

**В.В. Бережной**

## **Эффективность использования биологического препарата Этанерцепт у детей с ревматоидным артритом**

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):72-82

*В обзоре представлены современные подходы к лечению ревматоидного артрита у детей. Показаны результаты многочисленных исследований эффективности и безопасности применения препарата Этанерцепт в терапии данного заболевания.*

**Ключевые слова:** *ревматоидный артрит, дети, лечение, Этанерцепт.*

Ревматоидный артрит (РА) относится к тяжелым хроническим прогрессирующим заболеваниям у детей и подростков с преимущественным поражением суставов (эрозивно-деструктивным процессом), возможным вовлечением в патологический процесс внутренних органов и систем с лихорадкой, сыпью, поражением сердца, легких, полисерозитом, васкулитом, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, приводящим к инвалидизации пациентов.

Согласно классификации Американской коллегии ревматологов (ACR), одной из распространенных форм поражения суставов у детей является ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — системный, полиартикулярный, олиго (пауци) артикулярный с несколькими вариантами течения: юношеский артрит с системным началом, ЮРА серопозитивный, юношеский полиартрит серонегативный, пауциартикулярный юношеский артрит, поражение глаз (увеит).

Сегодня вместо ЮРА и ЮХА используют название «ювенильный идиопатический артрит» (ЮИА), согласно классификации международной лиги ревматологических ассоциаций ILAR. Ювенильный идиопатический артрит — это гетерогенная группа заболеваний суставов с дебютом у детей в возрасте младше 16 лет, в состав которой входят системный артрит (СА), олигоартрит (ОА) персистирующий, олигоартрит (ОА) распространенный, полиартикулярный с РФ+ или РФ- артрит (ПА) и другие неустановленной этиологии артриты (Durban, 1997; Edmonton, 2001).

**Этиология** ревматоидного артрита неизвестна. Презентация антигена Т-лимфоцитом осуществляется антиген-презентирующими клетками (дендритными, макрофагами, В-лимфоцитами). Активированные клетки синтезируют провоспалительные цитокины — ИЛ-1, 6, 8, 17, ФНО- $\alpha$  и др. Ключевым моментом патогенеза заболевания является избыточное образование указанных выше цитокинов в синовиальной оболочке суставов с развитием артрита, в синовиальной жидкости и тканях суставов. Системное поражение суставов характеризуется эрозивными изменениями суставного хряща, развитием аутоиммунной реакции к антигенам синовиальной оболочки — образованием анти IgG антител (ревматоидного фактора).

Особенное значение в патогенезе РА отводится трем цитокинам — ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6.

Различают два близких белка — ФНО- $\alpha$  и ФНО- $\beta$  со сходной активностью по отношению к воспалительной реакции, иммунным и опухолевым процессам. При злокачественных новообразованиях и хронических инфекциях ФНО идентичен фактору кахексии и анорексии (кахектину). В 1975 году Carwell et.al. установили, что этот фактор

обладает высокой противоопухолевой активностью. Поэтому он был назван фактором некроза опухолевых клеток. Источником ФНО- $\alpha$  является активированный макрофаг. Другой белок ФНО- $\beta$ , или лимфотоксин, был обнаружен в лимфатических узлах иммунизированных крыс (Ruddiella, 1967). Источником его является активированная Т-клетка (Т- и В-лимфоциты, естественные киллеры).

Оба фактора (НОФ) вызывают лизис клеток лимфомы, некроз саркомы, индуцированной метилхолантреном, активируют полиморфноядерные лейкоциты, проявляют антивирусную активность (Fiers et. al., 1991).

Фактор некроза опухоли стимулирует образование лейкотриенов, простагландинов, тромбксана, увеличивает проницаемость мембран капилляров и повреждение эндотелия сосудов, активирует систему гемостаза, усиливает инсулинорезистентность, обладает иммуномодулирующим, цитотоксическим и противовоспалительным действием.

В физиологических условиях ФНО является основным медиатором воспаления при инфекционном процессе и одним из факторов регуляции иммунного ответа. Он принимает участие в противовирусном, противоопухолевом и трансплантационном иммунитете. Оказывает прямое возбуждение на дифференцировку Т- и В-клеток, а также не прямое на лимфоциты при освобождении других цитокинов — ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, которые активируют хондроциты, остеокласты и фибробласты для высвобождения матриксных металлопротеиназ (ММП), что приводит к развитию эрозий костной ткани и хряща. Является пирогенным фактором, увеличивает выработку гепатоцитами белков острой фазы.

Гиперпродукция ФНО- $\alpha$  играет большую роль в развитии септического шока, при хронических инфекционных процессах, кахексии, анорексии, анемии, триглицеридемии, ДВС-синдроме, множественных травмах, аллергических и аутоиммунных заболеваниях. У больных ЮРА в синовиальной жидкости значительно повышен его уровень. С гиперпродукцией ФНО- $\alpha$  связаны такие клинические проявления ЮИА, как боль, отек, формирование костных эрозий, сужение суставной щели (И.П. Никишина, 2010).

Фактор некроза опухоли является обязательным структурным компонентом туберкулезной гранулемы, поэтому применение его ингибиторов, особенно моноклональных антител (инфликсимаб, адалимумаб) создает условия для активации туберкулеза.

В патогенезе РА важное значение придается другому провоспалительному цитокину — ИЛ-1. Различают

ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , который является преобладающей формой, и ИЛ-1 Ra. Продуцируется в основном макрофагами и моноцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками.

ИЛ-1 $\beta$  инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, оказывает пирогенный эффект, стимулирует синтез белков острой фазы, других цитокинов (ИЛ-2, 3, 6, TNF- $\alpha$ ), активирует Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы, повышает хемотаксис, фагоцитоз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность клеток.

Повышенный уровень ИЛ-1 наблюдается при аутоиммунных заболеваниях, миелоидном лейкозе, СПИДе, ревматоидном артрите, септическом шоке, травмах. Значительное повышение уровня ИЛ-1 приводит к разрушению хрящей в суставах, стимулирует миелопоэз.

Одним из основных патофизиологических эффектов ИЛ-1 при ЮРА является стимуляция фибробластоподобных синовиоцитов к продукции разрушающих хрящ энзимов — коллагеназы, стромелизина, а также подавление продукции компонентов синовиального матрикса (А.М. Гнилорыбов, 2000; J.V. Bathon и соавт., 1994).

Биологической функцией ФНО- $\alpha$  является индукция еще одного провоспалительного цитокина — интерлейкина-6 (ИЛ-6), который синтезируется Т-хелперами 2 типа, макрофагами. Интерлейкин-6 стимулирует синтез белков острой фазы, С-реактивного протеина, фибриногена, образование ревматоидного фактора, гипергаммаглобулинемию и др., в связи с чем он так же, как и ИЛ-1, TNF, отнесен к цитокинам воспаления. Этот мономер с м.м. 19–34 кДа является фактором дифференцировки В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки (плазматиты), что играет важную роль в развитии гуморального иммунного ответа при инфекционных заболеваниях.

При многих заболеваниях отмечается повышение уровня ИЛ-6 в плазме крови: аутоиммунных заболеваниях, ревматоидном артрите, псориазе, саркоме Капоши, у ВИЧ-инфицированных лиц, при аллергии и астме, язвенной болезни, панкреатите, глютеновой энтеропатии, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите, вирусном гепатите, фиброзе и циррозе печени.

Вместе с другими цитокинами ИЛ-1 стимулирует дифференцировку остеокластов, что приводит к развитию системного остеопороза и эрозий в суставах. Повышенные уровни его определяются в синовиальной жидкости при воспалительном процессе в синовиальной оболочке у больных ЮРА.

Высокие уровни растворимого рецептора ИЛ-6 (SIL-6R) наблюдаются у ВИЧ-инфицированных, при множественных миеломах, В-лимфоцитарных лейкозах.

Результаты исследований F. De Benedetti и соавт. (1991, 1994), A. Martini (1998) показали, что концентрация циркулирующего ИЛ-6 повышена у больных с системным ЮИА и коррелирует с количеством вовлеченных в патологический процесс суставов. Полученные данные дали основание предположить авторам, что системный артрит является ИЛ-6-зависимым заболеванием.

Повышенный уровень ИЛ-6 в синовиальной жидкости свидетельствует также о роли данного цитокина в хроническом воспалении синовиальной оболочки суставов у пациентов с ревматоидным артритом.

По данным ряда авторов, ИЛ-6 играет важную роль в патогенезе системной красной волчанки и положительно коррелирует с индексами активности, СОЭ и уровнем СРБ (Yu Asanuma et al., 2007; P.E. Sponk и соавт., 1992).

Гиперпродукцию ИЛ-6 связывают также с внесуставными проявлениями ювенильного артрита (лихорадка, гипохромная анемия, реактивный тромбоцитоз, синтез острофазовых белков, задержка роста, развитие амилоидоза (А.А. Баранов и соавт., 2013)).

Еще один провоспалительный цитокин (ИЛ-17) наряду с другими цитокинами является одним из факторов трансформации острого иммунного воспаления, которое наблюдается в ранней стадии РА, в хроническое с развитием паннуса. Кроме того, ИЛ-17 стимулирует выработку лиганда семейства ФНО, усиливающего костную резорбцию путем активирования остеокластов.

#### Оценка активности РА и эффективности терапии

Для определения активности РА (кроме СРБ, СОЭ и др.) используется индекс DAS 28 (Disease Activi Score). Формула для вычисления активности:  $DAS\ 28 = 0,56 / \sqrt{ЧБС} + 0,28 / \sqrt{ЧПС} + 0,070 \ln\ СОЭ + 0,014\ ООСЗ$ , где:

ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов из следующих 28: плечевые, локтевые, лучезапястные, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, коленные;

СОЭ — скорость оседания эритроцитов;

ООСЗ — общая оценка состояния здоровья по 100 мм визуальной аналоговой шкале;

0 — наилучшее состояние здоровья;

100 — наихудшее состояние здоровья в баллах.

Оценка DAS:

0 — ремиссия ( $DAS\ 28 < 2,6$ );

1 степень — низкая ( $2,6 < DAS\ 28 < 3,2$ );

2 степень — средняя ( $DAS\ 28\ 3,2 - 5,1$ );

3 степень — высокая ( $DAS\ 28 > 5,1$ ).

Существует другой вариант оценки суммарной активности РА, рекомендованный Американской коллегией ревматологов (Zebrocki, 2004):

$DAS = 0,54 / \sqrt{СИР} + 0,065\ КОС + 0,33 \ln\ СОЭ + 0,072\ ООСЗ$ , где:

DAS — шкала активности заболевания;

СИР — суставной индекс Риги;

КОС — количество опухших суставов;

ООСЗ — общая оценка состояния здоровья по шкале в 100 баллов.

Суставной индекс Риги для оценки состояния суставного синдрома вычисляется в баллах для болевого, суставного и воспалительного индекса.

Болевой индекс определяют при активных и пассивных движениях (в баллах): 0 — боли нет, 1 — незначительная боль, 2 — умеренная боль, в результате чего движения ограничены, 3 — сильная боль, движения резко ограничены или невозможны.

Суставной индекс вычисляется методом пальпации (в баллах): 0 — сустав нечувствительный, 1 — слабая боль, 2 — умеренная боль, большой кривится, 3 — резкая боль, большой одергивает конечность.

Воспалительный индекс (в баллах): 0 — экссудации нет, 1 — экссудация незначительная, 2 — экссудация умеренная, 3 — экссудация резко определяется.

Наиболее популярным и упрощенным есть третий вариант, который включает 4 параметра.

$DAS\ 28 = 0,56 / \sqrt{КБС} + 0,28\ КОС + 0,07 \ln\ СОЭ + 0,014\ ООСЗ$ , где:

КБС — количество болезненных суставов;

КОС — количество опухших суставов;

ООСЗ — общая оценка состояния здоровья.

Оценка выраженности болевого синдрома проводится по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 мм

соответствует отсутствию боли, 100 мм — очень сильной боли (Е.И. Алексеева, Т.М. Базарова, 2010).

Визуальная аналоговая шкала (Ликерта):



Оценка индекса функциональной недостаточности (ФН) проводится с помощью специального опросника для родителей CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire). Этот опросник состоит из 30 вопросов и 2 разделов: оценка функционального статуса и уровня дискомфорта (боли) у пациента. Функциональная активность больных оценивается по восьми шкалам — «одевание», «подъем», «еда», «ходьба», «гигиена», «дотягивание», «сила сжатия», «активность». На каждый вопрос есть четыре варианта ответа (без затруднений, умеренные затруднения, серьезные трудности, не может выполнять или нельзя оценить). Минимальное значение индекса функциональной недостаточности — «0», максимальное — «3». Чем меньше значение, тем лучше функциональная способность больного.

Как указывается в «Обзоре сравнительной эффективности медицинских вмешательств АНРО», индекс CHAQ является наиболее изученным для оценки состояния здоровья пациентов с ЮИА с высокой степенью воспроизводимости результатов, но умеренной степенью корреляции с индексами активности заболевания и качеством жизни пациента, хорошим отражением исходной степени инвалидности (К.Л. Юрьев, 2013).

Для оценки структурных повреждений суставов и эффективности лечения используется рентгенологический метод с вычислением общего показателя Шарпа (Total Sharp Score (TSS)) и его компонентов — показателя эрозивного повреждения в баллах и сужение суставной щели (JSN).

Оценка рентгенологической динамики прогрессирования заболевания может быть проведена по модифицированному методу Шарпа (среднее изменение индекса Шарпа от исходного уровня в зависимости от длительности индекса Шарпа от исходного уровня (0–11 мм) считается меньшей динамикой его нарастания).

Для определения эффективности терапии ЮА проводится оценка эффекта по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR pedi). С этой целью анализируются следующие показатели: число суставов с признаками активного воспаления, ограничением их функции, СОЭ и концентрация в сыворотке крови С-реактивного белка, общая оценка врачом активности болезни с помощью 100 мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), оценка пациентом или его родителями общего самочувствия с помощью ВАШ, оценка функциональной способности с помощью опросника CHAQ.

Улучшение состояния пациента по сравнению с исходным уровнем определяется, как минимум, по трем показателям ACR pedi — 30%, 50%, 70%. Об умеренно положительных результатах лечения можно говорить при достижении ACR pedi 30%, о хорошем результате — 50%, очень хорошем — 70%. Некоторые авторы рекомендуют дополнить ACR pedi при наличии отличного клинического эффекта при использовании иммунобиологического препарата Этанерцепта понятием 90% и 100% эффективности (J.T. Cassidy и соавт., 2010; С. Mc. Pain, L. Caun, 2009; D.J. Lovell и соавт., 2003, 2006, 2008). Одна-

ко, как указывается в рекомендации EULAR по лечению РА-2013, использование классификационных критериев ACR существенно облегчает диагностику и лечение пациента, но эти критерии имеют значение только на групповом уровне и разрабатывались для оценки клинических исследований, а не для индивидуального суждения врача-ревматолога относительно конкретного состояния у конкретного пациента в определенный момент (В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич, Ю.В. Белявская, 2013).

Критериями ремиссии заболевания являются:

- 1) отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии, генерализованной лимфаденопатии;
- 2) отсутствие активного синовита и увеита;
- 3) нормальные показатели СОЭ и/или СРБ;
- 4) отсутствие активности болезни по общей оценке врачом (по ВАШ).

Использование в качестве критерия ремиссии значения индекса DAS 28 <2,6, согласно рекомендации EULAR по лечению РА-2013, не рекомендуется.

Согласно новым критериям, достижение ремиссии более тесно коррелирует с улучшением функционального статуса и подавлением структурных повреждений в суставах (А. Balsa и соавт., 2010; G. Sakellariou и соавт., 2013; M. Gartner и соавт., 2013).

Нефармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии в течение 12 месяцев подряд без противоревматических препаратов. Фармакологическая клиническая ремиссия устанавливается тогда, когда болезнь находится в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение 6 месяцев подряд (Е.И. Алексеева, Т.М. Базарова, 2010).

В связи с тем, что в клинической практике у некоторых пациентов трудно добиться ремиссии, как альтернативную цель терапии целесообразно использовать достижение низкой активности заболевания (рекомендации EULAR по лечению РА-2013).

Одним из главных критериев оценки эффективности лечения РА у детей является наблюдение за динамикой прогрессирования изменений в суставах (количество эрозий и подсчет степени сужения суставной щели) с помощью рентгенологического исследования.

Наиболее часто используемыми методами являются те, которые были разработаны Шарп, Ларсен, D'Van der Heijde, и их модификация различными авторами: Fries и соавт. (с участием Шарпа), 1986, Genant и соавт., 1983, 1998. В 1974 году Ларсен разработал метод, основанный на множестве стандартных рентгенограмм суставов. Этот метод был изменен несколько раз (1977, 1978, 1984, 1985, 1987 гг.). В 1995 году Ларсен разработал метод для оценки рентгенограмм в долгосрочных исследованиях с помощью шкалы оценок суставной щели и эрозий суставов. Оценка проводится в пределах от 0 до 160 баллов. В 1995 году Скотт и др. предложили модификацию метода Ларсена, в 1995 году Рау и Херборн предложили другую модификацию метода Ларсена, в 2000 году модификация предложена Вольфом.

Для оценки рентгенограммы рук и ног при РА широкое распространение получил метод Шарпа (J.T. Sharp) с подсчетом индекса в модификации разных авторов. Вычисляется максимальный общий балл на рентгенограммах суставов наличия эрозий на руках = 160, на ногах — 120, а также максимальный общий балл сужения суставной щели (субвывиха) в суставах рук (120 баллов) и ног (48 баллов). Максимальное количество баллов составляет 448.

Эталонным методом, используемым в большинстве клинических исследований, явился модифицированный

D. Van der Heijde (1999, 2000) метод Шарпа. Как упрощенная альтернатива методу Шарпа, подсчет рентгенограмм в модификации D. Van der Heijde заслуживает внимания, так называемый SENS метод, для простой оценки эрозий и сужения суставной щели суставов. Проводится оценка суставов рук и ног для выявления эрозий в 16 важных областях каждой руки и 6 — в каждой ноге (максимальная оценка эрозий — 32 в суставах рук, 12 — в суставах ног). Для оценки сужения суставной щели используется 15 важных зон в каждой руке и 6 в каждой ноге (т.е. 30 в руках и 12 в ногах). За оценкой метода SENS при наличии хотя бы одной суставной эрозии дается 1 балл, при сужении суставной щели хотя бы в одном суставе также дается 1 балл. Таким образом, диапазон SENS метода составляет от 0 до 86 баллов.

Любое рентгенологическое исследование в значительной степени зависит от технического качества рентгенограмм, особенно в отношении воспроизводимости результатов, точного позиционирования для исследования рук и ног — положения *posteroanterior*. Незначительное изменение в ротации изображения сустава вызывает модификацию в рентгенограммах. Стандартизовать изображение позволяют новые цифровые технологии (F. Guillemin, S. Boini, 2001).

#### Лечение ревматоидного артрита

Реализация стратегии «Лечение до достижения цели» изложена в рекомендациях EULAR по лечению РА-2013.

Прогресс в изучении роли иммунологических механизмов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, 6, 8, 17 и др.), лежащих в основе патологических изменений суставов при РА, способствовал разработке инновационных методов лечения с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — моноклональных антител и рекомбинантных белков, которые ингибируют активность указанных выше провоспалительных цитокинов, патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов.

Различают следующие классы биологических препаратов:

- ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ): Этанерцепт (ЭНЦ), инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол;
- ингибитор рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6) — тоцилизумаб;
- моноклональные антитела к CD 20 — ритуксимаб;
- блокатор активации Т-лимфоцитов — абатацепт;
- антагонисты рецепторов ИЛ-1 — анакинра, рилонатсепт;
- антитела к ИЛ-1 — канакинумаб;
- моноклональные антитела (ингибиторы) к ИЛ-12 и к ИЛ-23 — устекинумаб.

Также в терапии РА используется новый синтетический базисный противовоспалительный препарат тофацитиниб (ТОФА) — ингибитор янус (JAK) — киназы.

Следует отметить, что иногда применительно к биологическим препаратам используют термин иммунобиологические. Согласно Порядку проведения экспертизы регистрационных материалов для лекарственных средств, которые подаются на государственную регистрацию, а также экспертизы материалов про внесение изменений к регистрационным материалам на протяжении действия регистрационного свидетельства (в редакции приказа МОЗ Украины от 04.01.2013 г. № 3) термин медицинский иммунобиологический препарат применим к аллергенам, антигенам, вакцинам (анатоксинам), цитокинам, иммуномодуляторам бактериального происхождения, а также созданным на основе органов и тканей, препаратам, получаемым из крови

и плазмы человека, иммунным сывороткам, иммуноглобулинам (включая моноклональные антитела), пробиотикам, интерферонам, другим лекарственным препаратам, предназначенным для использования в медицинской практике с целью лечения, специфической профилактики, диагностике состояния иммунитета (*in vivo*).

Согласно обновленным в 2013 году рекомендациям Европейской антиревматологической лиги (EULAR), лечение РА осуществляется синтетическими и биологическими базисными болезньюмодифицирующими антиревматологическими препаратами (сБАРП и бБАРП). Рекомендовано использовать название «традиционный синтетический базисный антиревматологический препарат» (ТсБАРП) для метотрексата, сульфосалазина, лефлуномида (противопоказан детям до 18 лет). Для нового целевого синтетического базисного антиревматологического противовоспалительного препарата ТОФА рекомендовано название цсБАРП.

Для достижения ремиссии или низкой активности РА назначается в течение 6 месяцев метотрексат с фолиевой кислотой, как основной компонент лечения, и, по показаниям, с добавлением глюкокортикостероидов в низких или умеренно высоких дозах коротким курсом в течение 6 месяцев у пациентов с недостаточной эффективностью метотрексата и глюкокортикостероидов (совместно или без ГК). Нами рассматривается также вопрос о назначении генно-инженерных биологических препаратов в комбинации с метотрексатом при условии, что монотерапия подкожным введением МТ неэффективна.

Первым препаратом, зарегистрированным для лечения ювенильного идиопатического (ревматоидного) артрита, явился Этанерцепт (торговое название Энбрел компании Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн). Препарат с 1998 года используется в США и в странах Европы для лечения РА, а с 1999 года — для лечения ЮРА в США, с 2000 в Европе.

Этанерцепт включен в Рекомендации американского колледжа ревматологии по лечению Ювенильного идиопатического артрита, 2011 с обновлением 2013 г. наряду с другими ингибиторами ФНО- $\alpha$ .

Согласно приказу МЗ Украины от 15.01.2014 г. №31, лекарственный препарат Этанерцепт (Энбрел) был внесен до «Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 05 вересня 1996 року №1071». Регистрационное свидетельство утверждено приказом МЗ Украины №ИА/13011/01/01 от 3.07.2013 р. №570.

Этанерцепт (Энбрел) представляет собой синтезированный генно-инженерным методом растворимый рецептор к ФНО- $\alpha$  с добавлением Fc-фрагмента человеческого IgG1. Энбрел является конкурентным ингибитором ФНО- $\alpha$  и ФНО- $\beta$ . Он взаимодействует с рецепторами на клеточной поверхности и, в отличие от других антител к ФНО- $\alpha$ , (таких препаратов как адалимумаб, инфликсимаб), не вызывает лизиса клеток, вовлеченных в процесс воспаления, и нейтрализует только свободный ФНО и не влияет на ФНО, связанный с рецептором (И.П. Никишина, 2010).

Этанерцепт, в отличие от других ингибиторов ФНО- $\alpha$ , не обладает вторичной резистентностью, что позволяет возобновлять лечение после прерывания без увеличения риска побочных эффектов (В.Ю. Конопелько и соавт., 2012). Этанерцепт имеет низкую иммуногенность по сравнению с высокой иммуногенностью инфликсимаба, т.е. не

вырабатываются нейтрализующие антитела. Образование нейтрализующих антител является одной из причин вторичной неэффективности инфликсимаба. При лечении препаратом отмечается низкий риск активации туберкулеза.

Этанерцепт имеет наибольший опыт применения у детей с ювенильным артритом по сравнению с другими иммунобиологическими препаратами.

Этанерцепт назначается при неэффективности предшествующей стандартной противоревматической терапии по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR pedi 30, 50, 70, 90, 100% улучшения) и/или при сохранении высокой клинико-лабораторной активности у детей со средним или тяжелым течением ЮИА с нечувствительностью к метотрексату.

Тенно-инженерный биологический препарат ЭНЦ был первым в педиатрической ревматологии, эффект которого изучен при многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании для лечения полиартикулярного варианта ЮРА (ЮИА) в США (1999 г.), странах Европейского Союза (2000 г.) (L. Breda и соавт., S. Pain, L. Mc Cann, 2009; D.J. Lovell соавт., 2006, 2003, 2008).

В исследование были включены пациенты от 4 до 17 лет со средним и тяжелым активным идиопатическим полиартритом и нечувствительностью или непереносимостью метотрексата. Дети продолжали получать стабильную дозу одного нестероидного противовоспалительного препарата и/или преднизолон (0,2 мг/кг/сут с максимумом до 10 мг). Во время первой части этого исследования все пациенты получали Энбрел из расчета 0,4 мг/кг (максимальная разовая доза 25 мг) подкожно два раза в неделю.

Результаты исследований за 8-летний период непрерывного применения ЭНЦ у 69 детей с полиартикулярным вариантом течения ЮРА показали, что изначально в открытом режиме наблюдения у 51 (74%) пациента через три месяца лечения было достигнуто 30% улучшения по критериям ACR pedi. В дальнейшем была исследована плацебоконтролируемая фаза исследования, согласно которой у 20 (77%) из 26 пациентов, получавших плацебо, отмечено обострение заболевания, тогда как на фоне Энбрела только в 6 (24%) случаях из 25 наблюдалось обострение патологического процесса. Последующее исследование 8-летнего периода непрерывного приема Этанерцепта в открытом режиме показало 100% эффективность у 18 детей (D.J. Lovell соавт., 2008).

Мультицентровое исследование ЭНЦ у детей с ЮИА показало, что для достижения эффекта имеет значение срок его применения и клинический вариант ЮИА. Так, у 34 (20%) детей из 179 с ЮИА в первые три месяца приема ЭНЦ клинически значимого эффекта не получено, а пролонгация терапии немного улучшила показатели эффективности у 67%. Наилучшая эффективность терапии (100%) была у пациентов с артритом с энтезитом и псориатическим артритом (M. Otten соавт., 2010). При этом в первые три месяца лечения он был уже высоким — у 83% с псориатическим артритом и у 83% детей с артритом и энтезитом.

Большая группа авторов (В.Ю. Конопелько, Е.С. Жолобова, О.С. Розвадовская, В.Я. Емяшевич, М.Н. Николаева, Е.Ю. Афонина) в 2012–2013 гг. опубликовала в трех сообщениях результаты эффективности лечения детей ЭНЦ с системной (24 детей) и суставной формой ЮИА (19 детей) с высокой (III) степенью активности заболевания. Все дети до назначения Этанерцепта получали массивную базисную иммуносупрессивную терапию при системной форме двумя и более препаратами (глюкокортикоиды per os и повторные курсы пульс-терапии метилпред-

низолоном (100%) в/суставно глюкокортикоиды, метотрексат 10–15 мг/м<sup>2</sup> в неделю у троих детей в комбинации с лефлуномидом и у двоих детей с циклоспорином А.

Оценка эффективности ЭНЦ была проведена в динамике (6 мес. — 12 мес.) у 11 пациентов с системной и 13 детей с суставной формой ЮИА. Спустя 6 месяцев от начала терапии ЭНЦ у детей с системной формой ЮИА отмечалось уменьшение числа активных суставов с 24,6±15,0 до 13,1±15,0 и суставов с ограничением функции — с 35,1±10,5 до 29±18,2. Снижение острофазовых показателей (СОЭ, СРБ) наблюдалось только у 4 (36,5%) детей. Ответ на ACR pedi-30 был получен у 7, ACR pedi-50 — у 6 и ACR pedi-70 — у 4 больных.

Терапия ЭНЦ оказалась неэффективной только у 4 (36,5%) пациентов, ранее получавших инфликсимаб с последующим назначением тоцилизумаба.

Через 12 месяцев проведена оценка эффективности ЭНЦ у 7 детей: у 5 из них снизились острофазовые показатели активности, уменьшилось среднее число активных суставов, приостановилось прогрессирование эрозий суставов. Через 12 месяцев ответ на ACR pedi-50 был получен у 6, по ACR pedi-70 — у 4 больных, не было эффекта у одного ребенка с системной формой ЮИА.

Что касается эффективности терапии детей с суставной формой ЮИА, то через 6 месяцев от начала терапии ЭНЦ ответ на ACR pedi-30% был у всех, на ACR pedi-50% — у 8 и на ACR pedi-70% — у 6 больных (из обследованных 13 детей). Снизились также острофазовые показатели (у 11 детей).

На основании полученных данных авторы сделали вывод о лучших результатах лечения пациентов с суставной формой ЮИА и менее эффективных при системной форме заболевания. Препарат ЭНЦ использовался в стандартной дозировке — 0,4 мг/кг массы тела 2 раза в неделю подкожно, не сопровождался выраженными нежелательными явлениями.

А.В. Мелешкина, В.Я. Ельяшевич, Е.С. Жолобова, Н.А. Геппе и соавт. (2011) опубликовали положительные результаты лечения терапии ЭНЦ девочки с системной формой ЮРА, серонегативный вариант по РФ, активностью III–I ст., II–IV рентгенологической стадии. Первая инфекция, которая спровоцировала дебют развития артрита, была ротавирусная, а также выявлены антитела к шигеллам флекснера и микоплазменной инфекции, ранний период первичной туберкулезной инфицированности. Заболевание характеризовалось артритом правого коленного сустава, и после лечения (НПС, лечение инфекций) наступала клинико-лабораторная ремиссия. Через 2,5 года после вакцинации против гепатита В появился полиартрит с системными проявлениями заболевания. Базисная терапия (метотрексат, сульфосалезин, ифлунамид) не оказала положительного терапевтического эффекта. Отмечались выраженные проявления полиартрита, мышечная атрофия голеней, бедер, кистовидный остеопороз экзидозов, узур в правом лучезапястном суставе, высокая степень активности. Назначен ЭНЦ, который оказал выраженную терапевтическую активность с клинико-лабораторным улучшением (ACR pedi-90%): исчезли эрозии, пациентка подросла, прибавила в весе. Таким образом, приведенный авторами случай демонстрирует эффективность Этанерцепта (Энбрела) у девочки с системной формой ЮРА.

Интересные данные были представлены американскими авторами (Y. Kimura et al., 2005) при лечении в детской больнице университетского медицинского центра Хакенсак, Нью Джерси, пациентов с рефрактерным системным началом ЮРА (SOJRA). Было опрошено при помощи стандартизированного опросника 82 пациентов, получавших ЭНЦ в течение двух лет. Оценка эффектив-

ности проводилась на основании снижения (%) показателей острой фазы, применения преднизолона, определения активности поражения суставов и общей оценки врачом активности заболевания.

Проведенный анализ полученных данных показал, что у 46% детей с SJRA отмечался хороший или отличный ответ на лечение ЭНЦ. Большинство пациентов из них были в состоянии уменьшить дозы кортикостероидов. Однако более чем в половине случаев ответ на Этанерцепт был посредственным или плохим. Авторы считают, что блокада только фактора некроза опухоли при уникальном цитокиновом профиле у пациентов с рефрактерным системным началом ЮРА не может быть оптимальным терапевтическим подходом для лечения этого заболевания у детей, так как существует много доказательств главной роли другого ИЛ-6 в патогенезе ЮРА (Н. Rooney и соавт., 1995; F. de Benedetti и соавт., 1991; R. Keul и соавт., 1998).

Оценка эффективности ЭНЦ у 15 пациентов с системным ЮИА была проведена аргентинскими авторами R.A. Russo и соавт. (2002) в больнице de Pediatria Буэнос-Айрес. В исследование были включены пациенты с системным ЮИА, рефрактерным к высоким дозам МТХ (>или=20 мг/м<sup>2</sup>/неделю) в течение трех месяцев. Этанерцепт пациенты получали из расчета 0,4 мг/кг 2 раза в неделю вместе с МТХ. Исследуемый период лечения составлял от 5 до 12 месяцев (в среднем 9 месяцев). Вскоре после начала лечения ЭНЦ в комбинации с МТХ было достигнуто улучшение. Однако у большинства пациентов наблюдалось обострение — у 9 (60%) пациентов в среднем через 7, 6 месяца после начала терапии, лечение ЭНЦ было прекращено 7 больным. В процессе наблюдения всем пациентам уменьшались дозы МТХ и кортикостероидов. Авторы считают, что резкое уменьшение дозы МТХ и кортикостероидов, возможно, способствовали последующему возникновению рецидивов (вспышек). Поэтому изменения дозы этих препаратов необходимо делать постепенно.

Еще один анализ результатов лечения ЭНЦ пациентов с различными подтипами ЮИА был представлен Е.Н. Принц и соавт. (2009) в Голландском национальном реестре и проведен сотрудниками кафедры педиатрии (детской ревматологии в детской больнице Роттердам). Результаты лечения оценивали по критериям ACR Pedi 30, 50 и 70. На основании длительного наблюдения (2,5 года на одного пациента с диапазоном 0,3–7,3 за 146 пациентами с ЮИА с системной формой (27%) полиартрит с Rh+ (81%) Rh (38%) энтезит (3%) и др.) авторы сделали выводы об эффективности и безопасности ЭНЦ у значительной части пациентов с системным ЮИА.

Эффективность ЭНЦ была изучена специалистами из детской больницы Медицинского центра Цинциннати, Огайо, США, D.J. Lovell и соавт. (2000) у 69 пациентов при открытой части многоцентрового исследования и последующем двойном слепом. В конце открытого исследования 74% пациентов до 3 месяцев лечения имели положительный эффект, у 28% детей в возрасте от 4 до 17 лет с ЮРА при анализе двойного слепого рандомизированного исследования после 4-х месяцев лечения отмечено обострение заболевания. В то же время у пациентов, получавших плацебо, обострение наблюдалось в 81% случаев.

В дальнейшем эти же авторы (D.J. Lovell, Е.Н. Giannini и соавт.) и другие соавторы в количестве 21 человека оценили безопасность и эффективность ЭНЦ у 58 пациентов из 69 первоначально включенных с ЮРА после 8 лет непрерывного лечения. Исследование было расширенным открытым. У 26 (45%) пациентов, непрерывно принимавших в течение 8 лет ЭНЦ, не выявлено случаев туберкулеза,

оппортунистических инфекций, злокачественных опухолей, лимфом, волчанки и др. ACR Pedi 70 ответ или выше был достигнут у 100% пациентов с 8-летними данными (11 из 11).

Эта же детская ревматологическая группа авторов (Е.Н. Джоннини и др.) (18) в 2009 году опубликовали результаты открытого нерандомизированного исследования у разных категорий ЮИА (системный полиартрит, Rh+, Rh), которые получали только МТХ, ЭНЦ или ЭНЦ в комбинации с МТХ в течение трех лет. Частота медицински значимых серьезных инфекций были похожи между 3-мя группами пациентов (1,3, 1,8 и 2,1). Улучшилась также общая активность пациентов, подвижность суставов по сравнению с изначальными данными, которые сохранялись в течение всего 3-летнего периода исследования.

Заслуживает внимания анализ долгосрочного последующего многоцентрового исследования применения ЭНЦ один раз в неделю в дозе 0,8 мг/кг при полиартрикулярном ЮИА (G. Horneff и соавт., 2011). Эффективность оценивалась по критериям Ped ACR 30/50/70. Из 17 пациентов трое прекратили лечение в связи с достигнутой ремиссией заболевания; у двоих больная терапия оказалась неэффективной; 9 (53%) пациентов достигли 70 баллов по Ped ACR, 12 (71%) — 50 баллов; 5 (29%) достигли полной ремиссии заболевания и только двое больных перешли на двухразовый прием препарата в связи с недостаточной эффективностью одноразового введения. Авторы сделали вывод о том, что это небольшое долгосрочное наблюдательное исследование продемонстрировало хорошую переносимость и эффективность применения ЭНЦ один раз в неделю.

В США разрешено однократное введение в неделю ЭНЦ в дозе 0,8 мг/кг/нед. Некоторыми авторами (G. Horneff и соавт., 2009) был апробирован и показал сопоставимые результаты по сравнению с двухкратным введением в неделю.

Большая группа авторов (14 человек, в состав которой входил указанный выше G. Horneff) опубликовала данные реестра (2004), созданного для контроля детей, получавших ЭНЦ, в Германии и Австрии. Для оценки эффективности использовались критерии Gianinni: продолжительность утренней скованности в минутах, число отеков, «активных» суставов с ограничением функции, оценка неблагоприятных событий и причин для прекращения лечения ЮИА. У 322 пациентов с ЮИА по критериям Gianinni 30%, 50%, и 70% улучшение было достигнуто, соответственно, в 66%, 54% и 30% случаев после одного месяца, 78%, 61% и 38% — после трех месяцев, 83%, 72% и 52% — после шести месяцев. Терапевтическая эффективность была ниже у пациентов с системным началом артрита. Вывод авторов: лечение ЭНЦ было безопасным, привело к значительному улучшению у большинства больных, резистентных к традиционной терапии.

Немецко-австрийская педиатрическая ревматологическая объединенная исследовательская группа (G. Horneff и соавт.) опубликовала в 2009 году результаты оценки безопасности и эффективности комбинации ЭНЦ с метотрексатом (504 пациента) по сравнению с лечением только ЭНЦ (100 пациентов) ЮИА. Эффективность рассчитывалась по критериям Ped ACR 30/50/70 в открытом нерандомизированном исследовании. В обеих группах больных после 12 месяцев лечения значительно снижались показатели активности — до 81%, 74% и 62% пациентов на ЭНЦ и МТ и 70%, 63%, 45% больных на монотерапии ЭНЦ. Авторы указывают на то, что вероятность достижения Ped ACR-70 увеличивается при комбинированной терапии, соотношение шансов — 2,1 (0,5% 1,2 к 3,5). В общей сложности количество нежелательных эффектов

(25 инфекционных и 23 неинфекционных серьезных явлений), в том числе три случая злокачественных новообразований, возникли в группе ЭНЦ с метотрексатом, 1 инфекционный и 3 неинфекционных — в группе монотерапии ЭНЦ.

В доступной нам литературе практически нет сведений по оценке эффективности ЭНЦ (Энбрел) при уменьшении его дозы или при долгосрочном использовании его у пациентов, у которых не было ответа на этот препарат в течение трех месяцев от начала терапии. Некоторые авторы (М.Н. Otten и соавт., 2010) считают, что при задержке клинически значимого ответа по критериям ARE на ЭНЦ у детей с ЮИА в течение трех месяцев оправдано продолжение терапии, по крайней мере, еще на 6 месяцев. По данным авторов, из 20 пациентов, которым было продолжено лечение, в 11 случаях впоследствии был достигнут положительный результат. Опубликованы единичные сообщения о сравнительной эффективности лечения различными ингибиторами ФНО- $\alpha$  (Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратаев, 2008; Kievit и соавт., 2008).

В Голландском регистре по мониторингу лечения РА (DREAM) у 913 пациентов, которые были включены в регистр с 2003 г. по 2007 г., в том числе 707 больных наблюдались не менее года, опубликованы результаты лечения РА адалимумабом (267 больных, 38%), ЭНЦ (289 больных, 41%) и инфликсимабом (151 пациент, 21%). Показаниями к назначению ингибиторов ФНО- $\alpha$  была неэффективность двух БПВП, включая метотрексат, в дозе 24 мг в неделю. Наличие, как минимум, умеренной активности РА (индекс DAS 28  $\leq$  3,2 балла). Результаты терапии показали, что ответ на лечение по критериям EULAR был равным для адалимумаба и ЭНЦ (57–61%) и превышал ответ на терапию инфликсимабом. Динамика оценки активности процесса с помощью индекса DAS 28 показала, что активность РА быстрее снижалась на фоне лечения адалимумабом и ЭНЦ.

В этом же регистре по мониторингу РА (DREAM) результаты наблюдения за пациентами, получающими различные ингибиторы ФНО- $\alpha$ , по критериям EULAR показали к шестому месяцу лечения ответ на терапию у 75% получавших ЭНЦ, у 78% — адалимумаб и у 57% — инфликсимаб. К 12 месяцу лечения эффективность лечения составляла для ЭНЦ, адалимумаба и инфликсимаба 80%–78%–61% соответственно. Таким образом, ЭНЦ и адалимумаб превышали по эффективности терапию инфликсимабом. Было показано также значительно более низкую иммуногенность при лечении РА ЭНЦ и адалимумаба при образовании антител по сравнению с инфликсимабом.

В голландский регистр пациентов с ЮРА, получающих Этанерцепт вошли 146 педиатрических пациентов: 27% с системным РА, 8% с полиартритом РФ+, 38% с полиартритом РФ-, 19% с олигоартикулярным, 3% с энтезит-ассоциированным и 5% псориатическим артритом. Большинство пациентов (77%) соответствовали критериям ACR- Pedi 30 в первые 3 месяца лечения. Улучшение состояния сохранялось у большинства пациентов, а 36% всех пациентов удовлетворяли критериям ремиссии. У 43 пациентов препараты второго ряда не потребовались. Хотя пациенты с системным ЮРА вначале меньше отвечали на терапию ЭНЦ, чем пациенты с другими подтипами, но те, кто отреагировал показали эффективность терапии в долгосрочной перспективе. Частота серьезных нежелательных явлений была низкой (0,029 пациенто/лет). Результаты регистра показали, что ЭНЦ является эффективным и безопасным в лечении ЮРА, даже при большом количестве пациентов с системным подтипом, включенных в регистр. Наибольшее

улучшение произошло в первые 3 месяца лечения, и поддерживалось в течение долгого времени (75 месяцев) у большинства пациентов. (F. H. M. Prince и соавт., 2009г.)

В немецкий регистр, созданный для наблюдения детей, получавших ЭНЦ в Германии и Австрии, были включены 322 пациента с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). Терапевтическая эффективность наблюдалась в течение одного месяца после начала лечения. При использовании критериев терапевтического ответа Gianinni 30%, 50% и 70% улучшение у больных ЮИА было достигнуто соответственно в 66%, 54% и 30% после одного месяца, 78%, 61% и 38% после трех месяцев и 83%, 72% и 52% после шести месяцев лечения. Терапевтическая эффективность была ниже у пациентов с системным началом артрита. Общая переносимость была хорошей: на 592 пролеченных пациента — лет было 69 сообщений о неблагоприятных событиях у 56 больных. Оппортунистических инфекции или волчаночно-подобных реакций не наблюдалось. (G Horneff и соавт., 2004)

Интересным, на наш взгляд, является также немецкий регистр JuMBO (Juvenile arthritis MTX/Biologics long-term Observation — Юношеский артрит/ Метотрексат/ Долгосрочное наблюдение биологической терапии) — постоянное проспективное когортное исследование с включением взрослых пациентов с ЮИА, ранее включенных в национальную ЮИА регистр биологической терапии. В JuMBO, клиническое состояние, терапия и появление неблагоприятных событий документируется врачами каждые 6 месяцев. До декабря 2010 года, 346 пациентов с медианой возраста 21 лет, были включены в регистр JuMBO. У большинства из них наблюдался полиартрит. 78% пациентов получали базисные болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, 45% получали Этанерцепт. Неактивная фаза заболевания была у каждого пятого пациента. Об ограниченных функциональных возможностях сообщили 51% участников, о слабости — 76%. Качество жизни пациенты с РА оценивали ниже, чем группа из общей популяции, но только по физическому здоровью. HRQoL коррелировала с восприятием слабости пациентом. Чаще всего сопутствующими заболеваниями у молодых взрослых с ЮИА были: увеит, связанный с ЮИА, заболевания желчного пузыря и псориаз. Во время периода наблюдения были зарегистрированы 2,1 тяжелых инфекций и 1,5 новое аутоиммунное заболевание на 100 пациенто-лет у пациентов, получавших ЭНЦ. Первые данные в JuMBO регистре указывают на хорошие долгосрочные результаты у пациентов с тяжелым ЮИА, которые лечатся в эпоху биологических препаратов и приемлемый профиль безопасности ЭНЦ (Kirsten Minden и соавт., 2012).

В российском Протоколе ведения пациентов с ювенильным артритом (полиартикулярный ЮИА серонегативный, серопозитивный, псориатический артрит, ассоциированный с энтезитом при непереносимости и/или неэффективности метотрексата или лефлуномида через три месяца при высокой и средней активности болезни, вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза) рекомендовано назначение различных ингибиторов ФНО- $\alpha$ : адалимумаба или ЭНЦ по 0,4 мг/кг в монотерапии при непереносимости метотрексата или в сочетании с ним, абатацепта (А.А. Баранов, Е.И. Алексеева и др., 2013). При ведении пациентов с пауциартикулярным юношеским артритом при неэффективности первого ингибитора ФНО- $\alpha$  возможно переключение на второй. ЭНЦ показан также для лечения пациентов с артритом, ассоциированным с энтезитом и подтвержденным сакроилеитом.

Согласно рекомендациям EULAR (2013), при недостаточной эффективности первого ГИВП следует назначать другой, например ингибитор ФНО- $\alpha$  и иммунобиологический препарат с другим механизмом действия.

Большое значение для практической ревматологии имеет выбор одного из ингибиторов ФНО- $\alpha$  при раннем лечении РА.

Не менее важным является выбор другого иммунобиологического препарата при неэффективности первого ингибитора ФНО- $\alpha$  в терапии РА. При этом следует учесть возможность переключения одного на другой антагонист ФНО- $\alpha$  или замены препаратом с другим механизмом действия (абатасепт, ритуксимаб и др.). В регистрах разных стран существуют некоторые различия в переводе больных РА с одного на другой препарат. Так, например, в Датском регистре (DANBIO — Danich database for biological treatments) чаще вторым препаратом был адалимумаб (E. Hjarlem и соавт., 2007), в Британском регистре (BSRBR — British Society for Rheumatology Biologics Register) был ЭНЦ (K. Hуrich и соавт., 2007), в Испанском регистре (BIOBADASER) довольно часто переводили пациентов с инфликсимаба на другой препарат (J. Gomez-Reino и соавт., 2006). Несмотря на некоторые различия в переключении на другой препарат, терапия РА была эффективной у большинства пациентов.

Наиболее противоречивые результаты исследования опубликованы при лечении ЭНЦ увеита у пациентов с ЮИА, так как терапевтическая эффективность этого препарата для лечения увеита, особенно хронического, у пациентов с ЮИА еще недостаточно оценена. Так, в исследовании H. Sehmeling, G. Horneff (2005) проведен опрос педиатров-ревматологов Германии. По данным анкетирования, у 229 детей, страдающих ЮИА, у 87% больных увеитом и артритом был продемонстрирован значительный или полный ответ при лечении ЭНЦ. Тем не менее у пациентов с ЮИА были во время лечения как рецидивы, так и впервые возникшие увеиты. Особенно это касается пациентов, у которых до начала лечения ЭНЦ уже были рецидивы увеита.

Сравнительная характеристика анти-ФНО в лечении хронического увеита, связанного с рефрактерным ЮИА, у 24 пациентов с увеитом, которые принимали ЭНЦ, и 21 больного при лечении инфликсимабом по данным финских исследователей (P. Tupjala и соавт., 2007) показала большую эффективность инфлексимаба по сравнению с ЭНЦ. Количество вспышек увеита в год было выше ( $p=0,015$ ) у пациентов, принимавших ЭНЦ (1.4), чем у принимавших инфликсимаб. Впервые возник увеит у четырех пациентов, принимавших ЭНЦ, и только

у одного больного на фоне инфликсимаба.

Аналогичные данные приводят A. Galor и соавт. (2006) при анализе эффективности лечения 22 пациентов с увеитом, получавших два указанных выше анти-ФНО- $\alpha$ . Результаты лечения увеита показали более высокую эффективность инфликсимаба по сравнению с терапией ЭНЦ через год после начала лечения, что позволило уменьшить использование токсических стероидов.

Изучение безопасности и эффективности ЭНЦ в лечении увеита, связанного с ЮИА, проведено в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании (J.A. Smith и соавт., 2005). Пять пациентов получали плацебо и семь — ЭНЦ. Положительный эффект от лечения ЭНЦ был у 3-х из 7 детей и у 2-х из 5 пациентов, получавших плацебо. У одного пациента в каждой группе лечение было неудачным. В этом небольшом пилотном исследовании авторами не обнаружено очевидной разницы в воспалении переднего сегмента глаза у пациентов, получавших ЭНЦ и плацебо. Малое число пациентов лимитировало последствия выводов авторов.

Интересные данные были получены учеными из Каролинского института (Скандинавия) и опубликованы в 2013 году. Fernandez Vojvoakh, Paola et. al. в экспериментальных условиях показали, что ЭНЦ эффективно и дозозависимо предотвращает вызванные цитокином нарушения роста костей (ИЛ-1, TNF- $\alpha$ ) в культивируемых костях. Комбинация ЭНЦ и анакиры с IGF-1 дополнительно улучшают рост костей.

Согласно инструкции для использования медицинского иммунобиологического препарата «Энбрел», показанием у детей и подростков является полиартрикулярный ЮИА у детей в возрасте два года и старше. Препарат вводится подкожно из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная доза 25 мг) два раза в неделю. При отсутствии эффекта от лечения через четыре месяца от начала применения следует рассмотреть целесообразность его отмены.

Из побочных эффектов наблюдаются инфекционные заболевания, которые часто бывают в амбулаторной практике, редко — головная боль, тошнота, боль в животе, рвота.

Пациентов следует обследовать на наличие инфекций, в т.ч. туберкулеза, вирусного гепатита В и С и других заболеваний.

В заключение можно сказать о необходимости использования в практической деятельности детских кардиоревматологов Украины иммунобиологического препарата Этанерцепт для лечения ревматоидного артрита у детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Метотрексат «золотой стандарт» лечения ювенильного ревматоидного артрита. *Вопр. совр. Педиатрии*. 2011; 10 (1): 42–49.
2. Алексеева Е. И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. Эффективность и безопасность человеческого моноклонального антител к ФНО  $\alpha$  у детей с ювенильным идиопатическим артритом при первичной и вторичной неэффективности других генно-инженерных биологических препаратов. *Вопр. совр. педиатрии*. 2012; 11 (4): 82–88.
3. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И. и др. Биологическая терапия в педиатрической ревматологии. *Вопр.совр.педиатрии*. 2013; 10 (1): 5–16.
4. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Васильева С.И. и др. Безопасность применения ингибиторов факторов некроза опухоли альфа во взрослой и детской ревматологической практике. *Вопр. совр. педиатр* 2010; 9(1):2–15.
5. Жолобова Е.С., Чебышева С.Н., Геппе Н.А. и др. Клинико-рентгенологическая динамика у пациента с системной формой ювенильного ревматоидного артрита на терапии этанерцептом. *Леч. врач* 2011;4:83–5.
6. Коваленко В.Н., Борткевич О.П., Белявская Ю.В. Новая стратегия терапии ревматоидного артрита (на основании пересмотра рекомендаций Европейской антиревматической лиги по лечению синтетическими и биологическими базисными болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами). *Украинский ревматологический журнал*. №454 (4) 2013
7. Конопелько, О. Ю. Эффективность этанерцепта в лечении различных вариантов ювенильного идиопатического артрита / О. Ю. Конопелько [и др.]. — 2012, С. 115–119. — Библиогр. в конце ст.
8. Лучихина Е. Л., Каратеев Д. Е. Ранняя диагностика РА: проблемы и решения // *Рос. мед. вестн.* 2008. № 4. С. 21–25.



9. Никишина И.П. Растворимые рецепторы к фактору некроза опухоли (этанерцепт) в терапии ювенильного артрита. Рус мед. Журн. 2009; 17 (3):2-7.
10. Юрьев К.Л. (2012) Сравнительная эффективность и безопасность лекарственных средств: данные систематических обзоров DERP. Укр. мед. часопис, 6(92): 90-96
11. Balsa A., de Miguel E., Castillo C., et al. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(4):683-90. DOI: 10.1093/rheumatology/kep442. Epub 2010 Jan 4.
12. Breda L., Del Torto M., De Sanctis S., Chiarell F. (2011) Biologics in children's autoimmune disorders: Efficacy and safety. *Eur J Pediatr*. 2011; 170: 157-167.
13. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M. et al. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2010. 794 p.
14. de Benedetti F., Massa M., Robbioni P., Ravelli A., Burgio GR., Martini A. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1158-63.
15. Fries JF, Bloch DA, Sharp JT, McShane DJ, Spitz P, Bluhm GB, Forrester D, Genant H, Gofton P, Richman S, et al. Assessment of radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1986 Jan;29(1):1-9.
16. Gartner M., Mandl P., Radner H., et al. Sonographic joint assessment in rheumatoid arthritis: Associations with clinical joint assessment in remission. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):2005-14. DOI: 10.1002/art.38016.
17. Genant HK (1983) Methods of assessing radiographic change in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 75:35-47
18. Genant HK, Jiang Y, Peterfy C, Lu Y, Redei J, Countryman PJ (1998) Assessment of rheumatoid arthritis using a modified scoring method on digitized and original radiographs. *Arthritis Rheum* 41:1583-1590
19. Giannini E, Ilowite N, Lovell O, Wallace C, Rabinovich C, Reiff A, Higgins G, Gottlieb B, Chon Y, Lin S-L: The long-term safety of etanercept (Enbrel®) in children with polyarticular or systemic juvenile rheumatoid arthritis. Interim results of a 3-year, open-label registry [oral presentation]. *ACR Keystone Pediatric Rheumatology Symposium*; 1-5 March 2008; Keystone.
20. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(9):2794-804.
21. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, BIOBADASER Group: Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2006, 48:2122-2127.
22. Guillemin F, Oedegaard S, G?rard N, Billot L, Boini S, Kvien TK. Reproducibility and sensitivity to change of 5 scoring methods for hand X-ray damage in rheumatoid arthritis [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2001;59(suppl 1):214.
23. Hjardevm E., Ostergaard M., P?denphant J. et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1184-9.
24. Horneff G., Schmeling H., Biedermann T., Foeldvari I., Ganser G., Girschick H.J., et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1638-44.
25. Horneff G., DeBock F., Foeldvari T., Girschick H.J. et al. Safety and efficacy of combination of Etanercept and Methotrexate compared to treatment with Etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Preliminary data from the German JIA Registry// *Ann Rheum Dis*. Published online 15 Apr 2008; doi: 10.1136/ard.2007.087593
26. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, Schmeling H: Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Preliminary data from the German JIA registry. *Ann Rheum Dis* 2008 [Epub ahead or print].
27. Horneff G., Schmeling H., Biedermann T., et al, for the Paediatric Rheumatology Collaborative Group. The German Etanercept Registry for Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 63:1638-44.
28. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons D, Silman AJ. (2007). Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*, 56( 1), 13-20. eScholarID:1d15592 [DOI:10.1002/art.22331
29. Keul R., Heinrich PC, Muller-Newen G, Muller K, Woo P. A possible role for soluble IL-6 receptor in the pathogenesis of systemic onset juvenile chronic arthritis. *Cytokine* 1998;10:729-34.
30. Kietz D.A., Pepmueller P.H., Moore T.L. Clinical response to etanercept in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis//*J. Rheumatol*. 2001; 28: 360-362.
31. Kievit W., Adang EM., Fransen J. et al. The effectiveness and medication costs of three anti-TNFa agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data // *ARD*. 2008. — №5. — P. 75.
32. Kimura Y, Pinho P, Walco G. et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:935-42.
33. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis//*N. Engl. J. Med*. 2000, 16, 342 (11), 763-769.
34. Lovell DJ, Giannini E.H, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK: Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis, pediatric rheumatology collaborative study group. *N Engl J Med* 2000, 342:763-769.
35. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis//*N. Engl. J. Med*. 2000; 16, 342 (11): 763-769.
36. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:218-26;
37. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider П, Nocton J, Stein LO, er al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1987-94;
38. Lovell D.J., Reiff A., Jones O. Y., Schneider R. et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis//*Arthritis Rheum*. 2006; 54: 1987-1994.
39. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, Baumgartner SW, Giannini EH, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group: Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008, 58:1496-1504.
40. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T., Wallace C.A. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous Etanercept therapy in patients with Juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. 2008; 58; 5: 1496-1504.
41. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz Hl, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, Pediatric Rheumatology International Trials Organisation: Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008, 359:810-820.
42. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N. T., Wallace C. A. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous Etanercept therapy in patients with Juvenile rheumatoid arthritis//*Arthritis Rheum*. 2008; 58; 5: 1496-1504.
43. Otten M., Prince F., Twilt M. et al. delayed clinical response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J.Rheumatol*. 2010; 37: 665-667.

**ЕНБРЕЛ працює інакше:  
це сприяє довготривалим перевагам в ефективності  
при лікуванні Ваших пацієнтів**



**ЕНБРЕЛ – розчинний рецептор ФНП –  
імітує дію природніх рецепторів ФНП<sup>1,2</sup>**

**Немає потреби нарощувати дозу  
або збільшувати частоту прийому  
препарату<sup>1,2</sup>**

- Розчинний рецептор ФНП
- Зручний спосіб введення

Література: 1. Інструкція до медичного застосування Енбрел.  
Реєстраційне посвідчення UA/13011/01/01 від 03.07.2013  
2. Scallon R, Cai A, Solowski N, et al. Binding and functional  
comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists.  
J Pharmcol Exper Ther. 2002;301:418-426



За додатковою інформацією звертатися  
у Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі.  
Корпорейшн» в Україні, 03608, м. Київ,  
вул. Амосова 12. Тел.: (044) 291-60-50



Енбрел® (етанерцепт рекомбінантний хімерний білок р75Fc) 25 або 50 мг етанерцепта у розчині для ін'єкцій у попередньо-наповненому шприці/ручці у комплекті з розчинником та стерильним комплектом для ін'єкції №4 у пластиковому контейнері.  
Коротка інструкція для медичного застосування.  
**Покази до застосування.** Ревматоїдний артрит: в комбінації з метотрексатом, коли відповідь на базисну терапію недостатня, як монотерапія при непереносимості метотрексата, чи коли тривале лікування метотрексатом не потрібно, також для лікування важкого активного та прогресуючого ревматоїдного артрита у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували терапію метотрексатом, поліартрикулярний ювенільний ідеопатичний артрит у дітей та підлітків у віці від 2 років, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість метотрексата, псоріатичний артрит активний та прогресуючий у випадках недостатньої відповіді на базисну терапію, тяжкий активний анкілозуючий спондиліт у випадках недостатньої ефективності традиційної терапії, помірний або тяжкий бляшковий псоріаз з протиопіазами та непереносимістю іншої системної терапії або якщо це лікування було неефективним; лікування хронічного тяжкого бляшкового псоріазу у дітей та підлітків у віці від 6 років, у яких при використанні інших методів системної терапії або фототерапії не було досягнуто достатнього контролю над перебігом захворювання або спостерігалась непереносимість такого лікування. Спосіб застосування та дози: препарат вводять підшкірно, перед застосуванням нагріти до кімнатної температури (залишити при кімнатній температурі на 10-15 хвилин). Рекомендована доза 25 мг два рази в тиждень або 50 мг один раз в тиждень. При бляшковому псоріазі аналогічно, або альтернативно можна застосовувати 50 мг два рази в тиждень не більше 12 тижнів. При поліартрикулярному ювенільному ідеопатичному артриті у віці від 2 років доза 0,4 мг/кг маси тіла (максимальна разова доза 25 мг) два рази в тиждень. При бляшковому псоріазі у дітей від 6 років доза 0,8 мг/кг (максимальна разова доза 50 мг) один раз в тиждень не більше 24 тижнів. **Протипокази:** Певденна чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Сепсис або ризик виникнення сепсису. Активні інфекційні процеси, включаючи хронічні або локалізовані інфекції. Тобочка для інфекції, алергічні реакції, зуд, реакції у місці введення. **Особливості застосування:** з обережністю у пацієнтів з рецидивуючими або хронічними інфекціями, при гепатитах В та С. Зловживання новонароджених та гематологічних порушень є застереженнями, неможна починати лікування при активному туберкульозі, неможна застосовувати живі вакцини одночасно з лікуванням. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: сумісне застосування з анкірою, абатацептом та сульфазалазіном не рекомендується. Не слід змішувати Енбрел з іншими лікарськими засобами. **Фармакологічні властивості:** Етанерцепт – хімерний білок рецептора фактора некрозу опухолі людини та р75Fc, отриманий по технології рекомбінантної ДНК методом генної інженерії. **Категорія відпуску:** По рецепту.  
**Реєстраційне свідоцтво** № UA/13011/01/01 від 03.07.2013.  
Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику.  
Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією.  
WUKENB0215023

44. Pain C., McCann L. Challenges in the management of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Biologics: Targets & Therapy* 2009;3:127–139.
45. Prince F.H. M., Twilt M., ten Cate R., Van Rossum M.A. J. 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 2009 doi: 10.1136/ard.2007.087411.
46. Rooney M., David J., Symons J., Di Giovine F., Varsani H., Woo P. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:454–60.
47. Sakellariou G., Scire CA., Verstappen SM, et.al. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):245–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012 — 201–817. Epub2012 Oct 11.
48. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 53(1):18–23
49. Tynjala P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(4):548–50.
50. Van der Heijde DM, Wolfe F, Larsen A. (2000). Assessing radiographic status of rheumatoid arthritis: introduction of a short erosion scale. *JRheumatol* 27:2090–2099.
51. Van der Heijde DM, Lassere M, Boers M, et. al. (1999). Smallest detectable difference in radiological progression. *JRheumatol* 26:731–739.
52. Prince F H M, M Twilt, R ten Cate. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:635–641.
53. G Horneff, H Schmeling, T Biedermann. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1638–1644.
54. Kirsten Minden, Martina Niewerth, Angela Zink. Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology* 2012;51:1407\_1415

### **Ефективність використання імунобіологічного препарату Етанерцепт у дітей з ревматоїдним артритом**

***В.В. Бережної***

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

В огляді наведено сучасні підходи до лікування ревматоїдного артриту у дітей. Показано результати численних досліджень ефективності і безпечності застосування препарату Етанерцепт у терапії даного захворювання.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, діти, лікування, Етанерцепт.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):72-82

### **The effectiveness of the use of Etanercept immunobiological preparation in children with rheumatoid arthritis**

***V.V. Berezhnoi***

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

The modern approaches to the treatment of rheumatoid arthritis in children are presented in the review. The results of numerous studies on the efficacy and safety of the Etanercept preparation in the treatment of present disease are shown.

**Key words:** rheumatoid arthritis, children, treatment, Etanercept.

### **Сведения об авторах:**

**Бережної Вячеслав Владимирович** — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрії №2 Національна медичинська академія післядипломного образования ім. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Статья поступила в редакцию 18.12.2014 г.