

*В. В. Строгий*

## ПРИМЕНЕНИЕ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*В статье рассматриваются вопросы использования биотехнологических лекарственных средств (БТЛС) в лечении детей Республики Беларусь, преимущественно страдающих ревматоидным артритом. Данная группа лекарственных средств является новой, весьма перспективной и недостаточно изученной группой в мировой педиатрической практике. В работе оценена результативность применения БТЛС с учетом показаний в детской практике. Приводятся результаты изучения структуры пациентов, получающих БТЛС в зависимости от нозологической единицы заболевания, возраста, пола, места жительства пациентов; анализируются эффективность деэскалации терапии, переключения на другой препарат, «ускользания» эффекта при применении БТЛС. Авторы обосновывают необходимость дальнейшего дифференцированного подхода к применению группы БТЛС в лечении тяжелых форм ревматоидного артрита у детей, необходимости учета эффектов проводимой терапии.*

**Ключевые слова:** дети, биотехнологические лекарственные средства, ревматоидный артрит, идиопатический артрит, деэскалация терапии.

*V. V. Strogiiy*

## THE USE OF BIOTECHNOLOGICAL DRUGS IN PEDIATRIC PRACTICE OF THE REPUBLIC OF BELARUS

*The article deals with the use of biotechnological drugs (BTLG) in the treatment of children of the Republic of Belarus, mainly suffering from rheumatoid arthritis. This group of drugs is a new, very promising and insufficiently studied group in the world pediatric practice. The work assessed the effectiveness of the use of BTLG, taking into account the indications in pediatric practice. The results of studying the structure of patients receiving BTLG depending on the nosological unit of the disease, age, sex, place of residence of patients are presented; analyzes the effectiveness of de-escalation of therapy, switching to another drug, «escape» of the effect when using BTLG. The authors substantiate the need for a further differentiated approach to the use of the BTLG group in the treatment of severe forms of rheumatoid arthritis in children, the need to take into account the effects of the therapy.*

**Key words:** children, biotechnological drugs, rheumatoid arthritis, idiopathic arthritis, deescalation of therapy.

Биотехнологические лекарственные средства (БТЛС) представляют собой препараты, предназначенные для профилактики, лечения или диагностики заболеваний на основании развития биологической активности. Их производство осуществляется с использованием нанотехнологии: биотехнологических процессов и методов (ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов и других), гибридного метода и метода моноклональных антител. Действующее вещество биотехнологических препаратов имеет биологическое происхождение [1]. Сегодня невозможно представить лечение таких сложных заболеваний, как системные заболева-

ния соединительной ткани, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, тяжелые формы коронавирусной инфекции COVID-19 без данной группы препаратов. Несмотря на то что эти лекарственные средства появились относительно недавно, в 80–90-е годы прошлого столетия, их широкое распространение обусловлено тем, что они статистически значимо увеличивают выживаемость, продолжительность жизни и улучшают качество жизни. В настоящее время зарегистрировано уже более 200 препаратов, а более 3000 находятся на различных стадиях разработки. В педиатрической практике в Республике Беларусь наибольшее применение биологические препараты

Таблица 1. Результативность применения БТЛС в зависимости от заболевания в 2020 году

Диагноз (МКБ)	Результативность применения БТЛС				Всего
	инициация	продолжение	отмена	повторное применение после отмены (рецидив)	
Юношеский ревматоидный артрит (M08.0)	4	98	9	5	116
Болезнь Крона (K50)	6			1	7
Язвенный колит (K51)	1				1
Органическое психическое расстройство вследствие аутоиммунного хронического энцефалита (F07)	1				1
Всего	12	98	9	6	125

нашли в детской ревматологии, где с 2013 г. активно используются при лечении суставной и системной форм ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Актуальность применения БТЛС обусловлена быстрой эффективностью, предотвращением ранней инвалидизации пациентов. Вместе с тем существует ряд проблем, возникающих при их использовании: длительность приема препаратов, их отмена, развитие в перспективе побочных эффектов, замена препарата при неэффективности на другой БТЛС [2].

**Цель исследования:** анализ применения биотехнологических лекарственных средств в детском возрасте в Республике Беларусь для последующей коррекции проводимой терапии.

#### Задачи исследования:

- оценка результативности применения БТЛС с учетом показаний в детской практике;
- изучение структуры пациентов в зависимости от нозологической единицы заболевания, возраста, пола, места жительства пациентов;
- исследование эффективности деэскалации терапии, переключения на другой препарат, «ускользания» эффекта при применении БТЛС.

#### Материал и методы

Исследование проведено в период с июня по декабрь 2020 г. среди 125 детей, направленных главными областными детскими кардиоревматологами. В направлении на Республиканский консилиум были представлены: выписки из историй болезни, амбулаторных карт, результаты инструментальных и лабораторных исследований. В итоге представлены статистические данные на 1 января 2021 г. Назначение БТЛС проводилось по строгим показаниям, указанным в приказе Министерства здравоохранения № 1408 от 30 декабря 2020 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний и порядке назначения биотехнологических лекарственных средств пациентам до 18 лет» с учетом ранее проводимого лечения, эффективности базисной терапии, наличия отрицательной динамики.

#### Результаты и обсуждение

Из рассмотренных 125 врачебных направлений 116 детей были направлены на инициацию/продление/отмену применения препаратов для лечения системных заболеваний соединительной ткани; 7 пациентов

с хроническими заболеваниями гастроэнтерологического профиля и 1 пациент с заболеванием нервной системы (таблица 1).

Группа пациентов с юношеским ревматоидным артритом была неоднородна (рисунок 1). Преобладала суставная форма артрита (81,4 %) в виде пауциартикулярной формы юношеского артрита, серонегативный вариант (53,5 %). (M08.4). Реже встречался системный вариант заболевания (M08.2). В единичных случаях – анкилозирующий спондилит (M08.1) и юношеский артрит при псориазе (M09.0).

В группе пациентов, направленных на консилиум достоверно ( $p = 0,001$ ) преобладали девочки (61,8 % против 38,2 %). Средний возраст пациентов составляет  $10,75 \pm 0,39$  лет. При этом длительность заболевания составила  $5,58 \pm 0,34$  года, среди 15 детей (14,7 %) длительность ревматоидного артрита была более 10 лет. Длительность терапии БТЛС составила в среднем  $2,56 \pm 0,17$  лет, что соответствует международным данным (минимальный срок применения БТЛС – 2 года). Следует отметить развитие обострения ревматоидного процесса после отмены БТЛС у 28,4 % пациентов, ранее получавших данные средства. Поражение глаз отмечено у 16 детей (15,7 %), которое протекало в форме преимущественно хронического иридоциклита (H20.1). У 4 детей с системной формой заболевания отмечено поражение тазобедренных суставов.

Пациенты, получавшие терапию БТЛС в 2020 г., проживали во всех областях республики (рисунок 2). Преимущественно дети направлялись из г. Минска.

Наиболее часто из БТЛС пациентам назначался Адалимумаб и несколько реже – Тоцилизумаб (таблица 2). В единичных случаях другие, зарегистрированные в РБ биотехнологические средства для лечения заболеваний у детей – Ритуксимаб и Инфликсимаб. В республике

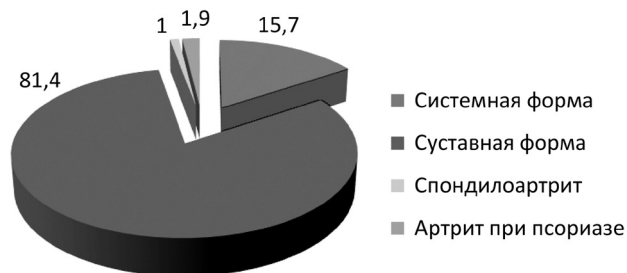


Рис. 1. Структура пациентов с юношеским ревматоидным артритом (в%)

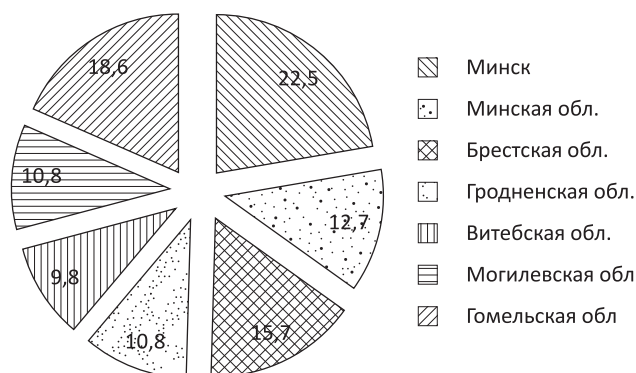


Рис. 2. Распределение пациентов по месту жительства, получивших БТАС в РБ в 2020 г.

3 детей получает незарегистрированные в стране БТАС: Канакинумаб – 1 и Этанерцепт – 2. Эти средства назначены специалистами за рубежом.

Адалимумаб применялся у пациентов с суставной формой ревматоидного артрита. Тоцилизумаб в основном использовался в лечении более тяжелой, системной формы заболевания, реже – при полиартикулярном варианте суставной формы, т. е. при поражении более 4 суставов (у 8 детей).

В таблице 3 представлено количественное применение БТАС с учетом места жительства пациентов. Наиболее востребованным оказался Адалимумаб в форме выпуска 40 мг, несколько реже применялся Тоцилизумаб и Адалимумаб в форме выпуска 20 мг.

Среди детей, получавших БТАС, отмечена эффективность использования данных средств, за исключением 3 детей с ревматоидным артритом и 1 ребенка с болезнью Крона, у которых требуется уточнение характера поражения и возможность переключения на другой препарат из данной группы. Следует также отметить удовлетворительную переносимость данных средств.

Отмечены единичные побочные эффекты у 5 детей, связанные с местными проявлениями и не требовавшие отмены препарата. У 2 детей выявлена гиперферментемия, которая носила транзиторный характер. Таких серьезных осложнений, описываемых в литературе при использовании БТАС, как волчаночноподобный синдром, малигнизация, развитие нейтропении и других аутоиммунных заболеваний нами не выявлено.

Особое внимание в нашем исследовании было уделено таким современным проблемам при применении БТАС, как: эффективность деэскалации терапии при планируемой отмене препарата, эффективность переключения на другой препарат по медицинским показаниям, «ускользание» эффекта при применении БТАС [4].

В виду отсутствия достаточного количества наблюдений на сегодняшний день в мире нет единого мнения об эффективности и режиме проведения деэскалации терапии [5, 6]. В нашем исследовании у 9 детей была проведена отмена препарата. 3 пациентам отмена препарата проведена одномоментно. Деэскалация проведена у 6 детей: 3 детям проведено увеличение интервала между введением препарата, 3 – постепенное уменьшение дозы. Независимо от вида отмены препарата, обострение заболевания у детей, получавших только базисную терапию метотрексатом, через 6 месяцев было отмечено у 6 детей (66,7 %), что согласуется с международными данными (частота обострений составляет 60–83 %).

В связи с клинической неэффективностью переключение по медицинским показаниям было проведено 4 детям с полиартикулярным вариантом ЮИА (замена лекарственного средства Адалимумаб на Тоцилизумаб). В литературе указывают, что при частой смене БТАС возможна поломка механизма толерантности

Таблица 2. Структура применяемых БТАС у детей в зависимости от нозологических форм заболевания

БТАС	Юношеский ревматоидный артрит	Болезнь Крона	Язвенный колит	Органическое психотическое расстройство	Всего
Адалимумаб	75	4	–	–	79
Тоцилизумаб	31	–	–	–	31
Инфликсимаб	–	2	1	–	3
Ритуксимаб	–	–	–	1	1
	106	6	1	1	114

Таблица 3. Количественная структура применяемых БТАС в зависимости от места жительства ребенка

Административная единица	Кол-во детей, получающих БТАС	Адалимумаб		Тоцилизумаб	Инфликсимаб	Ритуксимаб
		20 мг	40 мг			
Брестская обл.	18	8	3	7		
Витебская обл.	10	1	6	3		
Гомельская обл.	19	7	9	3		
Гродненская обл.	10+1 (канакинумаб)	1	5+1*	4		
Минская обл.	13	6	2+1*	5	1*	
Могилевская обл.	9	3	4	2	1*	
г. Минск	27	3	17+2*	7	1*	1^
Всего	106+1 (канакинумаб)	29	46+4*	31	3*	1^

Примечание: \* – дети с патологией желудочно-кишечного тракта; ^ – дети с патологией центральной нервной системы.

и стимуляция иммунного ответа по типу «вакцинации», что ведет к возрастанию рисков в отношении эффективности и безопасности очередного БТЛС. Нашим пациентам переключение было проведено однократно, а эффективность была отмечена в первые месяцы применения нового препарата.

При применении БТЛС у всех пациентов явления «ускользания» эффекта в виде снижения либо утраты эффективности не было отмечено, что, возможно, обусловлено применением оригинальных препаратов, малым количеством и короткой длительностью наблюдений.

Таким образом, применение группы БТЛС является приоритетным в лечении тяжелых форм ревматоидного артрита, хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, что позволяет достичь ремиссии на ранних этапах болезни и не приводит к инвалидизации в детском возрасте. Следует отметить, что проведение республиканского консилиума позволило системно подойти к вопросу назначения, контроля течения и корректировки лечения больных, получающих данные средства. Требуется дальнейшее проведение изучения вопросов, связанных с деэскалацией терапии, переключением препарата как по медицинским, так и по немедицинским показаниям, исследование «ускользания» эффекта от применения БТЛС.

### Литературы

1. Rizzuto, M. A. et al. Are nanotechnological approaches the future of treating inflammatory diseases? // *Nanomedicine (Lond)*. – 2019. – Vol. 14, № 9. – P. 2379–2390. – doi: 10.2217/nnm-2019-0159. Epub 2019 Aug 15.
2. Garcia-Fernandez, A. et al. Evolution of Flare Rate and Tapering Strategies in Juvenile Idiopathic Arthritis // *Arthritis Rheumatol*. – 2020. – Vol. 72 (suppl. 10).

3. Halyiabar, Olha et al. Treatment Withdrawal Following Remission in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review of the Literature // *Pediatr. Drugs*. – 2019. – Vol. 21, № 6. – P. 469–492. – doi: 10.1007/s40272-019-00362-6.

4. Klein, A. et al. Biologic Therapies in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. Comparison of Long-Term Safety Data from the German BIKER Registry // *ACR Open Rheumatol*. – 2020. – Vol. 2, № 1. – P. 37–47. – doi: 10.1002/acr2.11091. Epub 2019 Nov 24.

5. Reynolds et al. When is switching warranted among biologic therapies in rheumatoid arthritis? – *Expert. Rev. Pharmacoecon Outcomes Res*. – 2012. – Vol. 3, № 12. – P. 319–33. – doi: 10.1586/erp.12.27.

6. Shankar, G. et al. The quintessence of immunogenicity reporting for biotherapeutics // *Nat. Biotechnol*. – 2015. – Vol. 33, № 4. – P. 334–336. – doi: 10.1038/nbt.3181.

### References

1. Rizzuto, M. A. et al. Are nanotechnological approaches the future of treating inflammatory diseases? // *Nanomedicine (Lond)*. – 2019. – Vol. 14, № 9. – P. 2379–2390. – doi: 10.2217/nnm-2019-0159. Epub 2019 Aug 15.

2. Garcia-Fernandez, A. et al. Evolution of Flare Rate and Tapering Strategies in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. – 2020. – Vol. 72 (suppl. 10).

3. Halyiabar, Olha et al. Treatment Withdrawal Following Remission in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review of the Literature // *Pediatr. Drugs*. – 2019. – Vol. 21, № 6. – P. 469–492. – doi: 10.1007/s40272-019-00362-6.

4. Klein, A. et al. Biologic Therapies in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. Comparison of Long-Term Safety Data from the German BIKER Registry // *ACR Open Rheumatol*. – 2020. – Vol. 2, № 1. – P. 37–47. – doi: 10.1002/acr2.11091. Epub 2019 Nov 24.

5. Reynolds et al. When is switching warranted among biologic therapies in rheumatoid arthritis? // *Expert. Rev. Pharmacoecon Outcomes Res*. – 2012. – Vol. 3, № 12. – P. 319–33. – doi: 10.1586/erp.12.27.

6. Shankar, G. et al. The quintessence of immunogenicity reporting for biotherapeutics // *Nat. Biotechnol*. – 2015. – Vol. 33, № 4. – P. 334–336. – doi: 10.1038/nbt.3181.

Поступила 29.11.2021 г.