

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ЮВЕНИЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ АРТРИТОВ

<sup>1</sup>Батян Г. М. ([galina\\_batsian@rambler.ru](mailto:galina_batsian@rambler.ru)), Кожарская Л. Г., <sup>3</sup>Зеневич Г. И., <sup>2</sup>Клечан С. И.

<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»

<sup>2</sup>УЗ «Минская областная детская клиническая больница» (МОДКБ)

<sup>3</sup>УЗ «2 городская детская клиническая больница» (2 ГДКБ), Минск, Беларусь

*В последние годы достигнут значительный прогресс в лечении ювенильных хронических артритов благодаря использованию генно-инженерных биологических препаратов. В статье приведены результаты применения инфликсимаба, адалимумаба, тоцилизумаба, ритуксимаба у детей с тяжелыми формами заболеваний суставов в возрасте от одного года до 17 лет. Установлено, что применение биологических препаратов значительно снижает активность воспалительного процесса, способствует достижению ремиссии и улучшает прогноз заболевания.*

**Ключевые слова:** генно-инженерные биологические препараты, заболевания суставов, ремиссия, цитокины.

Среди системных заболеваний соединительной ткани у детей выделяют группу ювенильных хронических артритов, к которой относят ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), анкилозирующий спондилоартрит (АСА), псориатический артрит (ПсА).

Этиология хронических артритов до настоящего времени неизвестна. Для развития заболеваний необходимы: генетическая предрасположенность, обусловленная склонностью к иммунопатологическим реакциям, воздействие внешних факторов.

В основе патогенеза хронических артритов лежат иммунопатологические процессы, связанные с нарушением Т-клеточной регуляции, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкина 1 (ИЛ 1), интерлейкина 6 (ИЛ 6), которые играют ведущую роль в развитии реакций острого и хронического воспаления при ЮРА, АСА, ПсА, а также вызывают пролиферацию синовиоцитов и остеокластов, синтез простагландинов, активацию лейкоцитов, синтез ферментов, что приводит к развитию локального и системного остеопороза.

Целью терапии ювенильных хронических артритов является: подавление воспалительной и иммунологической активности процесса; купирование системных проявлений и суставного синдрома; сохранение функциональной способности суставов; предотвращение или замедление деструкции суставов, инвалидизации пациентов; достижение ремиссии; повышение качества жизни пациентов; минимизация побочных эффектов терапии.

Помимо режима, диеты, лечебной физкультуры, обязательным является базисная медикаментозная терапия, направленная на ликвидацию локального и системного воспаления, восстановление функции суставов и функции пораженных органов, которая включает: глюкокортикостероиды (метилпреднизолон – стандартная и пульс-терапия, дипроспан – для внутрисуставного введения), нестероидные противовоспалительные препараты, аминохинолиновые препараты, цитостатические иммунодепрессанты, внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ).

При лечении тяжелых форм ювенильных артритов во многих случаях использование стандартной базисной терапии не позволяет контролировать прогрессирование заболевания, развитие угрожающих жизни осложнений и ранней инвалидизации пациентов. В последние годы значительный прогресс в лечении этих заболеваний достигнут благодаря применению нового класса базисных средств – ген-

но-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые селективно блокируют важные звенья патогенеза и представляют собой моноклональные антитела к определенным детерминантам иммунокомпетентных клеток или провоспалительным цитокинам и гибридные белковые молекулы, ингибирующие активность цитокинов или взаимодействие Т- и В-лимфоцитов [1, 2]. В настоящее время к ГИБП относят класс препаратов, получивших название ингибиторы ФНО $\alpha$  (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб и др.); ингибитор рецептора ИЛ-6 – тоцилизумаб; анти-В-клеточный препарат ритуксимаб; блокатор активации Т-лимфоцитов абацацепт [3, 7].

*Инфликсимаб* – один из первых «биологических агентов», применяемых в ревматологической практике. Химерные моноклональные антитела (АТ) класса IgG1 к ФНО $\alpha$ . Показания к применению: а) системный ювенильный ревматоидный артрит длительностью более 3 лет; б) анкилозирующий спондилит; в) псориатический артрит. Правила введения: стандартный режим введения рассчитан на 54 недели (нулевая, 2- и 6-я недели и далее каждые 8 недель) в дозе от 3 до 10 мг/кг [8].

*Адалимумаб*. Рекомбинантные моноклональные АТ класса IgG1 к ФНО $\alpha$ .

Показания: ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте с двух лет. Правила введения: вводят подкожно 1 раз в 2 недели в дозе 24 мг на м<sup>2</sup> площади поверхности тела (максимальная доза – 40 мг) на протяжении 16 недель [6].

*Тоцилизумаб*. Рекомбинантные гуманизированные моноклональные АТ к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Показания: а) системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте с 2 лет; б) ревматоидный артрит у взрослых. Правила введения: внутривенно капельно 1 раз в 2 недели в дозе: 12 мг/кг пациентам с массой тела менее 30 кг; 8 мг/кг пациентам с массой тела более 30 кг [4, 5].

*Ритуксимаб*. Химерные моноклональные АТ класса IgG1 мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. Показания: В-клеточные неходжкинские лимфомы у взрослых, ревматоидный артрит у взрослых. Правила введения: внутривенно 1 раз в неделю на протяжении 4 недель в дозе 500 и 1000 мг на введение [3].

Противопоказания ко всем препаратам: тя-

желый инфекционный процесс (сепсис, абсцесс, туберкулез), оппортунистические инфекции, повышенная чувствительность к инфликсимабу, тоцилизумабу, адалимумабу, ритуксимабу.

Среди хронических артритов у детей наиболее часто встречается ювенильный ревматоидный артрит – системное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу эрозивно-деструктивного прогрессирующего полиартрита, длительностью более 6 недель, развивающееся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов.

Для лечения ЮРА используется широкий спектр препаратов, обладающих симптоматическим эффектом либо влияющих на отдельные звенья патогенеза заболевания (болезнь-модифицирующая терапия). Раннее начало и продолжительность базисной терапии относят к благоприятным признакам прогноза при ЮРА. Рациональное применение базисных препаратов на ранних этапах болезни существенно улучшает непосредственный, отдаленный функциональный и даже жизненный прогноз, однако в некоторых случаях данная терапия оказывается неэффективной или ассоциируется с тяжелыми побочными эффектами. За последние годы взгляд на ЮРА, как потенциально неизлечимое и прогностически неблагоприятное заболевание, пересматривается. Это во многом связано с расширением возможностей ранней диагностики ЮРА и использованием ГИБП. Наряду с высокой эффективностью ГИБП имеют ряд побочных эффектов и серьезно вмешиваются в иммунную систему, что требует взвешенного назначения этих препаратов с учетом тяжести хронических артритов.

Критериями тяжести ЮРА являются: стойкое прогрессирование заболевания (генерализация суставного синдрома, деструкция костной ткани и анкилозирование, вовлечение в патологический процесс внутренних органов), высокая степень активности (III степень), поражение глаз в виде тяжелого увеита, резистентного к стандартной терапии.

К ювенильным хроническим артритам относят также псориатический артрит и анкилозирующий спондилоартрит.

Псориатический артрит – хроническое системное прогрессирующее заболевание, ассоциируемое с псoriasisом. Критерии тяжести псориатического артрита: максимальная степень лабораторной активности; генерализованный артрит, анкилозирующий спондилоартрит с выраженной деформацией позвоночника; висцеральные проявления с нарушением функций пораженных органов, прогрессирование псoriasisа.

Анкилозирующий спондилоартрит – хроническое воспалительное заболевание периферических суставов, сухожильно-связочного аппарата позвоночника с тенденцией к семейной агрегации и ассоциацией с HLA-B27 антигеном. К критериям тяжести анкилозирующего спондилоартрита относят: периферический суставной синдром с поражением осевого скелета, следствием которого является выраженная деформация позвоночника; максимальная степень лабораторной активности; экстраартикулярные проявления с поражением глаз, сердца, слизистых оболочек, кожи, внутренних органов.

**Целью** нашего исследования явилось проведение сравнительного анализа эффективности инфликсимаба, адалимумаба, тоцилизумаба, ритуксимаба у детей с тяжелыми формами ювенильного ревматоидного артрита, анкилозирующего

щего спондилоартрита, псориатического артрита.

### Материалы и методы

За период с 2011 г. до 2014 г. наблюдалось 8 пациентов (5 девочек и 3 мальчика в возрасте от 1 года до 17 лет) с диагнозами АСА, ПсА, ЮРА (системный, суставной, с поражением глаз), которые проходили лечение в кардиологических отделениях МОДКБ (2 пациента), 2 ГДКБ (6 пациентов).

Для выявления активности процесса и контроля лечения проводились лабораторные (общий анализ крови, биохимический анализ крови, иммунограмма) и инструментальные (УЗИ внутренних органов и суставов, рентгенография суставов, денситометрия, артроскопия, МРТ) методы исследования.

### Результаты и обсуждение

Возраст на момент заболевания составил: от 1 года до 5 лет – 4 пациента, 6-10 лет – 2 пациента, 10-17 лет – 2 пациента.

Все пациенты перед введением ГИБП получали классическую базисную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (диклофенак, нимесулид, мелоксикам); глюкокортикостероидами (медрол, преднизолон, дипроспан, пульс-терапия метилпреднизолоном); иммуносупрессивную терапию (метотрексат, циклоспорин); двое из них дополнительно получили ВВИГ.

Тем не менее, на фоне проводимого лечения отмечалась стабильно высокая активность заболевания с постоянным прогрессированием воспалительного процесса у всех 8 пациентов. Базисная терапия, проводимая в течение года у двух пациентов и более одного года у шести пациентов, оказалась неэффективной. Эти данные послужили основанием для назначения ГИБП. Пациентам с АСА, ПсА был назначен инфликсимаб, двоим детям с диагнозом ЮРА, системный вариант и ЮРА, суставная форма, олигоартрит – ритуксимаб, одному (ЮРА, суставная форма, олигоартрит) – адалимумаб, троим (ЮРА, системный вариант; ЮРА, аллергосептический вариант; ЮРА, преимущественно суставная форма с поражением глаз) – тоцилизумаб. Введение препаратов проводилось по решению консилиума и этического комитета больницы с информированного согласия родителей, которое было получено перед каждым введением биологических препаратов. Обязательным условием назначения этих препаратов является проведение пробы Манту и рентгенографии органов грудной клетки для исключения специфического заболевания, в частности туберкулеза.

**Таблица 1.** - Сроки постановки диагноза и длительность базисной терапии при назначении инфликсимаба

Количество пациентов	2	
	ПсА	АСА
Диагноз	ПсА	АСА
Возраст постановки диагноза	С 6 лет – псoriasis; С 15 лет - ПсА	8 лет
Длительность неэффективной базисной терапии	1 год	9 лет

**Таблица 2.** - Сроки постановки диагноза и длительность базисной терапии при назначении адалимумаба

Количество пациентов	1	
	ЮРА, суставная форма, олигоартрит, серонегативный, активность III степени	
Диагноз	ЮРА, суставная форма, олигоартрит, серонегативный, активность III степени	
Возраст постановки диагноза	8 лет	
Длительность неэффективной базисной терапии	2 года	

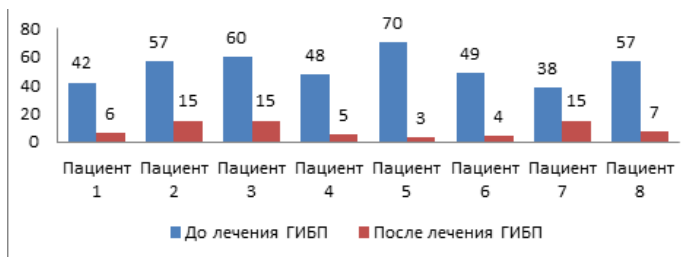
**Таблица 3.** - Сроки постановки диагноза и длительность базисной терапии при назначении тоцилизумаба

Количество пациентов	3		
Диагноз	ЮРА, системный вариант, серонегативный, активность III степени	ЮРА, аллерго-септический вариант	ЮРА, преимущественно суставная форма, олигоартрит с поражением глаз
Возраст постановки диагноза	3 года	1 год	2 года
Длительность неэффективной базисной терапии	4 года	5 лет	1 год

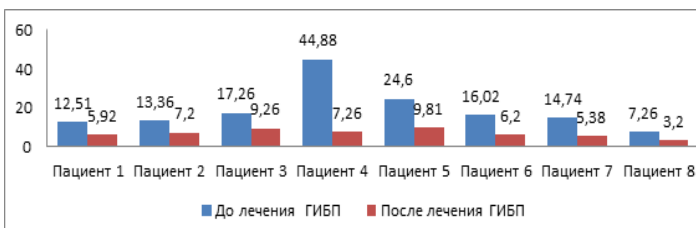
**Таблица 4** - Сроки постановки диагноза и длительность базисной терапии ритуксимаба

Количество пациентов	2	
Диагноз	ЮРА, системный вариант, полиартрит, непрерывно-рецидивирующее течение, серонегативный, активность II-III степени, ФК 3.	ЮРА, суставная форма, олигоартрит, серонегативный, активность II степени, ФК 2.
Возраст постановки диагноза	5 лет	12 лет
Длительность неэффективной базисной терапии	12 лет	6 лет

У всех пациентов на фоне проводимой терапии ГИБП отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшение утренней скованности до 0–5 мин., уменьшение количества воспаленных суставов; уменьшение и исчезновение болей в суставах; очищение кожных покровов при ПсА. Положительная динамика лабораторных показателей выражалась снижением СОЭ (рис. 1), лейкоцитов (рис. 2), тромбоцитов (рис. 3), увеличением гемоглобина (рис. 4).

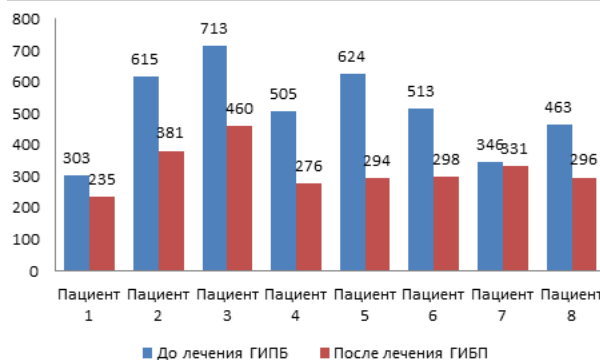


**Рисунок 1.** - Значения СОЭ до и после лечения ГИБП (мм/ч)

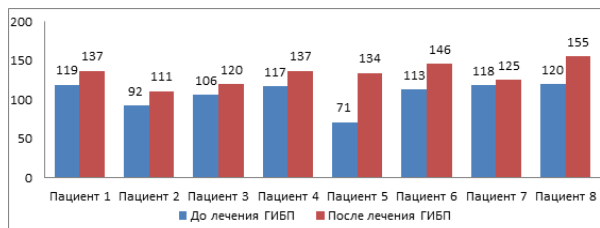


**Рисунок 2.** - Значения лейкоцитов до и после лечения ГИБП (10<sup>9</sup>/л)

После первого введения ГИБП у 2 пациентов удалось полностью отменить глюкокортикостероиды (ПсА; ЮРА, суставная форма, олигоартрит), а у 6 – существенно снизить дозу. У пациента с



**Рисунок 3.** – Значения тромбоцитов до и после лечения ГИБП (10<sup>9</sup>/л)



**Рисунок 4.** - Значения гемоглобина до и после лечения ГИБП (г/л)

ЮРА, олигоартритом с поражением глаз, получавшего тоцилизумаб в течение одного года, удалось остановить прогрессирование увеита. У одного пациента с ЮРА, системным вариантом, получавшего тоцилизумаб, несмотря на снижение активности процесса, не удалось остановить прогрессирование деструкции суставов. У двух пациентов с ЮРА были эпизоды несоблюдения кратности введения препаратов, что приводило к ухудшению со стороны клинической картины и нарастанию лабораторной активности (увеличению СОЭ, лейкоцитов, тромбоцитов, снижению гемоглобина).

**Выводы**

1. Показанием к применению ГИБП явились отсутствие эффекта от проводимой базисной терапии и неуклонно прогрессирующий иммуновоспалительный процесс у пациентов с хроническими артритами.
2. Использование ГИБП в алгоритмах лечения ювенильных артритов значительно снижает активность воспалительного процесса, способствует достижению ремиссии и улучшает прогноз заболевания.
3. Для достижения эффекта лечения необходимо: а) четко соблюдать сроки введения препаратов; б) при назначении терапии ГИБП учитывать необходимость длительного применения.
4. ГИБП следует применять после проведения 3-6 месяцев базисной терапии, оказавшейся неэффективной.
5. Применение ГИБП при более длительном использовании неэффективной базисной терапии также дает положительный результат.

*Литература*

1. Европейский конгресс ревматологов (Мадрид, 12-15 июня 2013 г.) – проблемы ревматоидного артрита / А. С. Авдеева, Л. Н. Денисов, Е. Л. Насонов // Науч.-практ. ревматология. – 2013. – № 5. – С. 590-596.
2. Перспективы применения растворимых рецепторов к ФНО  $\alpha$  в терапии ювенильных артритов / Е. И. Алексеева [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 5. – С. 51-55.
3. Рекомендации по применению базисных противовоспалительных препаратов и биологических агентов при ревматоидном артрите / Америк. кол. ревматологов, 2008 г. // Клинич. фармакология и терапия. – 2009. – Т. 18, № 1. – С. 38-43.
4. Adding tocilizumab or swithing to tocilizumab monotherapy in RA patients with inadeguate response to methotrexate: 24-week results from a randomized controlled study (SURPRISE study) / T. Takeuchi [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72, № 3. – P. 62.
5. Clinical and radiographic outcomes at two years and the effect of tocilizumab (TSZ) discontinuation following sustained remission in the second year of the ACT-RAY study / T. Huizinga [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72, № 3. – P. 63.
6. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of different doses of methotrexate in combination with adalimumab: results from the CONCERTO trial [et al.] / G. Burmester // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72, № 3. – P. 72.
7. Significantly beter results for TNFI combination therapy with MTX than TNFI mono- and combination without MTX therapy in patients with RA: results from the DREAM registry / S. Manders [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72, № 3. – P. 73.
8. The possibility and predictive factors of maintaining low disease activity and joint structure after discontinuation of infliximab in RA patients: results from 3-year experience of RRR study / Y. Tanaka [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72, № 3. – P. 443.

*Literatura*

1. Evropeyskiy kongress revmatologov (Madrid, 12-15 iyunya 2013 g.) – problemy revmatoidnogo artrita / A. S. Avdeeva, L. N. Denisov, E. L. Nasonov // Nauch.-prakt. revmatologiya. – 2013. – № 5. – S. 590-596.
2. Perspektivy primeneniya rastvorimych rezeptorov k FNO  $\alpha$  v terapii yuvenil'nykh artritov / E. I. Alekseeva [i dr.] // Vopr. sovrem. pediatrii. – 2008. – T. 7, № 5. – S. 51-55.
3. Rekomendazii po primeneniyu bazisnykh protivovospalitel'nykh preparatov i biologicheskikh agentov pri revmatoidnom artrite / Amerik. kol. revmatologov, 2008 g. // Klinich. farmakologiya i terapiya. – 2009. – T. 18, № 1. – S. 38-43.
4. Adding tocilizumab or swithing to tocilizumab monotherapy in RA patients with inadeguate response to methotrexate: 24-week results from a randomized controlled study (SURPRISE study) / T. Takeuchi [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72, № 3. – P. 62.
5. Clinical and radiographic outcomes at two years and the effect of tocilizumab (TSZ) discontinuation following sustained remission in the second year of the ACT-RAY study / T. Huizinga [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72, № 3. – P. 63.
6. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of different doses of methotrexate in combination with adalimumab: results from the CONCERTO trial [et al.] / G. Burmester // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72, № 3. – P. 72.
7. Significantly beter results for TNFI combination therapy with MTX than TNFI mono- and combination without MTX therapy in patients with RA: results from the DREAM registry / S. Manders [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72, № 3. – P. 73.
8. The possibility and predictive factors of maintaining low disease activity and joint structure after discontinuation of infliximab in RA patients: results from 3-year experience of RRR study / Y. Tanaka [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72, № 3. – P. 443.

## USING GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL DRUGS (GEBD) IN TREATMENT OF SEVERE FORMS OF JUVENILE CHRONIC ARTHRITIS

<sup>1</sup>Batyan G. M., <sup>2</sup>Kozharskaya L. G., <sup>3</sup>Zenevich G. I., <sup>2</sup>Klechan S. I.

<sup>1</sup>Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Health Care Institution "Minsk Regional Children's Clinical Hospital", Minsk, Belarus

<sup>3</sup>Health Care Establishment "2<sup>nd</sup> City Children's Clinical Hospital", Minsk, Belarus

*In recent years significant progress has been achieved in juvenile chronic arthritis treatment due to the use of genetically engineered biological drugs. The results of the use of infliximab, adalimumab, tocilizumab, rituximab in children with severe forms of joint diseases aged from 1 to 17 years are given in the article. It has been established that the use of biological drugs significantly reduces the inflammatory process activity, contributes to remission and improves the prognosis of the disease.*

**Key words:** *genetically engineered biological drugs, joint diseases, remission, cytokines.*

Поступила: 16.11.2015

Отрецензирована: 26.11.2015