

Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у детей с ювенильным псориатическим артритом

К.В. Алексанян, Е.С. Жолобова, С.Н. Чебышева, А.В. Мелешкина, М.Н. Николаева, Е.Ю. Попова, Л.А. Галстян

Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Evaluation of effectiveness and safety of Etanercept in children with Juvenile psoriatic arthritis

K.V. Aleksanyan, E.S. Zholobova, S.N. Chebysheva, A.V. Meleshkina, M.N. Nikolaeva, E.Yu. Popova, L.A. Galstyan

Filatov Clinical Institute of Child Health of First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Введение. Ювенильный псориатический артрит – хроническое воспалительное заболевание, составляющее 3–10% в структуре всех ювенильных артритов. Генно-инженерные биологические препараты, в частности этанерцепт, доказали свою эффективность и безопасность в лечении псориатического артрита у взрослых, однако работ по применению этанерцепта у детей с ювенильным псориатическим артритом практически нет.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у детей с ювенильным псориатическим артритом.

Характеристика детей и методы исследования. В данном открытом одноцентровом проспективном обсервационном клиническом исследовании с периодом наблюдения 2012–2019 гг. принимали участие 18 пациентов (2–13 лет; средний возраст $7,58 \pm 3,7$ года, мальчики/девочки 2:1, средняя продолжительность заболевания 3 [1,4–6,6] года с ювенильным псориатическим артритом, получавших терапию этанерцептом (0,8 мг/кг/нед) в комбинации с метотрексатом (10–15 мг/м²/нед). Оценку эффективности терапии проводили на 6, 12 и 18-й месяц в отношении суставного синдрома на основании критериев Американской ассоциации ревматологов для педиатрических пациентов (ACRpedi), кожных проявлений псориаза – индексов PASI и BSA.

Результаты. В группе больных детей к 6-му месяцу от начала исследования ACRpediNoResp/30/50/70/90/100 составили 5,56/94,4/55,56/5,56/0/0%, к 12-му месяцу – 0/94,4/88,9/61,1/11,1/5,56%, к 18-му месяцу – 0/77,8/77,8/72,2/33,3/11,1% соответственно. Фармакологическая клиничко-лабораторная ремиссия зафиксирована в 33,3% случаев. Индекс PASI к 6, 12, 18 мес терапии составил 1,6 [0,6–4,6], 0,35 [0,1–1,05] и 0,1 [0–0,5] балла соответственно; BSA – 4,9 [1–7] %, 1,5 [0,75–3,15] и 0,7 [0,5–1] % соответственно. В 21,4% случаев констатирована фармакологическая ремиссия псориаза. Клинически значимых нежелательных явлений на фоне терапии этанерцептом не зарегистрировано.

Заключение. Таким образом, этанерцепт в сочетании с метотрексатом оказался эффективным в отношении артрита и псориаза у детей с ювенильным псориатическим артритом.

Ключевые слова: дети, ювенильный псориатический артрит, псориаз, этанерцепт, метотрексат.

Для цитирования: Алексанян К.В., Жолобова Е.С., Чебышева С.Н., Мелешкина А.В., Николаева М.Н., Попова Е.Ю., Галстян Л.А. Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у детей с ювенильным псориатическим артритом. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 108–116. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-108-116

Introduction. Juvenile psoriatic arthritis is a chronic inflammatory disease accounting for 3–10% of all juvenile arthritis. Genetically engineered biological medications, particularly Etanercept, proved to be effective and safe in the adult patients with psoriatic arthritis; however, there are only a few studies on the use of Etanercept in children with juvenile psoriatic arthritis.

Objective. To evaluate the effectiveness and safety of Etanercept in children with juvenile psoriatic arthritis.

Children characteristics and research methods. This open, single-center, prospective, observational clinical study with observation period from 2012 to 2019 included 18 patients (2–13-year-old; mean age $7,58 \pm 3,7$ years; boys/girls 2:1, average illness duration 3 [1,4–6,6] years with juvenile psoriatic arthritis; the patients received etanercept (0,8 mg/kg/week) in combination with methotrexate (10–15 mg/m²/week). The effectiveness was evaluated at the 6, 12 and 18th month. To assess the improvement in articular manifestations the authors applied the criteria of the American Association of Rheumatologists for pediatric patients (ACRpedi), to estimate the skin manifestations they used the BSA and PASI scores.

Results. In the test group by month 6 of study ACRpediNoResp/30/50/70/90/100 was 5,56/94,4/55,56/5,56/0/0%, by month 12 – 0/94,4/88,9/61,1/11,1/5,56%, by month 18 – 0/77,8/77,8/72,2/33,3/11,1% accordingly. Clinical and laboratory remission was recorded in 33,3% of cases. Drug-induced remission was 33,3%. The PASI score by months 6, 12, and 18 was 1,6 [0,6–4,6], 0,35 [0,1–1,05]; 0,1 [0–0,5], BSA – 4,9 [1,0–7,0], 1,5 [0,75–3,15] and 0,7 [0,5–1,0] % respectively. 21,4% of patients demonstrated pharmacological remission of psoriasis. Drug-induced remission of psoriasis was 21,4%. There were no clinically significant adverse events during the study.

Conclusion. Thus, etanercept in combination with methotrexate has demonstrated its effectiveness against arthritis and psoriasis in children with juvenile psoriatic arthritis.

Key words: children, juvenile psoriatic arthritis, psoriasis, etanercept, methotrexate.

For citation: Aleksanyan K.V., Zholobova E.S., Chebysheva S.N., Meleshkina A.V., Nikolaeva M.N., Popova E.Yu., Galstyan L.A. Evaluation of effectiveness and safety of Etanercept in children with Juvenile psoriatic arthritis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(4): 108–116 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-108-116

Псориатический артрит – хроническое воспалительное заболевание, развивающееся примерно у 1/3 больных псориазом; у детей чаще поражаются периферические суставы, у взрослых – аксиальные [1]. Распространенность ювенильного псориатического артрита составляет 3–10% в структуре всех ювенильных артритов [2, 3].

Для диагностики ювенильного псориатического артрита используются критерии Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) 2001 г. и Ванкуверские критерии, 1989 г. Согласно критериям ILAR определенный ювенильный псориатический артрит – это артрит в сочетании с псориазом или артрит в сочетании с двумя из критериев включения при соблюдении критериев исключения. Критерии включения: 1) дактилит; 2) поражение ногтей по типу синдрома «наперстка» или онихолизис; 3) псориаз у родственников первой степени родства [4]. Однако в практике педиатра-ревматолога чаще используют Ванкуверские диагностические критерии, преимущество которых в том, что с их помощью можно поставить диагноз ювенильного псориатического артрита без явных кожных проявлений псориаза у пациента.

Согласно Ванкуверским критериям определенный ювенильный псориатический артрит – это артрит в сочетании с типичной псориатической сыпью или в отсутствие кожной псориатической сыпи, артрит в сочетании с 3 из 4 «малых» критериев: 1) дактилит; 2) изменения ногтей по типу синдрома «наперстка»; 3) псориазоподобная сыпь; 4) псориаз у родственников первой или второй степени родства. Вероятный ювенильный псориатический артрит – артрит без псориаза в сочетании с 2 «малыми» кри-

териями, описанными выше [5]. Кроме того, Ванкуверские критерии не предполагают использование критериев исключения.

Клиническая картина ювенильного псориатического артрита многообразна и неоднородна. Специфические лабораторные тесты отсутствуют. Инструментальные методы отражают лишь наличие и выраженность воспалительного процесса.

Терапия заболевания представляет сложную междисциплинарную проблему и проводится совместно с дерматологами. «Золотым стандартом» лечения ювенильного псориатического артрита является метотрексат, который относится к антиревматическим препаратам, модифицирующим болезнь. Помимо него могут использоваться сульфасалазин, лефлуномид, циклоспорин, глюкокортикоиды. Новый век в лечении всех ревматических заболеваний, в том числе ювенильного псориатического артрита, начался с внедрения в клиническую практику высокоэффективных генно-инженерных биологических препаратов с 90-х годов е столетия. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами предполагает непосредственное воздействие на клетки-мишени и цитокины. Использование этих препаратов при ювенильном псориатическом артрите дает возможность достичь полной фармакологической или даже нефармакологической клинико-лабораторной ремиссии как суставного, так и кожного синдромов [6]. Эффективность ингибиторов TNF α (Tumor necrosis factor- α – фактор некроза опухоли альфа), одного из основных провоспалительных цитокинов, доказана в большом количестве клинических исследований как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с классическими антиревматическими препаратами, модифицирующими болезнь [7].

Этанерцепт используется в ревматологической практике уже сравнительно длительное время (с 1998 г. – в США и в странах Европы для лечения ревматоидного артрита, а с 1999 г. – для лечения ювенильного идиопатического артрита) [8]. В нашей стране препарат зарегистрирован для лечения ювенильного идиопатического артрита у детей с 4-летнего возраста в 2009 г., в 2012 г. – с 2 лет. Этанерцепт представляет собой синтезированный генно-инженерным методом растворимый комплекс: рецептор TNF α + IgG1 человека. Этанерцепт – конкурентный ингибитор TNF α и β .

Несмотря на то что в последние годы появилось много новых данных по лечению псориатического артрита у взрослых, в детской практике такие работы проводятся с гораздо меньшей интенсивностью. Фундаментальным исследованием по оценке эффективности этанерцепта при ювенильном псориатическом артрите является многоцентровое открытое проспективное двухлетнее исследование IIIb фазы CLIPPER (Clinical Study In Paediatric Patients of Etanercept

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Алексанян Карина Владимировна – врач-ревматолог детского ревматологического отделения Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-5339-8169
e-mail: alex-karina@mail.ru

Жолобова Елена Спартаковна – д.м.н., проф. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-2835-2839

Чебышева Светлана Николаевна – к.м.н., доц. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-5669-4214

Мелешкина Ангелина Валерьевна – к.м.н., доц. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-4125-0335

Николаева Мария Николаевна – зав. детским ревматологическим отделением Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-6696-1950

Попова Екатерина Юрьевна – студентка 4-го курса факультета – международная школа «Медицина будущего» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-3555-4113

Галстян Лея Арутюновна – к.м.н., асс. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-5616-3998

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

for Treatment of ERA, PsA, and Extended Oligoarthritis), проведенное G. Horneff, T. Constantin и соавт. [9, 10]. В исследование были включены 127 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в возрасте 12–17 лет, из них 29 – с ювенильным псориатическим артритом. Ограничения в работе заключались в том, что эффективность и безопасность применения этанерцепта не изучались у детей младше 12 лет, а, как известно, фенотипы ювенильного псориатического артрита с ранним (до 5–6 лет) и поздним (с 12 лет) дебютом имеют ряд существенных различий [11]. Повлиять на результаты могло также использование различных противоревматических препаратов, модифицирующих болезнь, в качестве базисной терапии. В опубликованном в 2014 г. D. Windshall и соавт. [12] анализе немецкого регистра VIKER, включающего 127 пациентов с олигоартритом, артритом, ассоциированным с энтезитом, и псориатическим артритом, была также показана эффективность применения этанерцепта, что согласовывалось с результатами первого этапа исследования CLIPPER.

Безопасность препарата доказана в нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, особенно в отношении туберкулеза. Так, в крупном метаанализе S. Minozzi и соавт. [13] в группе пациентов, получавших этанерцепт, продемонстрирована значительно меньшая, чем в группах пациентов при лечении инфликсимабом и адалимумабом, заболеваемость туберкулезом [13, 14].

Таким образом, работ по оценке эффективности и безопасности терапии этанерцептом при ювенильном псориатическом артрите мало. В многоцентровом исследовании CLIPPER, в котором использовались критерии ILAR, дети младше 12 лет не были включены, в связи с чем сделать вывод об эффективности этанерцепта у детей более младшего возраста с типичным для ювенильного псориатического артрита поражением суставов в отсутствие кожных проявлений на основании данных литературы не представляется возможным.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у детей с ювенильным псориатическим артритом.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 18 пациентов (2–13 лет) с ювенильным псориатическим артритом, получавших терапию генно-инженерным биологическим препаратом этанерцептом из расчета 0,8 мг/кг/нед (максимальная доза 50 мг/нед) в комбинации с метотрексатом. Период наблюдения: 2012–2019 гг. в одном центре (Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Сеченовский университет). От всех пациентов и/или их родителей получено письменное информированное согласие.

Диагноз ювенильного псориатического артрита устанавливали согласно Ванкуверским критериям.

Оценку эффективности терапии проводили через 6, 12 и 18 мес с момента назначения терапии этанерцептом. Для оценки эффективности терапии использовали «педиатрические» критерии Американской коллегии ревматологов (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 С-реактивного белка (СРБ); 4) общая оценка активности болезни, по мнению врача (визуальная аналоговая шкала – ВАШ); 5) оценка общего состояния здоровья ребенка (активности болезни), по мнению пациента и/или его родителя (ВАШ пациента и/или родителя); 6) оценка функциональной способности с помощью Опросника по оценке общего состояния здоровья для педиатрических пациентов (Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ). Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% (ACR pedi 50) улучшения [15]. Для оценки площади и тяжести течения кожных проявлений псориаза использовали индекс PASI (Psoriasis Area Severity Index). Минимальное значение PASI составляет 0, максимальное – 72 балла. При PASI >20 баллов течение заболевания расценивали как тяжелое, при PASI 10–19 баллов – как среднетяжелое, при PASI 10 баллов – как легкое. Для оценки площади кожного покрова, пораженного псориатическими высыпаниями, использовали индекс площади поверхности тела – BSA (Body surface area).

Критерии включения: псориатический артрит согласно Ванкуверским критериям, плохая переносимость или неэффективность терапии одним или более противоревматическим препаратом, модифицирующим болезнь, в течение минимум 3 мес.

Критерии исключения: 1) туберкулез; 2) острый увеит; 3) нежелательные явления, препятствующие продолжению терапии; 4) социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований; 5) невозможность получать предписанное лечение (в том числе отказ родителей от назначенной терапии).

Всем детям проводили компьютерную томографию органов грудной клетки, осуществляли постановку пробы Манту и/или диаскин-теста с последующей консультацией фтизиатра. Случаев туберкулеза не зафиксировано. Все дети были осмотрены офтальмологом. Данных, подтверждающих увеит, не получено ни у одного ребенка.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Origin-Pro2018. Анализ данных выполняли в зависимости от назначенного лечения (intention-to-treat, ИТТ-анализ). Проверку выборки на нормальность распределения признаков осуществляли с использованием теста Шапиро–Уилка. В зависимости от характера распределения данных в выборке описательными величинами при нормальном распре-

делении служили среднее арифметическое (M) и среднеквадратичное отклонение (δ), при ненормальном – медиана (Me) и квартили [Q1; Q3]. Оценку количественных показателей для зависимой группы проводили с помощью парного t -критерия или критерия Вилкоксона. Качественные переменные представляли в виде числа наблюдений и доли от общего числа пациентов (в процентах). Критерием выбора для обработки качественных, зависимых переменных служил критерий МакНемара.

Результаты

В группу детей с ювенильным псориатическим артритом, получающих этанерцепт, вошли 18 детей, из них 12 (67%)^{*} девочек и 6 (33%) мальчиков. Средний возраст детей составил $7,58 \pm 3,7$ года, средняя продолжительность заболевания до назначения терапии этанерцептом – 3 [1,4; 6,6] года (табл. 1). К моменту назначения терапии этанерцептом среднее количество активных суставов^{**} составило 8 [5; 16,5], суставов с ограничением функции – 9 [5,75; 18,25].

Из 18 детей у 15 имелись проявления псориаза, из них у 13 отмечались кожные проявления псориаза, у 2 (13,3%) – изолированное поражение ногтей в виде симптома «наперстка» и у 3 (28%) детей не было кожных проявлений, однако сочетание типичного артрита с наследственным анамнезом (псориаз у родственников первой степени родства) по Ванкуверским критериям позволило включить их в группу ювенильного псориатического артрита. Бляшечный псориаз зафиксирован у 8 (61,5%) детей, каплевидный – у 4 (30,7%), ладонно-подошвенный – у 1 (7,7%).

Случаев тяжелого течения псориаза среди наблюдаемых нами пациентов не было. К моменту назначения терапии этанерцептом у 10 (77%) детей было легкое течение псориаза, у 3 (23%) – среднетяжелое. Индекс PASI к моменту назначения этанерцепта составил 5,7 [3; 8,2] балла, BSA – 7,0 [4; 13] %.

Общая оценка врачом активности болезни по ВАШ составляла 70 ± 15 мм, оценка пациентом и/или его родителями – 71,5 [65; 90] мм. Функциональная недостаточность пациентов по критериям CHAQ до назначения этанерцепта в среднем составила 1,34 [1,1; 1,68], что по классификации H. Dempster и соавт. (2011 г.) [16] соответствует средним функциональным нарушениям (см. табл. 1).

В дебюте заболевания у 2 (11%) детей однократно отмечался положительный антинуклеарный фактор в низком титре. У всех детей исходно и на момент назначения терапии этанерцептом был отрицательный ревматоидный фактор. До назначения терапии этанерцептом СОЭ в среднем соста-

вила 28 [20,75; 40] мм/ч, СРБ – 0,8 [0,06; 2,44] мг/дл при норме до 0,8 мг/дл (см. табл. 1). У 2 (11%) детей СОЭ и СРБ были в пределах нормы, у остальных – СОЭ ≥ 13 мм/ч.

Все 18 детей с ювенильным псориатическим артритом до назначения этанерцепта получали массивную базисную иммуносупрессивную терапию двумя препаратами и более (табл. 2). В момент назначения этанерцепта все дети были переведены также на терапию метотрексатом. Из 18 детей у 4 (22%) в анамнезе имелся опыт применения генно-инженерных биологических препаратов; 2 (11%) ребенка получали инфликсимаб и 2 (11%) – адалимумаб. Препараты были отменены в связи с неэффективностью или развитием побочных явлений.

Спустя 6 мес в изучаемой группе детей ($n=18$) было отмечено значительное снижение числа активных суставов с 8 [5; 16,5] до 5,5 [2,75; 8,5] ($p<0,01$) и суставов с ограничением функции с 9 [5,75; 18,25] до 6 [4; 17] ($p<0,01$). К 12-му месяцу от начала терапии оценка состояния проведена у 17 детей. Один ребенок переведен на другой генно-инженерный биологиче-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ювенильным псориатическим артритом к моменту назначения терапии этанерцептом

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with juvenile psoriatic arthritis at the time of administration of etanercept therapy

Показатель	Больные дети $M \pm \delta$ (Me)/ Me [Q1; Q3]
Число больных	18
Соотношение девочки/мальчики	12:6 (2:1)
Средний возраст, годы	$7,58 \pm 3,7$
Длительность заболевания, годы	3,0 [1,4; 6,6]
АНФ-позитивность, %	11
РФ-позитивность, %	0
Число активных суставов	8,0 [5; 16,5]
Число суставов с ограничением функции	9 [5,75; 18,25]
Оценка по ВАШ врача, мм	70 ± 15
Оценка по ВАШ пациента и/или родителя, мм	71,5 [65; 90]
CHAQ	1,34 [1,1; 1,68]
BSA, % PASI баллы	7,0 [4; 13] 5,7 [3; 8,2]
СОЭ, мм/ч	28 [20,75; 40]
СРБ, мг/дл	0,8 [0,06; 2,44]

Примечание. АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire; BSA – Body surface area; PASI – Psoriasis Area Severity Index; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок.

^{*} Здесь и далее процент вычислен условно, так как число детей менее 100.

^{**} В международной ревматологической практике активным считается сустав в случае наличия боли, отека, покраснения.

ский препарат в связи с недостаточной эффективностью. Отмечалось дальнейшее уменьшение числа активных суставов до 1 [0,5; 3]. Число суставов с ограничением функции сократилось до 2 [1; 9]. К 18-му месяцу от начала исследования оценка эффективности терапии этанерцептом проведена у 14 больных, 3 ребенка в связи с достижением возраста 18 лет были переданы под наблюдение ревматологов взрослой сети. Среди оставшихся 14 пациентов к 18-му месяцу лечения этанерцептом число активных суставов уменьшилось до 0 [0; 0,25]. Число суставов с ограничением функции осталось без динамики – 2 [0,75; 7,75] (рис. 1).

На фоне терапии этанерцептом отмечено уменьшение выраженности кожного синдрома. Так, средний индекс PASI к 6-му месяцу терапии снизился с 5,7 [3–8,2] до 1,6 [0,6–4,6] балла ($p < 0,01$), среднее BSA составило 4,9 [1–7] % ($p < 0,01$). У 1 (7,7%) ребенка сохранялось среднетяжелое течение псориаза, у остальных 12 (92,3%) – легкое течение. К 12-му месяцу терапии этанерцептом оценку кожных проявлений провели у 12 из 13 детей, один ребенок был переведен на другой генно-инженерный биологический препарат. Средний PASI составил 0,35 [0,1; 1,05] балла ($p < 0,01$), средняя BSA – 1,5 [0,75; 3,15] % ($p < 0,01$). У 2 (16,6%) детей удалось достигнуть ремиссии псориаза, у остальных 10 (83,4%) отмечалось легкое течение. К 18-му месяцу терапии этанерцептом оценка динамики кожного синдрома проведена у 9 детей, 3 ребенка были переданы под наблюдение ревматологов и дерматологов взрослой сети. Так, в среднем PASI составил 0,1 [0; 0,5] балла ($p < 0,01$), BSA – 0,7 [0,5; 1] % ($p < 0,01$; рис. 2). У 3 (21,4%) детей констатирована фармакологическая ремиссия псориаза.

Для оценки гуморальной активности заболевания у детей, получавших терапию этанерцептом, оценивались СОЭ и СРБ в динамике. К 6-му месяцу тера-

пии снижение СОЭ было отмечено у 16 (89%) пациентов. У 1 (5,5%) ребенка сохранялась III степень активности заболевания, у 3 (16,5%) детей отмечена II степень активности заболевания, у 10 (55%) – I степень и у 4 (22%) зафиксирована нормальная СОЭ. Средняя СОЭ в динамике спустя 6 мес составила 15 [6; 18] мм/ч (минимальная – 3 мм/ч, максимальная – 39 мм/ч). У всех детей была отмечена нормализация уровня СРБ. К 12-му месяцу от начала терапии СОЭ

Таблица 2. Характеристика предшествующей терапии в анамнезе и к моменту назначения этанерцепта у пациентов с ювенильным псориатическим артритом

Table 2. History of prior therapy and at the time of initiation of etanercept in patients with juvenile psoriatic arthritis

Препарат	Число детей	
	терапия в анамнезе	терапия к моменту назначения этанерцепта
Метотрексат	12 (66%)	12 (66%)
ССЗ	5 (27,5%)	3 (16,5%)
Лефлуномид	3 (16,5%)	1 (5,5%)
ГК внутрь	2 (11%)	–
Метотрексат + ССЗ	2 (11%)	–
Метотрексат + лефлуномид	1 (5,5%)	1 (5,5%)
Метотрексат + ГК внутрь	4 (22%)	1 (5,5%)
Сульфасалазин + ГК внутрь	1 (5,5%)	–
Циклоспорин А + ССЗ	1 (5,5%)	–
Циклоспорин А + ССЗ + ГК	1 (5,5%)	–
Пульс-терапия ГК	7 (38,5)	–
Внутриуставные инъекции ГК	9 (49,5%)	–

Примечание. ССЗ – сульфасалазин; ГК – глюкокортикоиды.

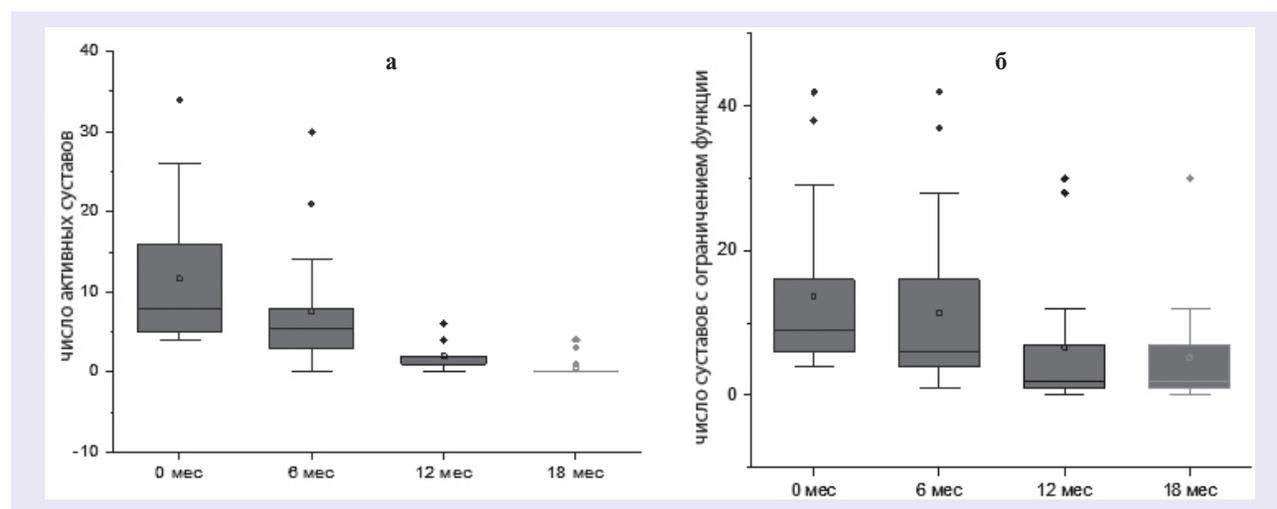


Рис. 1. Динамика суставного синдрома при ювенильном псориатическом артрите на фоне терапии этанерцептом а – число активных суставов; б – число суставов с ограничением функции.

Fig. 1. Effect of etanercept treatment on joint outcomes in patients with juvenile psoriatic arthritis over time.

a – number of active joints; б – number of joints with limitation of motion.

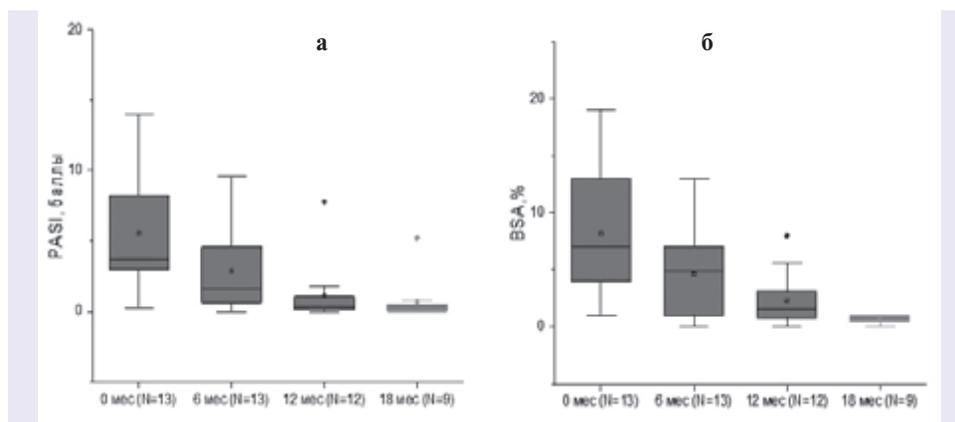


Рис. 2. Динамика кожного синдрома у детей с ювенильным псориатическим артритом на фоне терапии этанерцептом: оценка индексов PASI (Psoriasis Area Severity Index; а) и BSA (Body surface area; б).

Fig. 2. Clinical improvement in skin manifestations during etanercept treatment in patients with juvenile psoriatic arthritis overtime: index PASI (Psoriasis Area Severity Index; а) и BSA (Body surface area; б) evaluation.

снизилась у всех детей: у 2 (11,8%) из них сохранялась II степень активности заболевания, у 5 (29,5%) – I степень, у 10 (59%) зафиксирована 0 степень активности заболевания. Средняя СОЭ в динамике спустя 12 мес составила 9 [4,5–14,5] мм/ч, СРБ не выявлялся. К 18-му месяцу терапии у всех детей отмечена нормализация СОЭ, которая в среднем составила 4,5 [3–7,25] мм/ч, СРБ также не выявлялся (рис. 3).

Для общей оценки активности болезни использовали визуальную аналоговую шкалу по мнению врача (ВАШ врача) и оценку общего состояния здоровья ребенка (активности болезни) по мнению пациента или его родителя (ВАШ пациента и/или родителя). К 6-му месяцу терапии этанерцептом общая оценка врачом активности болезни по ВАШ снизилась с 70 ± 15 до 41 ± 25 мм ($p < 0,01$), оценка пациентом и/или его родителями с 71,5 [65; 90] до 39,5 [24; 60] мм ($p < 0,01$). К 12-му месяцу терапии этанерцептом оценка ВАШ врача снизилась до 24 ± 18 мм, по ВАШ пациента и/или родителей – до 23 [15; 31] мм. К 18-му месяцу оценка по ВАШ врача составила 14 ± 10 мм, ВАШ пациента и/или родителя – 11 [7; 20] мм (рис. 4, а, б).

Оценка функциональной способности, проведенная с помощью опросника SNAQ, через 6 мес от начала терапии этанерцептом составила 0,87 [0,42; 1,22] баллов ($p < 0,01$), что соответствует умеренным функциональным нарушениям по классификации Н. Dempster и соавт. [16] Функциональная недостаточность пациентов через 12 мес от начала терапии ($n=17$) составила 0,4 [0,26; 0,67] балла, что соответствует минимальным функциональным нарушениям. К 18-му месяцу уровень функциональной недостаточности снизился до 0,26 [0,13; 0,34] балла, что также соответствует минимальным функциональным нарушениям (рис. 4, в).

Общая эффективность терапии этанерцептом определялась по критериям ACRpedi. При достижении ACRpedi30 эффект оценивался как удовлетворительный, при ACRpedi50 – как хороший, при ACRpedi70 – как отличный, при ACRpedi90/100 – медикаментоз-

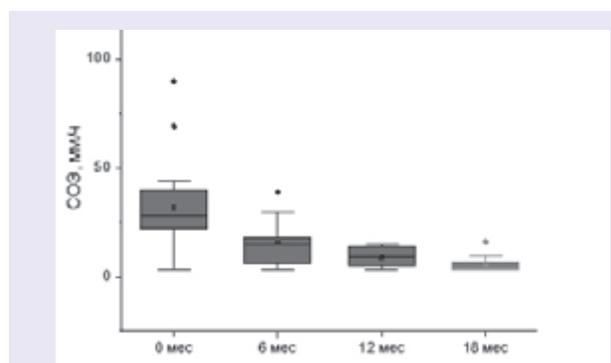


Рис. 3. Динамика СОЭ.

Fig. 3. The course of sedimentation rate of erythrocytes.

ная клинико-лабораторная ремиссия и/или статус неактивной болезни. К 6-му месяцу терапии этанерцептом общая оценка эффективности лечения выполнена у всех детей ($n=18$): ACRpedi30 был достигнут у 17 (94,4%), ACRpedi50 – у 10 (55,56%), ACRpedi70 – у 1 (5,56%); у 1 (5,56%) ребенка не отмечено улучшения состояния на фоне терапии этанерцептом (no responder). Учитывая недостаточную эффективность терапии, сохраняющуюся активность кожного, суставного синдромов, высокую лабораторную активность, данного ребенка мы перевели на другой генно-инженерный биологический препарат – адалимумаб.

К 12-му месяцу терапии этанерцептом согласно комплексной оценке эффективности терапии все оставшиеся дети ($n=17$) ответили на лечение: ACRpedi30 достигнут у всех детей, ACRpedi50/70/90/100 составили 88,9, 61,1, 11,1 и 5,56% соответственно. Статус неактивного заболевания достигнут в 11,1% случаев. К 18-му месяцу от начала терапии ACRpedi оценен у 14 детей: ACRpedi30/50 достигли все эти дети, ACRpedi 70/90/100 составили 72,2, 33,3 и 11,1% соответственно (рис. 5, табл. 3). У 6 (33,3%) пациентов от исходного числа детей к 18-му месяцу терапии была достигнута фармакологическая клинико-лабораторная ремиссия заболевания.

У одного ребенка с ACRpedi100 к 18-му месяцу терапии этанерцептом удалось отменить метотрексат, сохранив монотерапию этанерцептом, на фоне которой обострений заболевания не отмечено. Дальнейшее наблюдение в динамике продолжено.

Клинически значимых нежелательных явлений в виде бактериальных или вирусных инфекционных заболеваний, случаев туберкулеза или онкологических заболеваний, повышения активности трансаминаз или других значимых отклонений в биохимических показателях крови не зафиксировано. Нежелательные явления, наблюдаемые нами, вклю-

чали гиперемию в месте инъекции у одного пациента, головокружение у одного и аллергический конъюнктивит также у одного ребенка. Нежелательные явления не угрожали жизни и не требовали прекращения лечения.

Обсуждение

При сравнении результатов нашего исследования с данными исследования CLIPPER следует отметить различия в дизайнах и критериях включения/исключения. Так, в исследовании CLIPPER отбор пациентов осуществлялся в нескольких цен-

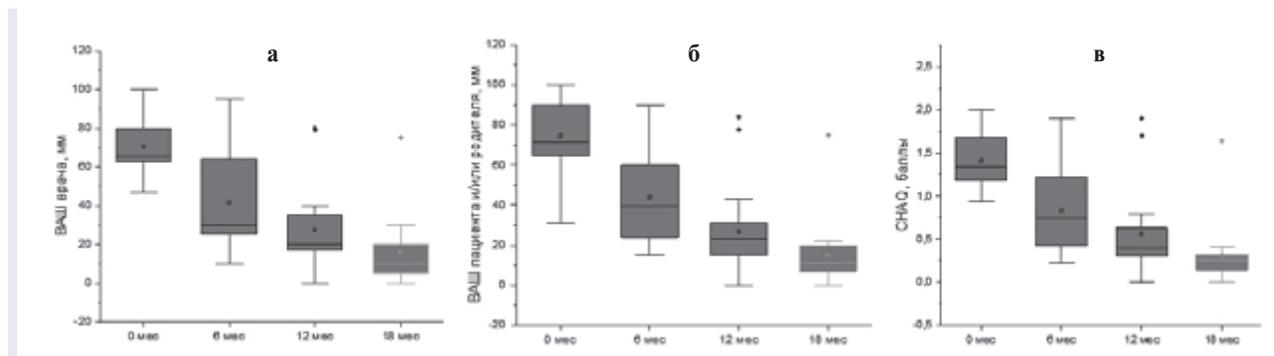


Рис. 4. Динамика показателей активности заболевания по результатам оценки. а – оценка по ВАШ (визуальная аналоговая шкала) врача, 0–100 мм; б – оценка по ВАШ пациента и/или родителя, 0–100 мм; в – опросник по оценке общего состояния здоровья для педиатрических пациентов CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire).

Fig. 4. Indicators of disease activity and functional ability over time. а – Physician’s Global Assessment of disease activity (VAS, 0–100 mm); б – The Patient/Parent Global Assessment of disease activity (VAS, 0–100 mm); в – CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire).

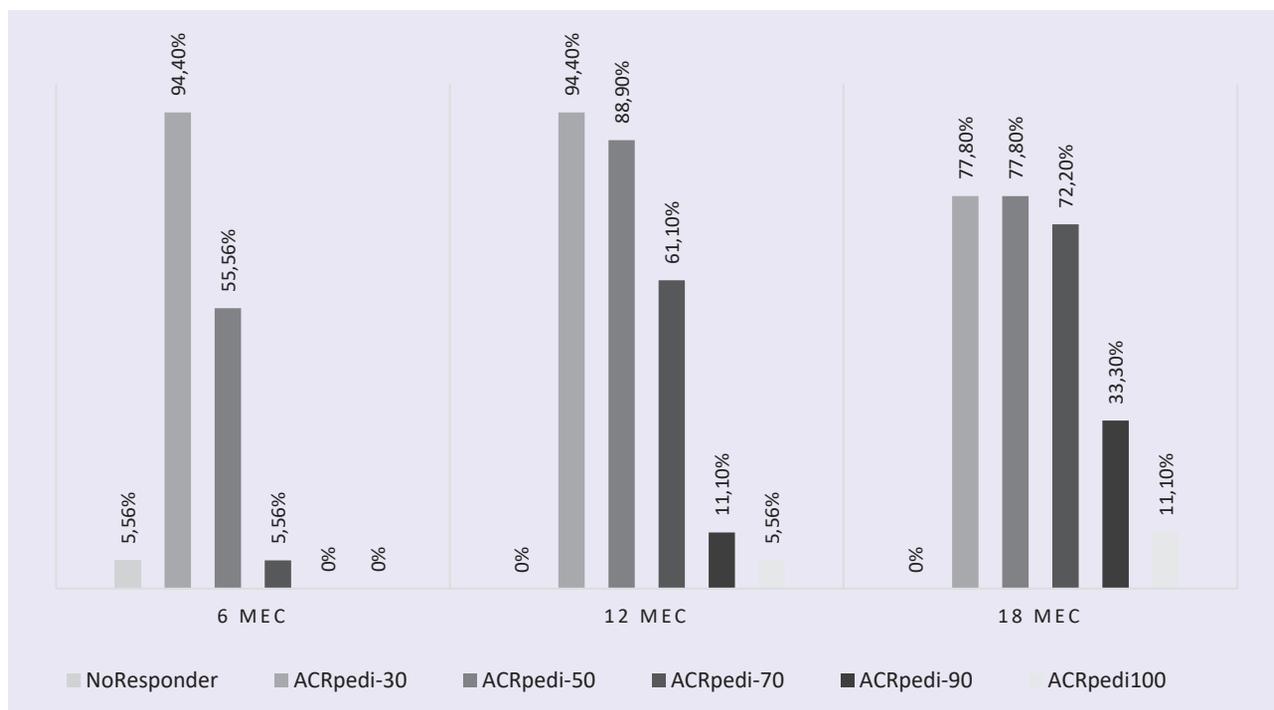


Рис. 5. Эффективность этанерцепта у детей с ювенильным псориатическим артритом по критериям ACRpedi. NoResponder – без ответа на терапию.

Fig. 5. The ACRpedi response during etanercept treatment in children with juvenile psoriatic arthritis.

Таблица 3. Динамика показателей активности заболевания на фоне терапии этанерцептом у детей с ювенильным псориатическим артритом

Table 3. Dynamics of disease activity indicators during etanercept therapy in children with juvenile psoriatic arthritis

Показатель	0 мес M±δ (Me)/Me [Q1; Q3]	6 мес M±δ (Me)/Me [Q1; Q3]	12 мес M±δ (Me)/Me [Q1; Q3]	18 мес M±δ (Me)/Me [Q1; Q3]
Число активных суставов	8 [5; 16,5]	5,5 [2,75; 8,5]*	1 [0,5; 3]*	0 [0; 0,25]*
Число суставов с ограничением функции	9 [5,75; 18,25]	6 [4; 17]*	2 [1; 9]*	2 [0,75; 7,75]*
Площадь поражения кожи, %	15 [5; 33]	6 [1; 24]*	2 [0,25; 7,5]*	1 [0; 2,25]*
Оценка по ВАШ врача, мм	70±15 [65]	41±25 [30]*	24±18 [20]*	14±10 [15]*
Оценка по ВАШ пациента и/или родителя, мм	71,5 [65; 90]	39,5 [24; 60]*	23 [15; 31]*	11 [7; 20]*
СНАQ, баллы	1,34[1,18; 1,68]	0,7[0,42; 1,22]*	0,4 [0,26; 0,67]*	0,26 [0,13; 0,34]*
СОЭ, мм/ч	28 [40; 87]	15 [6; 18]*	9 [4,5; 14,5]*	4,5 [3; 7,25]*
СРБ, мг/дл	0,8 [0,06; 2,44]	0 [0; 0,19]*	0 [0; 0,1]*	0 [0; 0,06]*

Примечание. * – $p < 0,01$ по сравнению с состоянием до лечения.

трах с использованием критериев ILAR. В нашей работе все дети наблюдались в одном центре и отбирались согласно Ванкуверским критериям. В исследование CLIPPER были включены только пациенты старше 12 лет, в то время как в нашем участвовали дети от 2 до 13 лет.

В отношении артрита статуса неактивного заболевания на фоне терапии этанерцептом нам удалось достичь к 12-му месяцу лечения в 16,7% случаев. По данным исследования CLIPPER, уже к 12-й неделе (3-му месяцу) терапии у 6,9% детей констатирован статус неактивного заболевания. Однако в динамике у нас к 18-му месяцу терапии статус неактивного заболевания был зарегистрирован у 33,3% пациентов, что значительно выше показателя в исследовании CLIPPER, который составил 2,41% на 96-й неделе (24 мес) терапии.

Отмечена также положительная динамика кожного синдрома. Так, исходно средняя площадь псориатического поражения кожи по индексу BSA в нашей выборке была несколько меньше, чем у пациентов в исследовании CLIPPER – 7 и 9,8% соответственно. По нашим данным отмечен более быстрый эффект терапии этанерцептом по отношению к кожным проявлениям псориаза в виде уменьшения площади поражения кожи уже к 12-му месяцу лечения до 1,5% с последующим снижением к 18-му месяцу до 0,7%. По данным CLIPPER, к 12-му

месяцу терапии BSA был 3,1%, и лишь к 24-му месяцу (96 нед) BSA уменьшился до 1,1%.

Таким образом, два исследования, разные по дизайну, показали сходные результаты терапии этанерцептом у детей с ювенильным псориатическим артритом.

Заключение

На фоне терапии этанерцептом уже к 6-му месяцу у большинства пациентов с ювенильным псориатическим артритом был достигнут хороший результат в лечении. Так, ACRpedi30 получен у 94,4% пациентов. На этом этапе терапии лишь одного ребенка в связи с отсутствием эффекта перевели на другой генно-инженерный биологический препарат.

К 12-му и 18-му месяцам терапии все оставшиеся дети ответили на лечение. К 12-му месяцу удалось достичь статуса неактивного заболевания у 11,1% детей, к 18-му месяцу – у 33,3%. Одному ребенку удалось отменить метотрексат, сохранив монотерапию этанерцептом, на фоне которой обострений заболевания не было. Хороший ответ на терапию этанерцептом получен и в отношении псориатических проявлений. Так, удалось достигнуть ремиссии к 12-му месяцу терапии уже у 14,2% детей псориаза, а к 18-му месяцу – у 21,4%. Таким образом, этанерцепт оказался эффективным в отношении как артрита, так и кожных проявлений псориаза.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Veale D.J., Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. The Lancet 2018; 391(10136): 2273–2284. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
2. Prakken B.J., Martini A., Malattia C. Juvenile idiopathic arthritis: pathogenesis and clinical aspects. EULAR Textbook on Paediatric Rheumatology. Amsterdam, 2018; 24.
3. Севостьянов В.К., Жолобова Е.С., Мелик-Гусейнов Д.В. Структура ювенильного идиопатического артрита по данным регистра детей с ревматическими заболеваниями в Москве. РМЖ 2017; 1: 6–10. [Sevostianov V.K., Zholobova E.S., Melik-Guseynov D.V. Structure of juvenile idiopathic arthritis according to the register of children

- with rheumatic diseases in Moscow. *RMZh* 2017; 1: 6–10. (in Russ.)]
4. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J., Glass D.N., Goldenberg J. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31(2): 390–392.
 5. Southwood T.R., Petty R.E., Malleson P.N., Delgado E.A., Hunt D.W.C., Wood B. et al. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 1989; 32(8): 1007–1013. DOI: 10.1002/anr.1780320810
 6. Tillett W., Jadon D., Shaddick G., Cavill C., Korendowych E., Vries C.S. et al. Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(8): 1358–1361. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202608
 7. Murdaca G., Negrini S., Magnani O., Penza E., Pellecchio M., Gulli R. et al. Update upon efficacy and safety of etanercept for the treatment of spondyloarthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Modern Rheumatol* 2018; 28(3): 417–431. DOI: 10.1080/14397595.2017.1366006
 8. Beutler B.A. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol Suppl* 1999; 57: 16–21.
 9. Constantin T., Foeldvari I., Vojinovic J., Horneff G., Burgos-Vargas R., Nikishina I. et al. Two-year Efficacy and Safety of Etanercept in Pediatric Patients with Extended Oligoarthritis, Enthesitis-related Arthritis, or Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2016; 43(4): 816–824. DOI: 10.3899/jrheum.150430
 10. Horneff G., Burgos-Vargas R., Constantin T., Foeldvari I., Vojinovic J., Chasnyk V.G. et al. 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. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(6): 1114–1122. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203046
 11. Zisman D., Matthew S.L., Aviel Y.B., Mellins E.D. Juvenile Psoriatic Arthritis: A Report from the GRAPPA 2017 Annual Meeting. *J Rheumatol* 2018; 94: 11–16. DOI: 10.3899/jrheum.180131
 12. Windschall D., Muller T., Becker I., Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis. *Clin Rheumatol* 2015; 34(1): 61–69. DOI: 10.1007/s10067-014-2744-6
 13. Minozzi S., Bonovas S., Lytras T., Pecoraro V., Gonzales-Lorenzo M., Bastiampillai A.J. et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Safety* 2016; 15(1): 11–34. DOI: 10.1080/14740338.2016.1240783
 14. Cantini F., Niccoli L., Goletti D. Adalimumab, Etanercept, Infliximab, and the Risk of Tuberculosis: Data from Clinical Trials, National Registries, and Postmarketing Surveillance. *J Rheumatol* 2014; 91(Suppl): 47–55. DOI: 10.3899/jrheum.140102
 15. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., Iert L., Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(7): 929–936. DOI: 10.1002/acr.20497
 16. Dempster H., Porepa M., Young N., Feldman B.M. The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. *Arthritis Rheumatism* 2011; 44(8): 1768–1774.

Поступила: 12.05.20

Received on: 2020.05.12

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.