

I. I. Nazarchuk, V. V. Strogij

GENO-ENGINEERING BIOLOGICAL THERAPY OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

The purpose of this study is to characterize the genetic engineering biological therapy performed in children with juvenile idiopathic arthritis in the Republic of Belarus for the period 2020–2023. To achieve this goal, the prevalence of juvenile idiopathic arthritis among the child population in the Republic of Belarus, the dynamics of the number and number of children being monitored for juvenile idiopathic arthritis, and the demographic characteristics of patients receiving or having received biological therapy were studied. The structure and frequency of prescribing biological therapy for patients with juvenile idiopathic arthritis depending on the region of residence was determined. Indications for biological therapy were clarified and analyzed.

As a result of the study, it was established that the prevalence of juvenile idiopathic arthritis in the republic is 45.0–46.9 per 100,000 children. There has been a steady annual increase in the frequency of use of biological therapy in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. The leading reason for prescribing biological therapy to children (82.5 %) was the ineffectiveness of the previous use of the basic anti-inflammatory drug – Methotrexate, both in the form of monotherapy and in combination with glucocorticoids. The leading biological drug in the treatment of patients with the articular form of the disease was adalimumab. It was used in 87.4 % of patients with affected joints. In the treatment of the systemic form of the disease, tocilizumab was most often used (93.3 %).

Considering the long period from the development of the disease to the prescription of biological therapy (up to 5–7 years), the development of side effects from the use of methotrexate and glucocorticoids (hormone dependence/hormone resistance, osteoporosis), earlier prescription of genetic engineering biological therapy in childhood is required.

Key words: *Juvenile idiopathic arthritis, genetically engineered biological drugs, adalimumab, tocilizumab, demographic characteristics, nosological structure.*

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) представляет собой группу артритов, возникших у детей во возрасте до 16 лет продолжительностью более 6 недель, при исключении другой патологии суставов [1, 2, 3]. Данное заболевание является наиболее распространенным из группы системных заболеваний соединительной ткани как у взрослых, так и у детей, приводящее к инвалидизации, ухудшению качества и продолжительности жизни. Целью лечения ЮИА является достижение более длительной ремиссии, а при невозможности – минимизация активности заболевания. Для этого на современном этапе используются нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды. При наличии факторов неблагоприятного прогноза, а также неэффектив-

ности нестероидных препаратов, высокой и средней активности болезни назначается иммуносупрессивная терапия (метотрексат). В дальнейшем, если на фоне применения метотрексата на протяжении более 3-х месяцев происходит прогрессирование заболевания или развиваются стойкие побочные эффекты проводят эскалацию противовоспалительной терапии – использование генно-инженерного биологического препарата [2, 4].

В современных условиях в Республике Беларусь назначение данных препаратов регламентировано приказом МЗ РБ № 1408 от 30.12.2020 «Об утверждении перечня медицинских показаний и порядке назначения биотехнологических лекарственных средств пациентам в возрасте до 18 лет» [5]. В республике зарегистрировано несколько

лекарственных средств данной группы, но наиболее широко применяется 2 генно-инженерных биологических препарата: адалимумаб – препарат первой линии при лечении ЮИА без системных проявлений (моноклональные антитела к ФНО α); тоцилизумаб – препарат первой линии при лечении ЮИА с системными проявлениями (моноклональные антитела против рецептора ИЛ-6).

В настоящее время оптимальные схемы назначения и отмены ГИБТ в детском возрасте являются предметом дискуссий, не изучены отдаленные последствия проведения такой терапии, не установлены предикторы обострения заболевания после отмены биологических препаратов. Высокая стоимость лечения требует рационального планирования и расходования финансов, наличия конкретных показаний и сроков начала применения данных лекарственных средств. В связи с этим исследование применения генно-инженерных биологических препаратов у детей с ЮИА является актуальным.

Цель работы – характеристика проведения ГИБТ у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в Республике Беларусь. Для этого была установлена демографическая характеристика пациентов,

получающих или получивших ГИБТ, а также уточнены и проанализированы показания к проведению ГИБТ.

Результаты и обсуждение

За период 2020–2023 годов ГИБТ в Республике Беларусь получили и продолжают получать 198 детей. С учетом Международной классификации болезней X пересмотра выделяют следующие нозологические единицы юношеского (ювенильного) артрита при которых дети получали ГИБТ: анкилозирующий спондилит (M08.1), артрит с системным началом (M08.2), полиартрит (серонегативный) (M08.3), пауциартикулярный артрит (M08.4) и артрит при псориазе (M09.0). Структура и частота назначения ГИБТ данным пациентам представлена на рис. 1.

Учитывая, что большинство (95,5 %) детей с ювенильным артритом составляли пациенты с системным началом, пауци- и полиартикулярной формой артрита, в дальнейшем нами изучались данные группы детей. Для этого проведено исследование совокупности, включающее анализ медицинской документации 189 пациентов с ЮИА, из которых 113 детей продолжают в настоящее время применение препаратов данной группы и 76 детей получили



Рис. 1. Нозологическая структура и частота назначения ГИБТ пациентам с ювенильным артритом (в %)

Таблица 1. Динамика численности детского населения, количества детей наблюдаемых диспансерно по поводу ЮИА, получающих/получивших генно-инженерную биологическую терапию в Республике Беларусь

Годы наблюдения	Численность детского населения	Количество детей, состоящих на диспансерном учете по поводу ЮИА	Распространенность ЮИА на 100000 детского населения	Количество детей с ЮИА, получающих ГИБТ (в %)
2020	1863987	839	45,01	85 (10,1 %)
2021	1855574	848	45,70	102 (12,0 %)
2022	1835782	834	45,43	133 (15,9 %)
2023	1807075	847	46,9	149 (17,6 %)

ГИБТ (ГИБТ отменена 33 пациентам в связи с достижением 18-летнего возраста и переводом во взрослую ревматологическую службу и 43 пациентам в связи с достижением длительной ремиссии заболевания). В качестве препаратов для лечения ЮИА с учетом рекомендаций производителей, мирового опыта, литературных данных [2, 3, 6, 7] применялись лекарственные средства – Адалимумаб и Тоцилизумаб у 74,6 % и 25,4 % пациентов, соответственно.

Среднее количество детей, состоящих на диспансерном учете по поводу ЮИА в период 2020–2023 г. в Республике Беларусь составило 842 (839; 848) ребенка (табл. 1).

С учетом количества детского населения в республике распространенность ЮИА по данным диспансерного наблюдения на

протяжении изучаемого периода оставалась стабильной и колебалась от 45,01 до 46,9 случаев на 100.000 детского населения республики, что согласуется с общемировыми данными [8].

Следует отметить положительную динамику более широкого назначения ГИБТ в детском возрасте в последующие годы по сравнению с 2020 годом, что видно из представленных данных. Такая динамика обусловлена организацией проведения Республиканского консилиума по назначению ГИБТ и доступностью данного вида лечения.

Удельный вес (в %) детей, получивших/получающих ГИБТ в зависимости от региона проживания, представлен на рис. 2.

Наиболее часто назначение данной терапии осуществляется в г. Минске, Брестской и Гомельской областях республики,

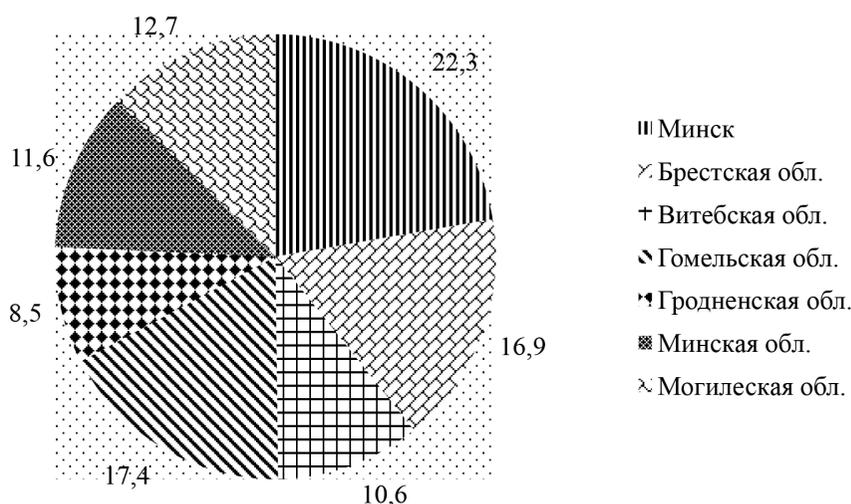


Рис. 2. Структура применения ГИБТ у детей с ЮИА в Республике Беларусь в зависимости от региона проживания (в %)

что обусловлено наибольшей численностью детского населения в данных регионах страны. В 2023 г. в г. Минске проживало 372704 ребенка, в Гомельской и Брестской областях – 290070 и 277124 детей, соответственно. Таким образом, региональная структура назначения ГИБТ определяется численностью детского населения в данной административной единице.

Наиболее частой причиной назначения ГИБТ детям (82,5 %) явилась неэффективность предшествующего приема базисного противовоспалительного лекарственного препарата (метотрексат) в максимально переносимой дозе как в виде монотерапии и/или в комбинации с глюкокортикоидами (табл. 2).

У 80,4 % детей отмечено сочетание ряда критериев назначения ГИБТ. Характер показаний к назначению данной терапии определялся вариантом заболевания. На фоне системного поражения существенную роль играли высокая активность заболевания (отмечена у 93,3 %), быстро-

прогрессирующий характер течения заболевания (выявлен у 66,6 %). У больных с суставной формой артрита преобладали: неэффективность проводимой базисной терапии (78,6 %), морфологические изменения строения суставов по данным лучевых методов диагностики (28,6 %).

Среди детей, вошедших в исследование, преобладали ($\chi^2 = 10,17$; $p = 0,001$) в 1,4 раза девочки – 110 (58,2 %) против 79 мальчиков (41,8 %). Возраст начала заболевания составил 5 (3;8) лет, при этом средняя продолжительность заболевания к моменту назначения ГИБТ была в среднем 7 (4;10) лет.

С учетом международных классификаций [1,8] наиболее часто ($\chi^2 = 174,3$; $p < 0,001$) регистрировалась суставная форма заболевания (159 детей) по сравнению с системной (30 детей).

Суставная форма заболевания. Наиболее часто ($\chi^2 = 12,09$; $p < 0,001$) развитию поражения суставов были подвержены лица женского пола (59,7 % против

Таблица 2. Структура критериев назначения ГИБТ пациентам с ЮИА

Критерии назначения	Количество детей (%)
Неэффективность предшествующего приема всех базисных противовоспалительных лекарственных препаратов в максимально переносимых дозах как в виде монотерапии и/или в комбинации	156 (82,5)
Наличие средней или высокой активности заболевания	36 (19,0)
Быстро прогрессирующий характер течения заболевания с быстрым развитием структурных изменений	41 (21,7)
Документально подтвержденное наличие медицинских противопоказаний к применению или наличие непереносимости, гиперчувствительности, развитие тяжелых побочных реакций при применении базисных препаратов	10 (5,3)
Поражение тазобедренных суставов и/или шейного отдела позвоночника;	15 (7,9)
Положительный ревматоидный фактор или антитела к циклическому цитрулинированному пептиду	21 (11,1)
Изменение размеров суставной щели, эрозии суставных поверхностей сустава, признаки анкилоза по данным лучевых методов исследования	54 (28,6)
Активные системные проявления заболевания в течение 6 мес. и более (лихорадка, поражение внутренних органов, высокие значения маркеров воспаления по данным лабораторных исследований);	42 (22,2)
Развитие гормонорезистентности на фоне проведения терапии глюкокортикоидами	12 (6,3)
Ревматоидное поражение глаз	39 (20,6)

40,3 %). Заболевание начиналось как правило в дошкольном возрасте в 4 (3;9) года. Применение ГИБТ начиналось в среднем на 7 (5;10) году заболевания. При этом 50,3 % детей имели олигоартикулярный вариант заболевания и 49,7 % – полиартикулярный. ГИБТ назначалась пациентам со 2–3 степенью активности заболевания (35,3 % детей). При назначении пациентам ГИБТ с низкой активностью заболевания, при нормальных значениях лабораторных маркеров воспаления учитывалась клиническая динамика заболевания, наличие поражения органа зрения, осевого скелета, формирование гормонозависимости и гормонорезистентности, наличия побочного действия метотрексата. Наиболее часто у 50,9 % отмечалась по данным рентгенограмм суставов 1 стадия поражения (периартикулярное утолщение и уплотнение мягких тканей, околоуставной остеопороз). Значительно реже отмечались 2 стадия (околоуставной остеопороз, множественные кистовидные просветлений костной ткани, сужение суставной щели), и 3 стадия (распространенный остеопороз, костно-хрящевая деструкция, умеренные и выраженные деформации эпифизов костей, подвывихи и вывихи в суставах) – 17,6 % и 3,8 %, соответственно. Чаще других регистрировались 1 функциональный класс (функциональная способность суставов сохранена) и 2 функциональный класс (ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию) – 56 % и 42,1 %, соответственно.

Назначение ГИБТ в 24,5 % случаях было обусловлено поражением органа зрения. При этом чаще (84,6 %) регистрировался увеит и реже – катаракта (20,5 %). Среди 7,7 – 5,1 % детей отмечено развитие таких поражений глаз, как: иридоциклит, хориоретинит, дегенерация роговицы, кератопатия. Следует отметить необратимый характер поражения органа зрения у детей

при данном заболевании вплоть до полной потери зрения, что указывает на необходимость более раннего начала использования ГИБТ [1].

Из сопутствующих заболеваний и патологических состояний обращает на себя развитие гормонозависимости [1, 10] у 20,8 % детей и явлений остеопороза среди 23,3 % пациентов, что обусловлено как развитием самого заболевания [2, 10], так и проведением гормональной терапии. Такая особенность подчеркивает необходимость более раннего назначения ГИБТ с целью избежать или минимизировать развитие нарушений минерального обмена при данном заболевании уже с периода детского возраста.

Среди вариантов поражения суставов и околоуставных тканей при данной форме заболевания наиболее часто регистрировались: воспаление синовиальной оболочки (наблюдалось у 20,1 %) с наличием выпота в полость сустава (отмечено у 8,8 %), явления спондилоартрита (4,4 %), сакроилеита (5,0 %), системное начало заболевания (5,0 %). Регистрировались вторичные осложнения развивающегося артрита, такие как: сужение суставной щели (16,4 %), контрактура сустава (9,4 %) с развитием девиации (3,1 %).

Ведущим показанием к назначению ГИБТ явилось наличие неэффективности предшествующего приема Метотрексата в максимальной переносимой дозе или в комбинации с глюкокортикоидами. Метотрексат является базисным противовоспалительным лекарственным препаратом в лечении ЮИА. В нашем исследовании 94,7 % пациентов получали данный препарат на протяжении 6 (3;9) лет, лишь у 9 человек отмечено развитие побочных явлений на фоне его применения (повышение уровня трансаминаз). Для купирования активности воспалительного процесса у 84,9 % пациентов применялись глюкокортикоиды, как системно (у 80,7 %), так и внутрисуставно (у 19,3 %).

Ведущим препаратом из данной группы в лечении пациентов с суставной формой заболевания был Адалimumаб. Он применялся у 87,4 % пациентов с пораженными суставами. Развитие стойкой ремиссии заболевания у 35,8 % на протяжении 3 (2;5) лет позволило отменить использование данного лекарственного средства.

Системная форма заболевания. В отличие от суставной формы половых различий у пациентов данной группы не выявлено. Достоверных отличий в возрасте начала заболевания (5(2;8) лет), его длительности (5,5 (2;8) лет) по сравнению с суставной формой не выявлено. Наиболее часто (88,9 %) отмечалась высокая или средняя степень активности заболевания, которая сопровождалась жалобами на боли в суставах у 56,6 % больных, наличием фебрильной лихорадки у 50,0 % детей и появлением нестойкой полиморфной сыпи у 33,3 % на высоте температуры. Увеличение печени и селезенки выявлено соответственно у 23,3 % и 30,0 % детей, наличие лимфаденопатии отмечено у 10 % детей. Явления полисерозита выявлялись у 23,3 % пациентов в виде перикардита, плеврита. На фоне применения глюкокортикоидов, с целью купирования воспалительного процесса, среди 26,6 % детей установлено развитие гормонорезистентности, которая сопровождалась среди 16,6 % больных наличием доклинических проявлений остеопороза. Все пациенты длительно получали метотрексат, однако среди 3 детей отмечено развитие гепатотоксичности, сопровождаемое повышением уровня трансаминаз. При отмене метотрексата данные показатели вернулись в норму. Наиболее часто (93,3 %) в лечении системной формы заболевания был использован Тоцилизумаб.

Выводы. Распространенность ЮИА в республике составляет 45,0–46,9 на 100 000 детского населения до 17 лет включительно. Отмечается стабильное ежегодное увеличение частоты применения

генно-инженерной биологической терапии в лечении ЮИА. Наиболее часто данная терапия назначается детям г. Минска, что обусловлено максимальной численностью детского населения в данном регионе. Ведущей причиной назначения ГИБТ детям (82,5 %) явилась неэффективность предшествующего применения базисного противовоспалительного лекарственного препарата – Метотрексата, как в виде монотерапии, так и в комбинации с глюкокортикоидами. Учитывая длительный период от развития заболевания до назначения ГИБТ (до 5–7 лет), развитие побочных эффектов применения глюкокортикоидов (гормонозависимость/гормонорезистентность, остеопороз), поражение глаз, вовлечение в воспалительный процесс позвоночника, развитие контрактуры суставов и сужение суставной щели требуется более раннее назначение генно-инженерной биологической терапии в детском возрасте.

Литература

1. Зарипова Л. Н., Миджли А., Кристмас С. Э., Бересфорд М. В., Бэйлдам Э. М., Олдершоу Р. А. Ювенильный идиопатический артрит: от этиопатогенеза к терапевтическим подходам. *Pediatr Rheumatol Online J.* 23 августа 2021 г.; 19 (1): 135. doi: 10.1186/s12969-021-00629-8. PMID: 34425842; PMCID: PMC8383464.

2. Ринголд С., Анхелес-Хан С. Т., Бьюкельман Т. и др.: Рекомендации Американского колледжа ревматологии/Фонда артрита 2019 г. по лечению ювенильного идиопатического артрита: терапевтические подходы к несистемному полиартриту, сакроилеиту и энтезиту. *Артрит Ревматол.* Июнь 2019 г.; 71(6):846–863. doi: 10.1002/art.40884. Epub, 25 апреля 2019 г. PMID: 31021537; PMCID: PMC6561114.

3. Блазина Ш., Маркель Г., Аврамович М. З., Топлак Н., Авчин Т. Лечение ювенильного идиопатического артрита: Клиническое руководство. *Педиатрические препараты.* 2016 декабрь;18(6):397–412. doi: 10.1007/s40272-016-0186-0. PMID: 27484749.

4. Ринголд С., Вайс П. Ф., Бёкельман Т., ДеВитт Э. М. и др.: Обновление рекомендаций Американского колледжа ревматологии 2011 г. по лечению ювенильного идиопатического артрита, 2013 г.: Рекомендации по медикаментозной терапии детей с системным ювенильным идиопатическим артритом и скринингу на туберкулез. среди детей, получающих биологические

препараты. Ревматический артрит 65(10):2499–2512, 2013. doi: 10.1002/art.38092.2013.

5. Приказ МЗ РБ № 1408 от 30.12.2020 «Об утверждении перечня медицинских показаний и порядке назначения биотехнологических лекарственных средств пациентам в возрасте до 18 лет.

6. Ванони Ф., Миоя Ф. и Малаттия С. Биологические препараты при ювенильном идиопатическом артрите: описательный обзор. Eur J Pediatr 176, 1147–1153 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2960-6>.

7. Хорнеф Г., Кляйн А., Гансер Г. и др. Протоколы по классификации, мониторингу и терапии в детской ревматологии (PRO-KIND): результаты работы рабочей группы по полиартикулярному ювенильному идиопатическому артриту. Педиатр-ревматолог 15, 78 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0206-9>.

8. Союз педиатров России. Клинические рекомендации Минздрава России. Юношеский артрит. ID: KR477. Год утверждения: 2017г.

9. Смирнов А. В., Каратеев Д. Е. Стадии рентгенологических изменений в суставах при ревматоидном артрите. РМЖ. 2014; 7:551.

10. Алексеева Е. И., Бзарова Т. М. «Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита». Вопросы современной педиатрии, vol. 9, no. 6, 2010, pp. 78–104.

References

1. Zaripova L. N., Midzhli A., Kristmas S. E., Beresford M. V., Bejldam E. M., Oldershou R. A. Ювенильный идиопатический артрит: от этиопатогенеза к терапевтическим подходам. Pediatr Rheumatol Online J. 23 августа 2021 г.; 19 (1): 135. doi: 10.1186/s12969-021-00629-8. PMID: 34425842; PMCID: PMC8383464.

2. Ringold S., Anheles-Han S. T., Byukel'man T. i dr.: Rekomendacii Amerikanskogo kolledzha revmatologii / Fonda artrita 2019 g. po lecheniyu yuvenil'nogo idiopaticheskogo artrita: terapevticheskie podhody k nesistemnomu poliartritu, sakroileitu i entezitu. Artrit

Revmatol. lyun' 2019 g.;71(6):846–863. doi: 10.1002/art.40884. Epub, 25 aprelya 2019 g. PMID: 31021537; PMCID: PMC6561114.

3. Blazina Sh., Markel' G., Avramovich M. Z., Toplak N., Avchin T. Lechenie yuvenil'nogo idiopaticheskogo artrita: Klinicheskoe rukovodstvo. Pediatricheskoe preparaty. 2016 dekabr';18(6):397–412. doi: 10.1007/s40272-016-0186-0. PMID: 27484749.

4. Ringold S., Vajs P. F., Byukel'man T., DeVitt E. M. i dr.: Obnovlenie rekomendacij Amerikanskogo kolledzha revmatologii 2011 g. po lecheniyu yuvenil'nogo idiopaticheskogo artrita, 2013 g.: Rekomendacii po medikamentoznoj terapii detej s sistemnym yuvenil'nym idiopaticheskim artritom i skriningu na tuberkulez. sredi detej, poluchayushchih biologicheskie preparaty. Rvmaticheskij artrit 65(10):2499–2512, 2013. doi: 10.1002/art.38092.2013.

5. Prikaz MZ RB № 1408 ot 30.12.2020 «Ob utverzhdenii perechnya medicinskih pokazanij i poryadke naznacheniya biotekhnologicheskikh lekarstvennyh sredstv pacientam v vozraste do 18 let.

6. Vanoni F., Minoya F. i Malattiya S. Biologicheskie preparaty pri yuvenil'nom idiopaticheskom arтрите: opisatel'nyj obzor. Eur J Pediatr 176, 1147–1153 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2960-6>.

7. Hornef G., Klyajn A., Ganser G. i dr. Protokoly po klassifikacii, monitoringu i terapii v detskoj revmatologii (PRO-KIND): rezul'taty raboty rabochej gruppy po poliartikulyarnomu yuvenil'nomu idiopaticheskomu arтриту. Pediatr-revmatolog 15, 78 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0206-9>.

8. Soyuz pediatrov Rossii. Klinicheskie rekomendacii Minzdrava Rossii. YUnosheskij artrit. ID: KR477. God utverzhdeniya: 2017g.

9. Smirnov A. V., Karateev D. E. Stadii rentgenologicheskikh izmenenij vsustavah pri revmatoidnom arтрите. RMZH. 2014; 7:551.

10. Alekseeva E. I., Bzarova T. M. «Algoritm diagnostiki i lecheniya yuvenil'nogo artrita». Voprosy sovremennoj pediatrii, vol. 9, no. 6, 2010, pp. 78–104.

Поступила 11.09.2024 г.