных показателей при возможном наличии ухудшения на 30% не более чем одного из 6 показателей. Оценивали также 70%-улучшение по указанным критериям. Эффект оценивали как отличный в случае достижения 70%-улучшения, как хороший — при 50%-улучшении и как удовлетворительный – при достижении 30%-улучшения. Критериями ремиссии являлись отсутствие суставов с признаками активного воспаления, отсутствие лихорадки, генерализованной лимфаденопатии, активного увеита, нормальные значения СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, отсутствие активности болезни по общей оценке врача (ВАШ). Отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни) констатировали, если пациент удовлетворял всем перечисленным критериям. Клиническую ремиссию устанавливали в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 последовательных месяцев. Безопасность терапии этанерцептом оценивали путем учета нежелательных явлений, регу-

лярного контроля гематологических и биохимических показателей. Отмена этанерцепта являлась критерием исключения из исследования.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). Достоверность различий количественных показателей между двумя независимыми группами оценивали по критерию Манна-Уитни, между двумя зависимыми группами — по Уилкоксоу. Для выявления зависимости между изучаемыми признаками применяли корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

**Общая характеристика детей, включенных в исследование.** Возраст детей был в пределах от 4 до 17 лет. Девочек было 35, мальчиков – 18. В исследование были включены 41 пациент (8 мальчиков и 33 девочки) с полиартикулярным вариантом ЮИА, получавшие в качестве терапии метотрексат, и 12 больных (4 мальчиков и 8 девочек) с полиартикулярным вариантом болезни, получавшие комбинированную терапию метотрексатом с этанерцептом – генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП). До назначения этанерцепта больные лечились метотрексатом в дозе 15–25 мг/м<sup>2</sup> в неделю внутримышечно в течение 3 месяцев и более без эффекта. Пациенты с базисной терапией глюкокортикоидами в исследования не включались. Этанерцепт назначали на фоне лечения метотрексатом, дозы которого оставались неизменными минимум в течение 4 недель. Этанерцепт вводили в разовой дозе 0,4 мг/кг (максимум по 25 мг на одно введение) 2 раза в неделю подкожно.

Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствовали о том, что этанерцепт оказывал быстрое положительное влияние на показатели активности суставного синдрома, субъективной оценки общего самочувствия и активности болезни по ВАШ, функциональной способности по опроснику СНАQ. У всех больных ЮИА выраженный противовоспалительный эффект наблюдался после 1-й инъекции этанерцепта независимо от длительности болезни (табл. 1).

Число суставов с активным артритом у пациентов после 1-го введения этанерцепта сократилось на 36%, после 3-й инъекции препарата активный суставной синдром сохранялся лишь у 32% больных. Через 30 недель от начала лечения блокатором ФНО $\alpha$  суставы с активным артритом выявлялись лишь у 11% детей с ЮИА. Динамика улучшения функциональной способности суставов при лечении больных метотрексатом и метотрексатом+этанерцептом была различна. У детей, получавших метотрексат, значительное уменьшение числа суставов с нарушением функции наблюдалось с 14-й недели терапии ( $p < 0,01$ ), тогда как у пациентов на комбинированной тера-

Динамика показателей активности заболевания у больных ЮИА, находящихся на лечении метотрексатом и в комбинации метотрексата с этанерцептом

Показатели	Лечение	Наблюдение в неделях					
		до лечения	1-я неделя	6-я неделя	14-я неделя	30-я неделя	46-я неделя
Число суставов с активным артритом, абс.	Метотрексат	5 (4; 9)	4 (3; 8)	3 (3; 7)	3 (3; 7)	2 (2; 6)	2 (2; 6)
	Метотрексат + этанерцепт	6 (5; 11)	1 (0; 2)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**
Число суставов с нарушением функции, абс.	Метотрексат	6 (5; 11)	6 (5; 11)	5 (5; 10)	4 (4; 9)	3 (3; 9)	3 (3; 8)
	Метотрексат + этанерцепт	7 (6; 11)	1 (0; 4)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**
Самочувствие (оценка пациентом или его родителем по ВАШ), мм	Метотрексат	70 (62; 90)	65 (54; 80)*	60 (50; 76)*	60 (51; 72)*	57 (54; 71)*	55 (52; 70)*
	Метотрексат + этанерцепт	65 (54; 75)	43 (22; 68)**	24 (11; 49)**	15 (0; 34)**	0 (0; 23)**	0 (0; 22)**
Активность болезни (оценка врачом по ВАШ), мм	Метотрексат	76 (56; 68)	71 (54; 68)	68 (51; 60)	60 (47; 54)*	59 (46; 55)*	58 (44; 56)*
	Метотрексат + этанерцепт	75 (60; 87)	37 (22; 54)*	11 (1; 23)**	11 (0; 23)**	0 (0; 12)**	0 (0; 4)*

\* $p < 0,01$ ; \*\* $p < 0,001$  – по сравнению с показателями до лечения.

пии метотрексат+этанерцепт восстановление функции в суставах зафиксировано уже после 1-го введения блокатора ФНО $\alpha$  ( $p < 0,001$ ). Через 14 недель терапии у половины больных, получавших этанерцепт с метотрексатом, суставов с ограничением функции не было. У больных, получавших базисную терапию метотрексатом, функциональная способность восстановилась у  $\frac{1}{3}$  больных к 30-й неделе лечения. До начала терапии статистически значимого различия между детьми в группах больных ЮИА по числу суставов с нарушением функции не отмечалось. В группе больных, получавших базисную терапию метотрексат+этанерцепт, уже после 1-го введения этанерцепта уменьшилось число суставов с ограничением функции ( $p < 0,01$ ). Однако у пациентов на базисной терапии метотрексатом восстановление движений в суставах происходило медленнее, чем у больных, получавших базисную терапию метотрексат+этанерцепт. К 14-й неделе введения метотрексата ограничение функции в суставах сохранялось у 68% больных. Различная скорость восстановления функциональной способности у пациентов с разной длительностью болезни привела к появлению через 6 недель терапии статистически значимого различия между группами по числу суставов с ограничением функции ( $p < 0,05$ ). Через 46 недель терапии метотрексатом+этанерцептом ограничение движений в суставах определялось лишь у 3 пациентов, при лечении метотрексатом – у половины детей.

Улучшение функциональной способности пораженных суставов также положительно сказывалось на состоянии здоровья (оценка по опроснику СНАQ). Следует отметить, что в условиях терапии этанерцептом с метотрексатом у боль-

ных наблюдалась более быстрая положительная динамика показателя СНАQ, чем у пациентов, находившихся на базисной терапии метотрексатом (табл. 1). После 6-го введения этанерцепта медиана индекса СНАQ у всех детей при лечении метотрексатом с этанерцептом снизилась до 0 баллов, тогда как у пациентов, находившихся на базисной терапии метотрексатом, составила 0,6 балла ( $p < 0,05$ ). До начала лечения этанерцептом активность болезни по субъективной оценке врача была выше у всех детей с ранним артритом. У всех больных показатели субъективной оценки общего самочувствия по ВАШ были более 30 баллов. Через 1 неделю от начала лечения этанерцептом у всех детей выявлена 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 после 1-го введения блокатора ФНО $\alpha$  показатели активности болезни и общего самочувствия по ВАШ у пациентов улучшились ( $p = 0,7$ ). За время последующего наблюдения различия между группами детей по субъективным оценкам активности болезни и общего самочувствия были значимыми. У больных ЮИА на базисной терапии метотрексатом субъективная оценка активности болезни и общее самочувствие слабо изменялись по сравнению с исходными данными до начала лечения.

*Анализ иммунологических показателей* у больных ЮИА до начала лечения выявил существенное повышение в сыворотке крови Т-лимфоцитов-хелперов CD4+, высокий уровень CD16+, CD95+, IgG, IgM (табл. 2). Уровень IL1 $\beta$ , IL4, IL6, IL8, IL10, ФНО $\alpha$  значительно превышал показатели здоровых детей. Через 6 месяцев

Показатели иммунного и цитокинового статуса у детей и подростков, больных ЮИА, через 6 месяцев и 1 год от начала лечения метотрексатом и в сочетании метотрексата с этанерцептом

Показатели	Контрольная группа (n=30)	До лечения (n=53)	Лечение метотрексат (n=41)		Лечение метотрексат+этанерцепт (n=12)	
			через 6 месяцев	через 1 год	через 6 месяцев	через 1 год
Мальчики/девочки	9/21	12/41	8/33	8/33	4/8	4/8
CD4+, %	35,1±1,1	49,4±1,2*	40,4±1,3**	39,6±1,2**	36,1±1,4***	35,6±1,5***
CD8+, %	22,5±0,5	23,6±0,4	22,9±2,1	23,4±2,4	22,6±0,4	22,7±0,3
CD4+/CD8+	1,7±0,5	2,3±0,6	1,7±0,4	1,7±0,4	1,5±0,3	1,5±0,4
CD16+, %	14±0,2	14,6±1,1*	13,5±0,5	13,9±0,4	12,1±0,3***	11,7±0,4***
CD95+, %	27,5±1,5	49,6±1,6*	37,6±1,5**	36,1±1,6**	31,3±1,9***	30,6±2,1***
IgG, г/л	9,8±1,2	13,5±0,2*	12,5±0,8	12,4±0,9	10,1±1,1***	10,0±1,2**
IgM, г/л	0,94±0,7	2,4±0,5*	1,8±0,7	1,4±0,6	1,2±1,2***	0,9±0,7***
IL1β, пг/мл	46,8±3,7	106,5±3,6*	85,5±2,3**	71,6±2,6**	59,4±3,1**	58,6±5,2***
IL4, пг/мл	45,5±3,1	52,3±1,5*	47,8±1,8**	48,9±1,9**	45,3±2,1***	44,4±2,2***
IL6, пг/мл	7,5±1,1	12,3±1,3*	11,6±1,2	11,3±1,3	14,3±1,4***	14,6±1,6***
ФНОα, пг/мл	43,2±1,1	99,6±2,8*	78,4±2,1**	73,1±2,6**	27,1±1,4***	26,9±1,8***
IL8, пг/мл	19,8±1,2	42,1±2,8*	35,4±1,3**	27,6±1,4**	19,9±1,6***	19,7±2,1***
IL10, пг/мл	9,8±1,2	26,6±2,8*	20,4±1,5**	16,6±1,6**	12,1±1,5***	11,6±2,2***

\*p<0,05 по сравнению с нормой; \*\*p<0,05 при лечении пациентов метотрексатом по сравнению с показателями у больных до лечения; \*\*\*p<0,05 при лечении пациентов метотрексатом+этанерцептом по сравнению с показателями у больных при лечении метотрексатом.

после лечения больных метотрексатом иммунологические показатели, как клеточные, так и гуморальные были достоверно ниже, чем до начала лечения, но значительно выше, чем у здоровых детей. Анализ данных показателей через год от начала лечения не выявил отчетливой положительной динамики изучаемых иммунологических параметров. При комбинированной терапии больных ЮИА метотрексатом с этанерцептом выявлена стабилизация клеточного иммунитета, иммуноглобулинов близкая к показателям здоровых детей к 6-му месяцу лечения, противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ4, ИЛ10, практически были также в пределах нормы к 6-му месяцу лечения. ФНОα к 6-му месяцу лечения этанерцептом в сочетании с метотрексатом был почти в 2 раза ниже, чем у детей контрольной группы, аналогичные результаты зарегистрированы и через год от начала лечения. Что касается содержания ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ8 в сыворотке крови через 6 месяцев от начала лечения, то оно было достоверно ниже (p<0,001), чем у больных до начала лечения, аналогичные показатели выявлены и через год от начала лечения. При сравнении цитокиновых показателей у больных ЮИА на фоне лечения этанерцептом с метотрексатом через 6 месяцев и 1-го года лечения с показателями здоровых детей выявлены достоверно высокие величины (p<0,001). Таким образом, комбинированная терапия этанерцептом с метотрексатом показала лучший результат по сравнению с лечением только метотрексатом. Однако, несмотря на хорошие клинические результаты, уровень провоспалительных цитокинов ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ8 в крови оставался высо-

ким, что является одним из факторов нестабильности иммунологического статуса больных ЮИА и возможности обострения заболевания.

Оценка эффективности лечения метотрексатом по критериям ACRpedi представлена на рис. 1.

При лечении больных ЮИА метотрексатом удовлетворительный результат был получен у 72% детей через 6 месяцев после начала терапии и у 57,6% – после года применения. Хороший эффект наблюдался у 16,8% больных после 6-месячного лечения метотрексатом, через год лечения хороший результат получен у 26,4% больных. Отличный результат отмечался у 11,2% больных после 6 месяцев от начала лече-

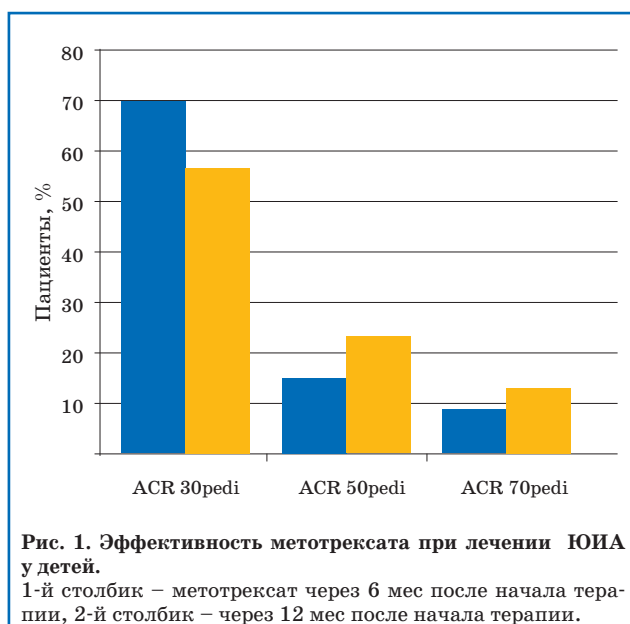


Рис. 1. Эффективность метотрексата при лечении ЮИА у детей. 1-й столбик – метотрексат через 6 мес после начала терапии, 2-й столбик – через 12 мес после начала терапии.

ния метотрексатом и у 16% – через 12 месяцев. Как видно из рис. 1, эффективность препарата связана с длительностью его применения, так как с увеличением длительности терапии возрастал процент пациентов с хорошим и отличным ответом на терапию.

На рис. 2 видно, что удовлетворительный эффект на фоне лечения этанерцептом с метотрексатом отмечался у 91,3% больных через 6 месяцев от начала лечения, через год эффективность достигла 100%. Хороший эффект через 6 месяцев лечения этанерцептом в сочетании с метотрексатом выявили у 66,4%, через год от начала лечения данными препаратами хороший эффект от терапии был у 74,7% больных. Отличный эффект от лечения этанерцептом с метотрексатом через 6 месяцев лечения больных ЮИА определялся у 33,2%, через 12 месяцев лечения больных у 41,5% отмечен отличный эффект. Как видно из рис. 2, эффективность препарата связана с длительностью его применения, так как с увеличением длительности терапии, возрастал процент пациентов с отличным ответом на терапию. Результаты исследования эффективности и переносимости этанерцепта в реальной клинической практике показали, что данный препарат существенно расширил возможности лечения пациентов с тяжелым ЮИА. Это проявилось в быстрой и выраженной положительной динамике показателей, отражающих активность воспалительного процесса (число воспаленных и болезненных суставов, СОЭ, СРБ и др.) у большинства больных. Отчетливое улучшение часто регистрировалось уже после первой инъекции. При анализе терапевтической эффективности этанерцепта при ЮИА, закончивших 12-месячный курс лечения, был отмечен положительный эффект у 100% пациентов. У 41,5% больных ЮИА была зарегистрирована клиническая ремиссия. Такой результат заслуживает весьма высокой оценки, поскольку ранее данные больные длительно и очень активно лечились без существенного положительного эффекта.

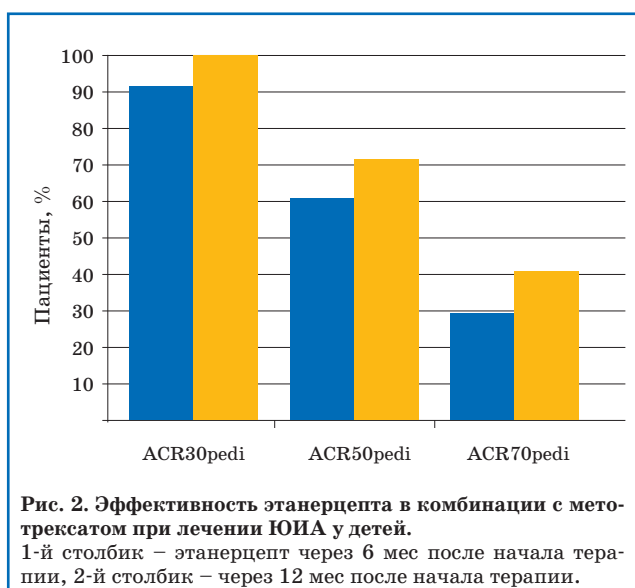


Таблица 3

**Нежелательные реакции, выявленные в ходе лечения метотрексатом и этанерцептом в сочетании с метотрексатом больных полиартикулярной формой ЮИА**

Побочные эффекты	Метотрексат	Этанерцепт+ метотрексат
	n=41	n=12
Гастралгии	12	–
Диспепсические расстройства	18	1
Эритематозные высыпания	10	–
Лейкопения, агранулоцитоз	4	–
Микрогематурия	6	–
Головная боль	9	–
Головокружения	11	–
Аллопеция	19	–
Повышение активности трансаминаз	29	1
<b>Итого</b>	<b>118</b>	<b>2</b>

Помимо анализа клинической эффективности, важной составляющей в определении предпочтений при назначении базисной терапии являются безопасность и переносимость препаратов, для чего проводили клинко-инструментальную и лабораторную оценку их действия:

- прицельное клиническое обследование больных для выявления признаков побочного действия базисных препаратов;
- общий анализ крови, биохимическое исследование крови (общий белок, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, калий), общий анализ мочи 1 раз в месяц;
- офтальмологическое обследование 1 раз в 3 месяца;
- рентгенография органов грудной клетки 1 раз в 6 месяцев при приеме иммунодепрессантов и цитостатиков.

Все нежелательные реакции, выявленные в ходе наблюдения за больными, представлены в табл. 3 с распределением по использованию базисных препаратов.

На основании полученных данных побочных явлений при лечении больных метотрексатом было больше (118 случаев), чем при терапии этанерцептом с метотрексатом (2 случая). Столь низкое количество нежелательных эффектов при комбинированной терапии ЮИА у больных, по-видимому, связано со снижением дозы метотрексата вплоть до его отмены на фоне лечения этанерцептом.

Таким образом, переносимость терапии этанерцептом в сочетании с метотрексатом в целом была удовлетворительной. Тяжелых и серьезных нежелательных явлений не было. Повышение активности трансаминаз (один пациент) не сопровождалось клиническими проявлениями, не приводило к серьезным нарушениям функции печени и прекращалось в ходе

продолжающегося применения этанерцепта на фоне использования гепатопротектора (гептра-ла), после кратковременного уменьшения разовой дозы этанерцепта.

### Заключение

Проведенные исследования показали, что этанерцепт в сочетании с метотрексатом обладает выраженным противовоспалительным эффектом у детей, больных полиартикулярным вариантом ЮИА. При лечении только метотрексатом эффективность проводимой терапии была значительно ниже и не всегда эффективной. У подавляющего большинства пациентов при лечении этанерцептом в сочетании с метотрексатом достоверное снижение клинических и лабораторных показателей и иммунологических показателей активности болезни отмечалось уже через неделю терапии, тогда как у детей, в терапии которых использовался метотрексат, — только через 30 недель лечения. Оценка эффективности лечения этанерцепта в комбинации с метотрексатом

по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов показала, что отмечался более быстрый и выраженный терапевтический эффект, чем при лечении только метотрексатом. Этанерцепт в сочетании с метотрексатом индуцировал развитие стойкой клинико-лабораторной ремиссии (по критериям ACRpedi) у 41,5% больных в среднем через 1 год лечения, а терапия метотрексатом дала ремиссию через 12 месяцев от начала терапии лишь у 16% детей. Наряду с высокой терапевтической эффективностью комбинация этанерцепта с метотрексатом имела и хорошую переносимость.

Таким образом, быстрое снижение клинических, лабораторных и иммунологических показателей активности болезни, полное восстановление функции суставов практически у подавляющего большинства больных, стойкий эффект этанерцепта у пациентов свидетельствуют в пользу целесообразности его назначения детям на ранних стадиях ЮИА в случае неэффективности метотрексата в течение 1–3 месяцев лечения.

### Литература

1. Textbook of paediatric rheumatology. Cassidy J, Petty R, eds. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 2002: 512.
2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. М.: Веди, 2007: 423 с.
3. Кельцев В.А. Ювенильный идиопатический артрит. Самара: ООО «ИПК» «Содружество», 2005: 214 с.
4. Кельцев В.А. Клиническая артрология: Руководство для врачей. Самара: ООО «ИПК» «Содружество», 2008: 616 с.
5. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. JAMA. 2005; 294: 1671–1684.
6. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2007; 369: 767–778.
7. Schett G. Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis. Autoimmunity. 2008; 41: 224–229.
8. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. В кн.: Аутоиммунные заболевания. М.: б/и, 2002; 5: 127 с.
9. EI-Gabalawy HS, Lipsky RE. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? Arthritis Res. 2004; 4 (2): 297–301.
10. Foster HE, Marshall N, Myers A, et al. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. Arthritis Rheum. 2003; 48: 767–775.
11. Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, et al. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. J. Rheumatol. 2000; 27: 491–496.
12. Minden K, Niewerth M, Listing J, et al. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2002; 46: 2392–2401.
13. Woo R, Wilkinson N, Prieur AM, et al. Open label phase 2 trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of efficacy of IL6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. Arthritis Res. Ther. 2005; 7: 1281–1288.
14. Feldman M, Brennan R, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Ann. Rev. Immunol. 1996; 14: 397–440.
15. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. Российский медицинский журнал. 2000; 8 (17): 718–722.
16. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. J. Pathol. 2008; 214: 149–160.
17. Ackermann C, Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease. Expert Opin. Ther. Targets. 2007; 11: 1369–1384.
18. Lovell D, Giannini E, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. New Engl. J. Med. 2000; 342: 763–769.
19. Haider AS, Cardinale JR, Whynot JA, et al. Effects of etanercept are distinct from infliximab in modulating proinflammatory genes in cultivated human leukocytes. J. Invest. Derm. Symp. Proc. 2007; 12: 9–15.
20. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. The risk of tuberculosis with anti-TNF is higher with monoclonal antibodies than with the soluble receptor. Ann. Rheum. Dis. 2008; 67 (Suppl. H): 52.
21. Насонов Е.Л. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли при ревматоидном артрите: место этанерцепта. Научно-практическая ревматология. 2008; 5 (Прилож.): 1–20.
22. Anis A, Zhang W, Emery P, et al. The effect of etanercept on work productivity in patients with early active rheumatoid arthritis: results from the COMET study. Rheumatology (Oxford). 2009; 48: 1283–1289.
23. Buch MH, Bingham SJ, Bejarano V, et al. Therapy of patients with rheumatoid arthritis: Outcome of infliximab failures switched to etanercept. Arthr. Care Res. 2007; 57: 448–453.
24. Buch MH, Conaghan PG, Quinn MA, et al. True infliximab resistance in rheumatoid arthritis: a role for lymphotoxin  $\alpha$ ? Ann. Rheum. Dis. 2004; 63: 1344–1346.
25. Kievit W, Adang EM, Fransen J, et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. Ann. Rheum. Dis. 2008; 67: 1229–1234.