

А.В. Бунин, Е.С. Жолобова, М.Н. Николаева

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭТАНЕРЦЕПТА У БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ РЕФРАКТЕРНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА

Кафедра детских болезней ГБОУ ВПО УДКБ Первый МГМУ им И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, РФ

Bunin A.V., Zholobova E.S., Nikolayev M.N.

## ETANERCEPT EFFICACY EVALUATION IN PATIENTS WITH A LONG HISTORY OF REFRACTORY JUVENILE SPONDYLOARTHRITIS

Department of Children Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

Проведен анализ эффективности этанерцепта у больных с рефрактерным течением ювенильного спондилоартрита (ЮСА). Генно-инженерная биологическая терапия растворимым рецептором к фактору некроза опухоли  $\alpha$  (этанерцепт) была использована у 13 детей с ЮСА с неэффективностью предшествующей терапии базисными противоревматическими препаратами. Результат терапии оценивали спустя 12 месяцев. Значительное снижение активности заболевания, соответствующее ACRpedi50, наблюдалось у 85% детей, улучшение ACRpedi70 – у 54%, ремиссия (ACRpedi90) достигнута у 15%, что свидетельствует о высокой эффективности препарата для лечения больных с длительным течением рефрактерного ЮСА.

**Ключевые слова:** ювенильный анкилозирующий спондилоартрит, дети, рефрактерное течение заболевания, генно-инженерная биологическая терапия, этанерцепт, эффективность лечения.

The efficacy analysis of etanercept in patients with refractory course of juvenile spondyloarthritis (JSA), is presented in the article. The genetically engineered biological therapy by soluble receptor for the tumor necrosis factor alpha (etanercept) was used in 13 children with JSA after ineffective previous therapy by basic anti-rheumatic drugs. The result of the treatment was evaluated in 12 months. The significant decrease in disease activity corresponding ACRpedi50 was revealed in 85% children, improvement ACRpedi70 – in 54%, remission (ACRpedi90) was achieved in 15%, which indicates a high efficacy of etanercept in the treatment of patients with a long-term course of refractory JSA.

**Key words:** juvenile ankylosing spondyloarthritis, children, refractory course of the illness, genetically engineered biological therapy, etanercept, treatment efficacy.

Ювенильный спондилоартрит (ЮСА) – хроническое системное воспалительное заболевание, приводящее к поражению периферических суставов, сухожильно-связочного аппарата и позвоночника, часто начинающееся преимущественно у мальчиков до 15-летнего возраста [1, 2].

ЮСА относится к группе серонегативных спондилоартритов (ССА). Для него характерна

семейная агрегация. Подтверждена ассоциация заболевания с антигеном гистосовместимости HLA B27. В настоящее время классификация ЮСА несовершенна. По клиническим проявлениям, лабораторным данным ЮСА может быть отнесен к энтезитному варианту ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) по Дурбанской классификации 1997 г. (ILAR), ювенильному

### Контактная информация:

**Бунин Арсений Владимирович** – аспирант каф. детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, врач лечебной физкультуры  
Адрес: Россия, 119881 г. Москва, Б. Пироговская ул., 19  
Тел.: (499) 248-40-41, E-mail: zholobova@mma.ru  
Статья поступила 4.12.14, принята к печати 21.01.15.

### Contact information:

**Bunin Arseniy Vladimirovich** – Postgraduate with Department of Children Diseases of Medical Faculty of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Physiotherapist  
Address: Russia 119881 Moscow, Bol'shaya Pirogovskaya street, 19  
Тел.: (499) 248-40-41, E-mail: zholobova@mma.ru  
Received on Dec. 4, 2014; submitted for publication on Jan. 21, 2015

анкилозирующему спондилиту (ЮАС) по классификации Гармиш–Партенкирхен (1987 г.). Также ЮСА попадает в критерии периферической формы спондилоартритов по классификационным критериям ASAS. Во всех этих классификациях и классификационных критериях заболевание описывают как хроническое воспалительное, чаще встречающееся у мальчиков, связанное с антигеном гистосовместимости HLA B27. Оно характеризуется поражением крестцово-подвздошных сочленений, периферических суставов, сухожильно-связочного аппарата, проявляется болью в спине, артритом, наличием энтезитов [1–4].

До настоящего времени «золотым» стандартом диагностики ЮСА является рентгенологически подтвержденное поражение крестцово-подвздошных сочленений или подтвержденное с помощью МРТ в режиме подавления жира поражение крестцово-подвздошных суставов с наличием деструктивно-пролиферативных изменений. Наличие I рентгенологической стадии и/или внутрикостного отека по данным МРТ при наличии соответствующей клинической картины позволяет отнести пациентов со спондилоартритом к группе риска ЮАС [4, 5].

Таким образом, несмотря на то, что речь идет об одном заболевании, его наименование в разных классификациях и на разных этапах развития может звучать по-разному. Ребенок с диагностированным вначале энтезитным вариантом ЮИА при присоединении поражения крестцово-подвздошных сочленений может перейти в категорию ЮАС [3, 6, 7].

Рентгенологическая диагностика на ранних стадиях малоинформативна, так как осевой рост подростков продолжается и анкилозирование межпозвоночных суставов не может быть отмечено [5]. Лабораторная диагностика не является специфичной, так как изменения в основном касаются общевоспалительных показателей. Кроме того, при ЮСА в ряде случаев отмечается отсутствие корреляции между клинической и лабораторной активностью. Иммунологическая диагностика в детском возрасте также малоинформативна (поскольку у большинства больных с разными вариантами ЮИА ревматоидный фактор и антинуклеарный фактор отсутствуют) [7].

Лечение ЮСА состоит из нескольких последовательных этапов. В дебюте заболевания, когда еще нет возможности с уверенностью отнести процесс к группе СА, используется симптоматическая терапия, включающая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), пульс-терапию глюкокортикоидами (ГК), внутрисуставное введение ГК, местную терапию.

При наличии суставного синдрома, высокой активности заболевания, рентгенологических изменений рекомендуется назначение базисной терапии (сульфасалазин в дозировке 30–40 мг/кг, метотрексат 10–15 мг/м<sup>2</sup>, реже комбинация сульфасалазина 30–40 мг/кг с метотрексатом 10–15 мг/м<sup>2</sup>) [1, 3].

При отсутствии эффекта базисной терапии течение 6 месяцев, сохраняющейся высокой клинико-лабораторной активности, нарастании рентгенологических изменений показано подключение генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). Препаратами выбора являются ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ). К ним относят моноклональные антитела, как химерные (инфликсимаб), так и рекомбинантные (адалимумаб), а также растворимые рецепторы к ФНО $\alpha$  (этанерцепт) [1–3, 8–11].

Целью настоящей работы явилось определение эффективности этанерцепта у детей с активным течением ЮСА, не поддающегося коррекции стандартной противоревматической терапии.

### Материалы и методы исследования

Диагноз ЮСА выставляли на основании диагностических критериев Гармиш–Партенкирхен (1987):

*Основные критерии:*

- 1) асимметричный олигоартрит, с вовлечением тазобедренного, коленного или голеностопного суставов;
- 2) энтезопатии;
- 3) боли в поясничном отделе позвоночника или крестцово-подвздошной области;
- 4) острый иридоциклит;

*Дополнительные критерии:*

- 1) периферический артрит более 5 суставов;
- 2) мужской пол;
- 3) возраст начала заболевания старше 6 лет;
- 4) наличие HLA B27-антигена;
- 5) семейная агрегация заболеваний из группы СА.

Вероятному ЮАС соответствуют 2 основных критерия или 1–2 основных + 2 дополнительных критерия; достоверному ЮАС соответствуют те же критерии + рентгенологически достоверный сакроилеит (двусторонний сакроилеит II стадии или односторонний сакроилеит не менее чем III стадии).

Все пациенты также соответствовали диагностическим критериям периферической формы СА в соответствии с классификационными критериями ASAS и энтезитному варианту ЮИА в соответствии с классификацией ILAR.

Назначение этанерцепта в дозировке 0,4 мг/кг 2 раза в неделю или 0,8 мг/кг 1 раз в неделю подкожно проводилось в случае неэффективности базисной терапии как минимум в течение 6 мес. Эффект оценивали через 12 мес, так как ряд больных из отдаленных мест проживания повторно госпитализировались только через 12 мес.

Исходно и через 12 мес от начала терапии этанерцептом оценивали продолжительность утренней скованности, степень выраженности болевого синдрома в спине с помощью визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ). Определяли количество активных суставов, подвижность позвоночника в грудном (проба Отта) и шейном отделах (проба Шобера), общую подвижность позвоночника (проба Томайера), наличие энтезитов. Оценивали также динамику концентрации

С-реактивного белка (СРБ, мг/дл), скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч, по Панченко). До назначения терапии этанерцептом оценивали рентгенологическую стадию поражения периферических суставов и крестцово-подвздошных сочленений на основании МРТ с подавлением жира (при необходимости с контрастированием).

Суммарную оценку эффективности проводили в соответствии с критериями ACRpedi, которые включают 6 показателей:

1) число суставов с признаками активности (из 75 суставов);

2) число суставов с ограничением функции (из 75 суставов);

3) значение СОЭ и/или СРБ;

4) общая оценка активности болезни по мнению врача (ВАШ);

5) оценка общего состояния здоровья ребенка (активности болезни) по мнению пациента или его родителя (ВАШ);

6) оценка функциональной способности с помощью опросника по оценке общего состояния здоровья для педиатрических пациентов (Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ).

Основным критерием эффективности лечения считали достижение как минимум 50% (ACRpedi50) улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов. Под 50% улучшением понимали улучшение по сравнению с исходным состоянием минимум на 50% не менее чем по 3 из 6 показателей с ухудшением более 30% не более 1 из 6 показателей. ACRpedi70 ответ – улучшение на 70% не менее чем по 3 из 6 критериев с ухудшением более 30% не более чем по одному критерию соответственно. Аналогичные расчеты использовали для остальных ответов по ACRpedi. При достижении ACRpedi30 эффект оценивали как удовлетворительный, ACRpedi50 – как хороший, ACRpedi70 – как отличный, ACRpedi90, 100 – медикаментозная клинико-лабораторная ремиссия и/или статус неактивной болезни.

В данное исследование были включены 13 детей с диагнозом ЮСА.

### Результаты и их обсуждение

Как видно из табл. 1, преобладали мальчики подросткового возраста, средний возраст на момент начала заболевания составил  $11,4 \pm 3,45$  лет, длительность заболевания до назначения ГИБТ составила  $6,03 \pm 4,1$  лет, HLA B27-позитивных было 77,78% (7 из 9 обследованных).

Распределение пораженных периферических суставов у пациентов представлено на рис. 1.

Полученные данные подтверждают, что при ЮСА чаще страдают суставы нижних конечностей (81,1% от общего числа). Возможно, это связано с тем, что при ЮСА в остром периоде часто отмечается нарушение походки, обусловленное поражением тазобедренных и крестцово-подвздошных суставов. В результате меняется нагрузка на поясничный отдел позвоночника и нижние конечности, что служит дополнительным травмирующим и болепровоцирующим фактором.

Таблица 1

### Характеристика исследуемой группы и базисной терапии до назначения этанерцепта

Количество пациентов	13
Мужской пол, n (%)	9 (69)
Женский пол, n (%)	4 (31)
Средний возраст на момент начала терапии, годы	$11,4 \pm 3,45$
HLA B27-позитивные	7 из 9 обследованных (77,78)
Длительность заболевания до назначения ГИБТ, годы	$6,03 \pm 4,1$
<b>Терапия до назначения ГИБТ</b>	<b>Количество пациентов (%)</b>
Сульфасалазин	5 (38,5)
Метотрексат	2 (15,3)
Сульфасалазин+метотрексат	5 (38,5)
Метотрексат + лефлунамид	1 (7,7)

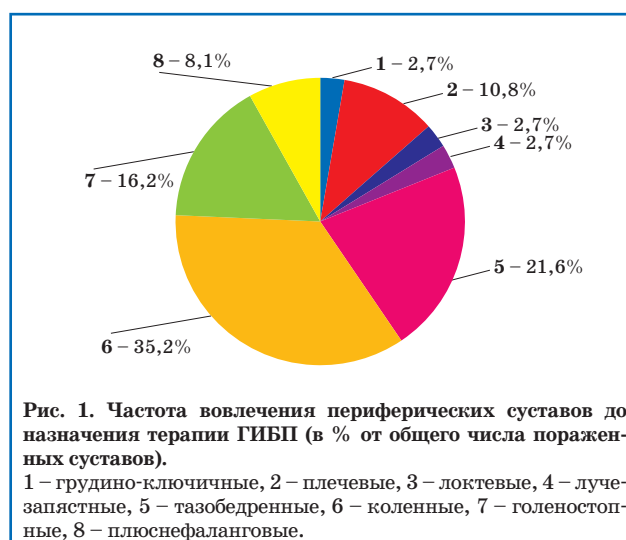


Рис. 1. Частота вовлечения периферических суставов до назначения терапии ГИБТ (в % от общего числа пораженных суставов).

1 – грудино-ключичные, 2 – плечевые, 3 – локтевые, 4 – лучезапястные, 5 – тазобедренные, 6 – коленные, 7 – голеностопные, 8 – плюснефаланговые.

В табл. 2 представлены данные физического обследования, оценки уровня болевого синдрома самим пациентом с помощью ВАШ, продолжительности утренней скованности.

Из табл. 2 видно, что у большинства пациентов суставной синдром был представлен олигоартритом, часто отмечались боли в спине, энтезопатии, в то время как подвижность грудного и поясничного отделов позвоночника была нарушена умеренно, а ограничение общей его подвижности больше было связано с болевым синдромом. Через 12 месяцев после назначения ГИБТ количество активных суставов снизилось на 40%, количество выявляемых энтезитов – на 33%. Пробы подвижности грудного и поясничного отделов позвоночника существенно не изменились, значение пальцеполювой пробы снизилось недостоверно ( $p > 0,05$ ).

В табл. 3 представлены данные лабораторного исследования крови (СОЭ и СРБ как идентификаторов активности системного воспалительного процесса) и их динамика на фоне терапии.

До назначения ГИБТ СОЭ была увеличена практически у всех детей, изменения уровня СРБ

отмечались чуть реже. Через 12 месяцев лечения этанерцептом средний уровень СОЭ снизился на 51%, уровень СРБ – на 70%, что свидетельствует о снижении иммунологической активности заболевания.

Данные рентгенологического исследования тазобедренных суставов представлены в табл. 4.

При проведении рентгенологического исследования выявлено поражение тазобедренных суставов у всех (100%) детей. У 3 (23,08%) поражение соответствовало 1-й стадии, у 9 (69,23%) – 2-й стадии и у одного (7,69%) – 3-й стадии. Анкилоз, соответствующий 4-й стадии, не был отмечен ни в одном случае.

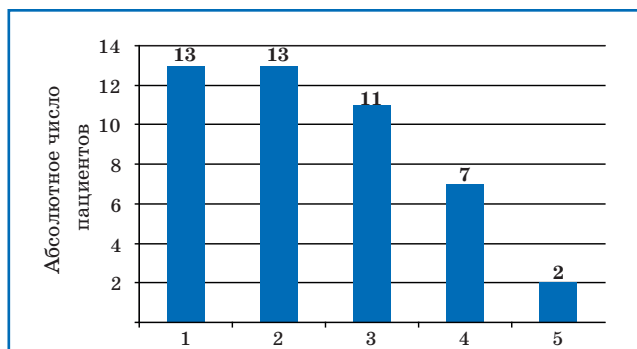
Как показывают данные табл. 5, наличие МРТ-подтвержденного сакроилеита 1-й стадии и выше зафиксировано у 10 из 12 обследованных пациентов. У 2 детей (15,38%) наблюдался односторонний сакроилеит, у 10 детей (76,92%) сакроилеит был двусторонним.

Таким образом, в группе ЮСА преобладали мальчики с длительным течением заболевания, высокой клинической и лабораторной активностью.

На рис. 2 отображена эффективность терапевтического действия этанерцепта спустя 12 месяцев с момента его назначения пациентам. Все 13 детей достигли ACRpedi30 (удовлетворительная эффективность по критериям ACRpedi), 11 детей (85%) – ACRpedi50 (хорошая эффективность), 7 детей (54%) – ACRpedi70 (отличная эффективность) и 2 ребенка (15%) – ACR90 (клинико-лабораторная ремиссия).

Как видно из табл. 6, у 4 из 13 пациентов (30,8%) лечение этанерцептом позволило полностью отменить прием базисной терапии. Кроме того, лечение этанерцептом позволило отменить прием НПВС у 60% пациентов (10 человек получили НПВС до назначения ГИБТ и лишь 4 – после 12-месячного курса этанерцепта).

Вопрос о возможности отмены НПВС при ЮСА является дискуссионным, поскольку при АС взрослых доказано, что длительный непрерывный прием НПВС тормозит развитие синдесмофитов. При ЮСА преобладают периферический суставной синдром, а поражение позвоночника отсрочено на годы и даже десятилетия.



**Рис. 2.** Суммарный эффект лечения по критериям ACRpedi через 12 месяцев.  
1 – общее количество пациентов, 2 – ACRpedi30, 3 – ACRpedi50, 4 – ACRpedi70, 5 – ACRpedi90.

Таблица 2

**Данные клинико-лабораторной активности ЮСА на фоне 12-месячной терапии этанерцептом**

Показатели	До назначения ГИБТ	Через 12 месяцев
Активные суставы, кол-во	2,69±2,02	1,62±1,44
Энтезиты, кол-во детей (%)	12 (91,7)	8 (61,54)
Проба Отта, см	3,42±1,61	3,33±1,66
Проба Шобера, см	4,29±0,96	4,33±0,86
Проба Томайера, см	17,90±8,02	14,20±9,99
Утренняя скованность, мин	11,92±12,84	6,54±4,11
Боль в спине, баллы	54,92±25,08	35,42±18,9

Таблица 3

**Показатели лабораторной активности на фоне 12-месячной терапии этанерцептом**

Показатели	До назначения ГИБТ	После 12-месячной терапии
СОЭ, мм/ч	23,38±11,46	11,54±9,51
СРБ, мг/дл	1,90±1,36	0,56±0,53

Таблица 4

**Рентгенологическое исследование тазобедренных суставов (по Kellgren)**

1-я стадия	3 (23,08%)
2-я стадия	9 (69,23%)
3-я стадия	1 (7,69%)
4-я стадия	0 (0%)

Таблица 5

**Результаты МРТ крестцово-подвздошных сочленений (по В. Puhakka)**

0-я стадия	2 (15,38%)
1-я стадия	6 (46,14%)
2-я стадия	4 (30,76%)
МРТ не проводилось	1 (7,69%)
Односторонний сакроилеит	2 (15,38%)
Двусторонний сакроилеит	10 (76,92%)

Таблица 6

**Терапия через 12 месяцев лечения ГИБТ**

Получаемые препараты	Количество пациентов (%)
Этанерцепт (монотерапия)	4 (30,8%)
Этанерцепт+метотрексат	5 (38,5%)
Этанерцепт+сульфасалазин	3 (23,1%)
Этанерцепт+сульфасалазин+метотрексат	1 (7,6%)

Вопрос о необходимости постоянного использования НПВС будет решен в дальнейших рандомизированных исследованиях [12, 13].

Если сравнить результаты нашего исследования с результатом открытого исследования эффективности и безопасности этанерцепта при распространенном олигоартикулярном ЮИА, артрите, связанном с энтезитом, и псориазическом артрите часть 1 (12 недель) исследования CLIPPER, то можно отметить совпадение по достижению хорошей эффективности по критериям ACRpedi [14]. В отличие от исследования CLIPPER, где средняя продолжительность заболевания до начала исследования составляла чуть более 1,5 лет, в нашем исследовании от дебюта заболевания до момента назначения этанерцепта пациентам с ЮСА проходило около 6 лет. Полученные результаты свидетельствуют об эффективно-

сти этанерцепта, как при раннем, так и при позднем его назначении, у больных с длительным течением рефрактерного ЮСА.

Случаев развития туберкулеза, тяжелых инфекционных осложнений, потребовавших отмены терапии, индивидуальной непереносимости и острых аллергических реакций отмечено не было.

### Выводы

1. Этанерцепт показал хорошую эффективность при рефрактерном течении ЮСА: у 100% пациентов достигнуто улучшение, соответствующее ACRpedi30, у 85% пациентов – ACRpedi50.

2. К 12 месяцам терапии этанерцептом ремиссия ЮСА достигнута у 15% детей.

3. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности препарата для лечения больных с длительным течением рефрактерного ЮСА.

### Литература

1. Жолобова Е.С., Шахбазян И.Е., Улыбина О.В. и др. Ювенильный ревматоидный артрит: Руководство по детской ревматологии. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняева, Г.А. Лыскина, ред. М.: ГЭОТАР, 2011: 162–245.
2. Жолобова Е.С., Конопелько О.Ю., Бунин А.В. и др. Инфликсимаб в практике лечения больных с активным ювенильным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (3): 120–125.
3. Бобылева В.Н., Жолобова Е.С., Дагбаева Д.В. Исторический и современный взгляд на ювенильный анкилозирующий спондилоартрит. ДокторРу. 2013; 9 (87): 40–44.
4. Бунин А.В., Жолобова Е.С., Перепелова Е.М. и др. Сложный случай артериовенозной мальформации спинного мозга под маской ювенильного анкилозирующего спондилоартрита. Лечащий врач. 2012; 4: 32–35.
5. Puhakka KB, Jurik AG, Egund N, et al. Imaging of sacroiliitis in early seronegative spondyloarthritis. Assessment of abnormalities by MR in comparison with radiography and CT. Act. Radiol. 2003; 44 (2): 218–229.
6. Чебышева С.Н., Мелешкина А.В., Жолобова Е.С. Дифференциальная диагностика суставного синдрома при ювенильных артритах. Лечащий врач. 2013; 6: 10–15.
7. Rudwaleit M, D van der Heijde, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. Ann. Rheum. Dis. 2004; 63: 535–543.
8. Козлова А.Л., Алексеева Е.И., Валиева С.И. и др. Эффективность инфликсимаба у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8 (2): 20–26.
9. Liu YF, Dong H, Tu SH, et al. Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. Exp. Ther. Med. 2014; 8 (5): 1585–1592.
10. Baji P, Pentek M, Szanto S, et al. Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. Eur. J. Health Econ. 2014; 15 (Suppl. 1): S45–52.
11. Никушина И.П. Этанерцепт в лечении ювенильных артритов: от опыта клинических исследований до клинической практики. Русский медицинский журнал. 2010; 27: 1686–1691.
12. Wanders A, Heijde Dv, Landewe R, et al. Nonsteroidal anti inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthritis Rheum. 2005; 52 (6): 1756–1765.
13. Wanders AJ, Gorman JD, Davis JC, et al. Responsiveness and discriminative capacity of the assessments in ankylosing spondylitis disease-controlling antirheumatic therapy core set and other outcome measures in a trial of etanercept in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2004; 51 (1): 1–8.
14. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, et al. EULAR 2012. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. ARD. 2012; 71 (Suppl. 3): 705.

