

БЛОКАТОРЫ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ α ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ У ДЕТЕЙ

С. Чебышева, кандидат медицинских наук,
Е. Жолобова, доктор медицинских наук, профессор,
И. Шахбазян, доктор медицинских наук, профессор,
А. Мелешкина, кандидат медицинских наук, **О. Розвадовская**,
Н. Геппе, доктор медицинских наук, профессор,
ММА им. И.М. Сеченова
E-mail: bur@comtv.ru

В детской практике известны лишь единичные случаи использования блокаторов фактора некроза опухолей α при псориатическом артрите (ПсА). Приводится опыт успешного лечения инфликсимабом 13-летней девочки с ПсА.

Ключевые слова: ювенильный артрит, псориатический артрит, инфликсимаб.

Псориаз — распространенное хроническое генетически детерминированное заболевание кожи, встречающееся с частотой 1–3%. Первый симптом псориаза — эритематозные папулы, покрытые серебристыми чешуйками, которые сливаются в бляшки различной формы. Чаще всего бывают поражены кожа локтей, коленей, паховой области, волосистой части головы и ногтевые пластины. Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, которое развивается примерно у 1/3 больных псориазом [4]. Артрит чаще встречается у больных тяжелым псориазом. Примерно у 75% больных поражение кожи предшествует развитию артрита, у 10–15% они возникают одновременно, в 10–15% случаев артрит развивается раньше псориаза.

У 90% больных ПсА наблюдаются полиартрит и олигоартрит, первый встречается несколько реже. Преобладание спондилита отмечается у 5% больных, а в остальных 5% случаев выявляют другие варианты, в том числе преобладающее поражение дистальных межфаланговых суставов или мутилирующий (обезображивающий) артрит. Рентгенологические изменения при ПсА также могут быть различными; они включают в себя признаки образования новой костной ткани (периостальная реакция, анкилоз или деструктивные изменения), типичные эрозии или деформации. Характерными симптомами ПсА являются также энтезит (воспаление сухожилий в области их прикрепления к костям) и дактилит (поражение концевых фаланг пальцев, связанное с воспалением синовиальной оболочки и окружающих тканей).

ПсА одно время считали относительно доброкачественным заболеванием, однако сегодня установлено, что течение его малопредсказуемо и варьирует от легких неструктивных форм до тяжелой эрозивной артропатии, которая приводит к полной инвалидизации. Эрозивный и деформирующий артрит развивается примерно у 40–60% больных ПсА [5]. По влиянию на качество жизни и функциональное состояние пациентов ПсА мало отличается от ревматоидного артрита.

Механизмы поражения суставов при ПсА, вероятно, сходны с таковыми при других ревматических заболеваниях, прежде всего — ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите. Ведущую роль в патогенезе синовита и деструктивных изменений суставов играет фактор некроза опухолей (ФНО), который активирует клетки эндотелия, стимулирует пролиферацию фибробластов, способствует экспрессии матриксных металлопротеиназ, стимулирует синтез коллагеназы и простагландина E2, активирует остеокласты, регулирует продукцию ряда хемокинов (MCP1, RANTES) [1]. ФНО α путем активации ядерного фактора κ B индуцирует синтез цитокинов, включая интерлейкин- (ИЛ)8, ИЛ6 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон α . Кроме того, он способствует накоплению воспалительных клеток в тканях вследствие экспрессии молекул внутриклеточной адгезии 1 (ICAM-1). Более того, ФНО α принимает непосредственное участие в развитии псориаза кожи, усиливая воспалительные изменения [4].

Роль ФНО α убедительно подтвердили клинические исследования, которые продемонстрировали эффективность антагонистов этого цитокина в лечении не только ПсА, но и кожного псориаза.

Эффективность инфликсимаба при ПсА убедительно доказана в 2 рандомизированных контролируемых исследованиях (IMPACT и IMPACT 11) в целом более чем у 300 больных. Длительность наблюдения достигала 50 нед. В обоих исследованиях инфликсимаб сравнивали с плацебо, учитывая недостаток сведений об эффективности стандартных базисных противовоспалительных средств [3].

В детской практике известны лишь единичные случаи использования блокаторов ФНО α при ПсА. В 2003 г. опубликованы сведения о пролеченных в Португалии Ремекейдом 4 пациентах с тяжелым течением ПсА. Длительность наблюдения составляла 30 нед, при этом отмечались эффективность и хорошая переносимость инфликсимаба [6]. В 2004 г. появилось сообщение о применении биологических агентов у 2 детей с ПсА [9]. В 2007 г. описан опыт успешного применения инфликсимаба у 11-летнего мальчика с тяжелым ПсА. Длительность наблюдения составляла 14 мес (10 инфузий) [7].

В 2008 г. опубликованы данные об эффективности повторного курса лечения 3 детей с ПсА биологическими агентами, которые не дали положительного результата при проведении 1 курса лечения [8]. Имеется также успешный опыт применения инфликсимаба у детей с ПсА в нашей клинике и Институте ревматологии [2].

Приводим опыт использования инфликсимаба в лечении девочки 13 лет с псориатическим артритом.

Агата Ш., 13 лет. Клинический диагноз: псориатический артрит, симметричный, ревматоидно-подобный, серонегативный вариант. Активность III степени, рентгенологическая стадия I, НФ-2Б. Системный остеопороз.

Впервые поступила в клинику 14.02.06 с жалобами на выраженные артралгии в коленных, голеностопных, мелких суставах стоп, на изменения на коже волосистой части головы, голеней, предплечий, стоп.

Из анамнеза жизни: беременность у матери протекала с токсикозом в I триместре, отеками в III триместре; роды осложнились преэклампсией (наложение акушерских щипцов). В феврале 2005 г. — перелом правой латеральной лодыжки. У младшего брата больной, 7 лет, — тубинфицированность в анамнезе, на данный момент с учета снят.

Анамнез заболевания: 2 года назад появились изменения на волосистой части головы в виде корочек, расцененные как себорея волосистой части головы. В ноябре 2005 г. возникли кожные изменения в виде бляшек (гиперемия, шелушение) в области наружной стороны предплечий, на голених, над коленными суставами, в области стоп и единичные элементы на спине и животе. В начале декабря стала жаловаться на артралгии в суставах стопы и правом коленном суставе, появились отечность правого коленного сустава, утренняя скованность. Девочка госпитализирована в отделение дерматологии РДКБ с диагнозом псориаза. При обследовании: НВ – 112 г/л, л. – $11 \cdot 10^9$ /л, тр. – $467 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 48 мм/ч. На рентгенограмме коленных суставов – остеопороз. Проводилась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами вольтарен, индометацин, мази: адвантан, 2% салициловая, элоком, дегтярная. Выписана с рекомендациями продолжить местную дерматологическую терапию, подключить ванны с гумезолью (№ 10); рекомендовано санаторно-курортное лечение с использованием бальнеологических процедур (сульфидные, радоновые источники). Однако состояние девочки продолжало оставаться нестабильным; сохранялся и нарастал суставной синдром, девочка с трудом передвигалась из-за выраженных артралгий в суставах ног, сохранялся субфебрилитет, в связи с чем пациентка была госпитализирована в нашу клинику.

При поступлении – состояние средней тяжести. Выражены признаки хронической интоксикации. На коже туловища, конечностей, стоп, кистей, а также на волосистой части головы – множественные псориазические бляшки. Лимфаденопатия. Полиартрит с поражением коленных, голеностопных, плечевых, локтевых, тазобедренных суставов, шейного отдела позвоночника. Упорные синовиты коленных суставов, ахиллобурситы с 2 сторон. Походка нарушена. Девочка не может присесть, на пятки не садится. Неоднократно проводились внутрисуставные пункции в коленные, голеностопные суставы с введением глюкокортикостероидов. Однако эффект носил кратковременный характер. При обследовании выявлена высокая лабораторная активность (СОЭ – 66 мм/ч, IgG – 2420). При обследовании на артритогенные инфекции выявлены антитела к шигеллам Флекснера в диагностическом титре, пролечена амоксициллином. Проведено иммуногенетическое обследование: HLA – фенотипы A1, A11, B18, B27, DR B1,04,16 (02).

Учитывая высокую лабораторную, иммунологическую и клиническую активность заболевания, с разрешения этического комитета клиники и согласия родителей решено было использовать инфликсимаб, а в качестве базисного препарата назначить метотрексат в дозе 15 мг в неделю. В ходе подготовки к введению инфликсимаба поставлена реакция Манту, которая оказалась положительной: папула – 10 мм. В связи с этим девочка была консультирована фтизиатром, диагноз: тубинфицирование. Назначен курс лечения изониазидом по 0,45 мг/сут в сочетании с витамином В₆ на 2 мес.

Дома состояние девочки было нестабильным, суставной синдром прогрессировал, лабораторная активность оставалась высокой. После завершения курса специфического лечения в мае 2006 г. больная вновь поступает в клинику для проведе-

ния лечения инфликсимабом. Первое введение инфликсимаба (100 мг) перенесла хорошо, состояние улучшилось, стала активной, купировался экссудативный компонент, возрос объем движений, пациентка стала полностью приседать и садиться на пятки. Новых псориазических элементов на коже не отмечалось. Клиническое улучшение сопровождалось снижением лабораторной активности (СОЭ – 24 мм/ч, IgG – 1150).

В соответствии со схемой лечения еще 14 раз вводили инфликсимаб (200 мг). Состояние стабилизировалось. Возрос объем движений в суставах. Девочка стала вести активный образ жизни: бегать, кататься на велосипеде. На волосистой части головы и стоп отмечаются лишь единичные псориазические элементы. Лабораторные показатели, включая иммунологические, нормализовались.

Таким образом, препарат инфликсимаб у Агаты Ш., 13 лет, страдающей ПсА, дал выраженный терапевтический эффект, проявившийся ослаблением не только суставных проявлений заболевания, но и кожного псориаза, а также улучшением функциональной активности и качества жизни.

Литература

1. Бадюкин В.В. Перспективы применения ингибиторов ФНО- α при псориазе и псориазическом артрите // *Клин. фармакол. тер.* – 2005; 14 (1): 76–79.
2. Чебышева С.Н., Шахбазян И.Е., Розвадовская О.С. и соавт. Опыт использования инфликсимаба в лечении подростка с псориазическим артритом. В кн.: *Сложный больной в практике педиатра-ревматолога*. Под ред. Н.А. Геппе, Т.В. Рябовой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – С. 275–281.
3. Antoni C., Krueger G., de Vlam K. et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005; Feb. 24.
4. Gladman D. Psoriatic arthritis // *Baillieres Clin. Rheumatol.* – 1995; 9: 319–329.
5. McHugh N., Balakrishnan C., Jones S. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis // *Rheumatology.* – 2003; 42: 778–783.
6. Mediyaylla M., Silva M., Saraiva Ribeiro J. et al. Vaz Patto Infliximab in spondyloarthritides: an open label study in 17 portuguese patients from «Instituto portugues de Rheumatologia» // *Pediatr. Rheumatology.* – 2003; 8: 31.
7. Rott S., Kuster R., Mrowietz U. Successful treatment of severe psoriatic arthritis with infliximab in 11-year-old child suffering from linear psoriasis along lines of Blaschko // *Br. J. of Dermatology.* – 2007; 157: 183–214.
8. Salmaso A., Lurati A., Pontikati et al. Efficacy of a second TNF blocker, when the first one failed, in patients with juvenile idiopathic arthritis // *Pediatr. Rheumatology* – 2008; 6 (1): 44.
9. Sanches Gonzales C., Ruis Bonilla G., Abreu Tgigueros et al. Gamir Treatment withbiologic therapies of juvenile idiopathic arthritis: our own experience // *Arth. Rheum.* – 2004; 50: 4099.

TUMOR NECROSIS FACTOR- α BLOCKERS IN CHILDREN WITH PSORIATIC ARTHRITIS

S. Chebysheva, Candidate of Medical Sciences; Professor E. Zholobova, MD; Professor I. Shakhbazyan, MD; A. Meleshkina, Candidate of Medical Sciences; O. Rozvadovskaya; Professor N. Geppe, MD
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Only solitary cases of using tumor necrosis factor- α blockers in psoriatic arthritis (PsA) are known in pediatric practice. The experience in successfully treating a 13-year-old girl with infliximab is given.

Key words: juvenile arthritis, psoriatic arthritis, infliximab.