

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

ЭТАНЭРЦЕПТ В ЛЕЧЕНИИ АА-АМИЛОИДОЗА ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ (предварительные результаты)

Х. Михельс

Детская ревматологическая клиника Гармиш-Партенкирхен, ФРГ

Резюме

Цель. Изучить действие этанэрцепта - антагониста образования сывороточного амилоида А в лечении амилоидоза АА при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА).

Материал и методы. Начиная с 2000 г. все пациенты Детской ревматологической клиники Гармиш-Партенкирхен с амилоидозом АА лечились этанэрцептом. Предварительными параметрами оценки эффективности лечения служили С-реактивный белок, степень протеинурии и сывороточный креатинин.

Результаты. В исследование были включены 11 пациентов с РФ-негативным ЮИА: 6 мальчиков, 5 девочек. Катамнез после назначения этанэрцепта составил 1,9 + 1,01 лет. 8 детей имели системный, 2 - олигоартикулярный и 1 полиартикулярный РФ-негативный дебют заболевания. До начала исследования у всех пациентов отмечалось повышение уровня СРБ (1,03-8,29 мг/дл, среднее 4,53 мг/дл); у 8 из 11 - выраженная протеинурия (364-7400 мг/24 часа, в среднем 1186 мг/24 часа); 2 из 11 имели повышенный уровень сывороточного креатинина. На фоне лечения этанэрцептом уровень СРБ нормализовался у 2-х и значительно снизился еще у 4-х пациентов. Протеинурия уменьшилась у 4-х из 8 детей. Значимого влияния на уровень креатинина отмечено не было. У одной девушки, не имевшей улучшения на фоне лечения этанэрцептом, отмечена нормализация СРБ и снижение протеинурии после замены препарата на инфликсимаб.

Выводы. Почти у 2/3 из 11 пациентов с ЮИА и АА-амилоидозом отмечен положительный эффект лечения этанэрцептом. В случае нормального уровня креатинина и отсутствия протеинурии в начале лечения этанэрцепт может быть наиболее предпочтительным препаратом. При неэффективности этанэрцепта, целесообразно использовать другой агент, блокирующий фактор некроза опухоли- α (ФНО α), например инфликсимаб. Необходимо расширение объемов и сроков исследования для получения более достоверных данных об эффективности этанэрцепта при АА-амилоидозе у больных ЮИА.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, АА-амилоидоз, этанэрцепт

АА-амилоидоз является тяжелым осложнением хронических воспалительных заболеваний. Это состояние характеризуется внесклеточным отложением амилоида в различных тканях и органах, что может привести к нарушению их функции [4]. Основным компонентом амилоида являются амилоидные фибриллы, которые формируются путем превращения циркулирующего в крови предшественника - сывороточного амилоида А в АА-амилоид. В прошлом наиболее частыми заболеваниями, приводившими к амилоидозу, были хронические инфекции, включая туберкулез. В наши дни их место заняли такие ревматические болезни, как ревматоидный артрит и ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, семейная средиземноморская лихорадка. Лечение АА-амилоидоза направлено на подавление ревматоидного воспаления. При ЮИА амилоидоз обычно развивается при неэффективности метотрексата и др. базисных препаратов. В таких случаях наиболее часто используется хлорамбуцил (хлорбутин) [1,5].

Этанэрцепт продемонстрировал свою эффективность при ЮИА. Он представляет собой соединение белковой природы, состоящее из двух рецепторов фактора некроза опухоли- α (ФНО α), связанных с Fc-фрагментом молекулы IgG. Подавляя механизмы воспаления путем блокирования ФНО α , этанэрцепт таким образом имитирует физиологический механизм, осуществляемый растворимыми рецепторами ФНО α . Таким образом, он является антагонистом образования сывороточного амилоида А (SAA) и может быть

предложен в качестве нового метода лечения АА-амилоидоза [4] (рис.). Мы попытались своей работой ответить на два вопроса:

1. Может ли развитие амилоидоза быть остановлено?
2. Возможно ли предотвратить нарушение функции органа, вызванное отложением амилоидных белков или даже восстановить ее?

Наш первый опыт дает только предварительные ответы на эти вопросы.

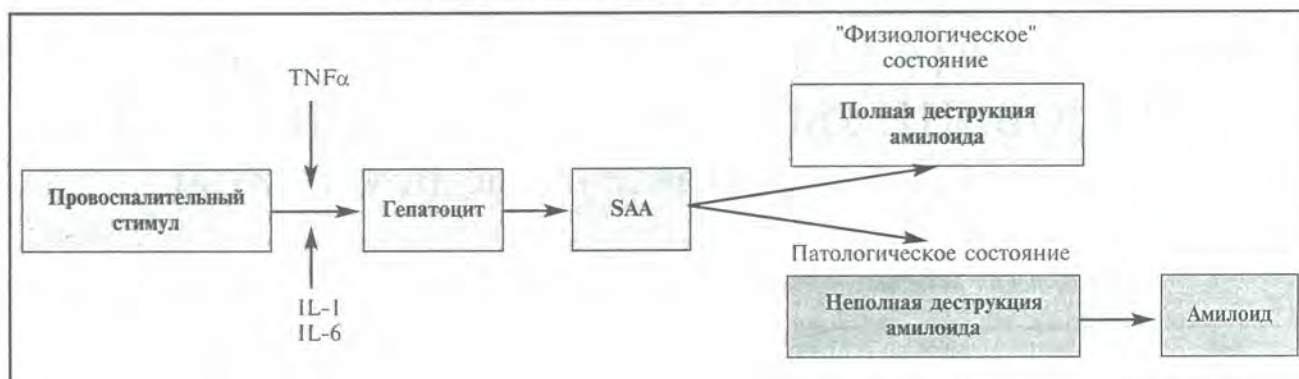
Материал и методы

С 2001 по 2003 гг. мы наблюдали 11 пациентов (6 мальчиков, 5 девочек) с серонегативным по РФ ЮИА и АА-амилоидозом, которые лечились этанэрцептом (табл. 1). Большинство (8 детей) имели системный дебют заболевания. У всех пациентов в последующем отмечалось полиартикулярное течение заболевания. Одна девушка за период наблюдения умерла от септицемии. Катамнез после назначения этанэрцепта составил в среднем 1,9 + 1,01 лет. Длительность курса этанэрцепта колебалась от 9 до 43 мес.

Поскольку показано, что уровень СРБ параллелен сывороточной концентрации SAA, мы использовали сывороточную концентрацию СРБ для оценки амилоидогенеза. Нормализация концентрации СРБ расценивалась как показатель прекращения амилоидогенеза, высокое его содержание - как свидетельство усиленного амилоидогенеза.

Уровень гемоглобина отражает различные ситуации.

СХЕМА РАЗВИТИЯ АМИЛОИДОЗА ПРИ ЮИА



В патогенезе АА-амилоида (также как при "обычном" воспалении) ФНОα, ИЛ-1 и ИЛ-6 стимулируют продукцию гепатоцитом сывороточного амилоида А (SAA) - предшественника амилоида А. Таким образом, анти-ФНОα-препараты должны благоприятно влиять на развитие и течение АА-амилоида.

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ЮИА, ПОЛУЧАВШИХ ЭТАНЭРЦЕПТ

Имя	Пол F - женск. M - мужск.	ЮИА		Возраст (годы) к				Продолжитель- ность курса этанэрцепта (мес.)
		Тип дебюта	Течение	началу ЮИА	появлению амилоидоза	началу лечения этанэрцептом	последнему визит	
RBR	M	Системный	Поли-РФ-негативный	5.1	12.9	15	16	12
SLA	F	Олиго-	Поли-РФ-негативный	2.8	10.2	19.2	20.8	19
IJU	M	Системный	Поли-РФ-негативный	3.2	10.4	10.5	12.5	24
MHA	F	Системный	Поли-РФ-негативный	5.4	12.2	12.5	14.9	29
TEF	F	Системный	Поли-РФ-негативный	1.1	4.2	6.8	8.1	16
AOK	M	Системный	Поли-РФ-негативный	4.4	13.0	22.8	24.8	24
JHU*	F	Системный	Поли-РФ-негативный	2.9	15.1	19.8	21.3 †	18
TPO	M	Системный	Поли-РФ-негативный	1.0	8.3	18.4	22.0	43
MGI	M	Системный	Поли-РФ-негативный	1.3	4.4	14.5	16.5	24
LTA	M	Олиго-	Поли-РФ-негативный	4.2	10.6	12.9	16.3	41
SDL	F	Поли-РФ- негативный	Поли-РФ-негативный	2.5	13.5	18.3	20.6	9

* умерла 3 января 2003 г вследствие сепсиса с полиорганной недостаточностью

Низкий гемоглобин как признак "воспалительной анемии" может свидетельствовать о воспалении. С другой стороны, низкий гемоглобин может быть вызван кровопотерей в результате побочного действия нестероидных противовоспалительных препаратов или в следствие амилоидоза кишечника. В случае имеющегося амилоидоза нормальный уровень гемоглобина является отражением более благоприятной ситуации. Критерием эффективности этанэрцепта в отношении предотвращения нарушения или возможного восстановления функции такого важного органа, как почки, служит динамика суточной протеинурии и сывороточной концентрации креатинина.

Результаты

Как видно из табл. 2, демонстрирующей изменения лабораторных показателей под влиянием курса этанэрцепта у 11 больных ЮИА, осложненного АА-амилоидозом, нормализация СРБ как признак прекращения амилоидогенеза

наблюдалась только у 2-х пациентов, одна из них с небольшой продолжительностью амилоидоза, другой с амилоидозом, диагностированным 9 лет назад. У 4 пациентов сывороточная концентрация СРБ снизилась, у 3-х - не изменилась, а у 2-х других даже повысилась.

Величины гемоглобина повысились у 6 больных, остались без изменения у 4 и снизились у 1 пациента; т.е. у 5 пациентов из 11 отмечена нормализация уровня гемоглобина.

Сывороточный креатинин в результате лечения остался нормальным у 5 из 11 пациентов, у 2-х - снизился. У остальных 4 уровень креатинина либо не изменился, оставаясь выше нормы, либо даже повысился.

Суточная протеинурия оставалась в пределах нормы у 3 пациентов, снизилась у 4, сохранилась на прежнем уровне у 2-х и выросла у 2-х больных.

Поскольку у одной девушки (SDL) этанэрцепт не продемонстрировал эффекта в течение 9 мес ей был назначен

Таблица 2

ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭТАНЭРЦЕПТОМ

Имя	СРБ(мг/дл)		Гемоглобин(г/дл)		Креатинин(мг/дл)		Протеинурия (мг/24 часа)		АД(мм рт. ст.)	
	До лечения	Последний визит	До лечения	Последний визит	До лечения	Последний визит	До лечения	Последний визит	До лечения	Последний визит
RBR	6.21	1.38	9.7	10.2	0.42	0.44	80	110	110/65	110/60
SLA	3.63	0.01	13.0	12.6	1.12	0.84	7400	2576	120/75	105/70
IJU	5.08	0.01	9.1	12.2	0.31	0.43	1019	160	100/60	110/60
MHA	8.29	3.11	5.5	7.2	0.81	0.85	120	123	115/70	110/70
TEF	7.11	11.64	11.4	12.3	0.45	0.42	594	221	105/65	95/70
AOK	4.68	0.80	7.8	9.0	0.87	2.29	2440	1547	120/80	120/70
JHU*	2.68	4.04	8.6	9.0	2.01	1.99	5170	7236	115/70	130/85
TPO	2.89	0.92	10.7	13.7	0.60	0.77	364	1605	135/75	130/85
MGI	1.56	1.25	14.6	8.1	0.74	1.02	1186	1313	120/80	130/70
LTA	4.37	1.58	11.3	13.9	0.41	0.34	88	120	115/60	120/80
SDL	1.49	1.95	11.1	11.5	0.31	0.32	1568	1485	115/70	110/60

инфликсимаб, на фоне которого отмечены положительные сдвиги: нормализация СРБ и значительное уменьшение протеинурии.

Обсуждение

АА-амилоидоз при ЮИА развивается при малоэффективном лечении основного заболевания. Продемонстрировано улучшение течения АА-амилоидоза при ЮИА при применении хлорамбуцила [1,5]. Однако токсичность хлорамбуцила проявляется тяжелыми побочными эффектами, такими как лейкопения и необратимое бесплодие у юношей. Следовательно, появление новых средств для лечения данной патологии с повышенной эффективностью и уменьшенной токсичностью является весьма важным. Поскольку ФНО α играет важную роль в развитии АА-амилоидоза, представляется обоснованным применение антагониста ФНО α - этанерцепта как новой формы лечения. В пользу этого свидетельствуют данные о том, что почти у 2/3 наших пациентов получен положительный результат от проведения курса этанерцепта. У 7 из 11 больных, у которых удалось достигнуть улучшения, результат по ряду параметров был отличным. Однако одна из важнейших целей - нормализация СРБ, рассматриваемая как признак прекращения амилоидогенеза, была достигнута только у 2-х пациентов. Протеинурия снизилась у 2-х из 8 пациентов, исходно имевших признаки повышения потери белка с мочой. В случаях с нормальным уровнем креатинина и отсутствием

протеинурии до начала лечения этанерцептом удалось сохранить это состояние.

Пациентка, умершая от септицемии в другом стационаре, имела длительный анамнез ЮИА, отличавшегося тяжелым течением (JHU, табл. 1 и 2). Лечение этанерцептом у неё было прекращено через 18 мес при первых признаках инфекции. Однако нельзя исключить, что этанерцепт мог спровоцировать или усилить проявления этой инфекции.

Таким образом, наши предварительные результаты демонстрируют улучшение ряда лабораторных параметров у большинства пациентов. Однако положительный эффект препарата в плане торможения амилоидогенеза был получен лишь в единичных случаях. Следует помнить, что только около 30% пациентов с системным ЮИА хорошо отвечают на этанерцепт. Чем раньше начато лечение этанерцептом, тем более эффективным оно может оказаться. В тех случаях, когда этанерцепт оказывается неэффективным, целесообразно подключить другой агент, блокирующий ФНО α , например инфликсимаб. Для того чтобы предотвратить тяжелые побочные эффекты терапии биологическими препаратами, в особенности развитие и усиление инфекции, необходим тщательный мониторинг. Для окончательного суждения о степени эффективности этанерцепта у больных ЮИА, осложненном АА-амилоидозом необходимо увеличить группу таких пациентов и длительность проспективного наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. David J., Vouyiouka O., Ansell B.M. et al. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis: A morbidity and mortality study. Clin. Exp. Rheumat., 1993, 11, 85-90
2. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. 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. Arthr. Rheum., 2003, 48, 218-219
3. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. New Engl. J. Medic., 2000, 342, 763-769
4. Merlini G., Bellotti V. Mechanisms of disease: Molecular mechanisms of amyloidosis. N.Engl.J.Med. 2003, 349, 583-596
5. Schnitzer T.J., Ansell B.M. Amyloidosis in juvenile chronic polyarthritis. Arthritis Rheum., 1977, 20 (suppl.), 245-252

Поступила 15.01.04

*Abstract**H. Mihels***Etanercept in the treatment of AA-amyloidosis in juvenile idiopathic arthritis**

Objective. To study effect of etanercept, an antagonist of serum A amyloid production in the AA amyloidosis treatment in juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Material and methods. Etanercept was administered to all pts with AA amyloidosis admitted to Garmisch-Paterkirchen pediatric rheumatological clinic beginning with 2000. C-reactive protein (CRP), degree of proteinuria and serum creatinin were used as preliminary outcome measures.

Results. 11 pts with seronegative JIA (6 boys and 5 girls) were included in the study. Mean follow up duration was $1,9 \pm 1,01$ years. 8 children had systemic, 2 - oligoarticular and one - polyarticular disease onset. Before the study all pts had CRP level elevation (1,03-8,29 mg/dl, mean 4,53 mg/dl). 8 from 11 had marked proteinuria (364-7400 mg/24 hours, mean 1186 mg/24 hours). 2 from 11 had serum creatinin elevation. During etanercept treatment CRP level normalized in 2 and significantly decreased in 4 pts. Proteinuria decreased in 4 from 8 pts. Significant change of creatinin level was not achieved. One girl who did not have improvement during etanercept treatment showed CRP normalization and decrease of proteinuria when the drug was changed to infliximab.

Conclusion. Treatment with etanercept provided improvement in almost 2/3 from 11 pts with JIA and AA amyloidosis. Etanercept may be the drug of choice in pts with normal creatinine level in the absence of proteinuria. When it fails another tumor necrosis factor antagonist such as infliximab should be used. It is necessary to extend volume and duration of the study to get more reliable data on etanercept efficacy in JIA pts with AA amyloidosis.

Key words: *juvenile idiopathic arthritis, AA amyloidosis, etanercept*