

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ

Назарчук И.И.

*Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье проведен обзор основных групп лекарственных препаратов (ЛП), используемых для лечения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) у детей. Представлен алгоритм дифференцированного лечения в зависимости от формы ЮИА. Описаны подходы к ведению пациентов, получающих базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Рассматриваются результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке эффективности ЛП применяемых для лечения ЮИА у детей.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, дети, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоидные препараты (ГКС), метотрексат (МТХ), базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, рандомизированные контролируемые исследования.

Введение. ЮИА – это артрит неизвестной этиологии, развивающихся у детей в возрасте до 16 лет, продолжительностью не менее 6 недель при исключении другой

патологии суставов [1, 2, 3]. Это наиболее частое хроническое ревматическое заболевание детского возраста. Заболеваемость составляет от 2 до 16 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6 %. Чаще болеют девочки. Смертность – 0,5–1 %.

Общепринятой классификацией является классификация Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology/ILAR) второго пересмотра (Эдмонтон, 2001 г.), в соответствии с которой выделяют следующие варианты ЮИА [1]:

1. Системный артрит;
2. Полиартикулярный (РФ-отрицательный или РФ-положительный);
3. Олигоартикулярный (персистирующий или распространенный);
4. Псориатический артрит;
5. Артрит, связанный с энтезитом;
6. Недифференцированный артрит (артрит, не отвечающий критериям какого-либо варианта артрита или отвечающий критериям более чем 1 варианта).

В настоящее время принята концепция ранней, агрессивной терапии, которая заключается в быстрой постановке правильного диагноза, определении степени активности заболевания и ранним назначением БПВП и ГИБП. Более ранняя диагностика и своевременно начатое лечение с использованием БПВП и ГИБП сделали возможным хороший контроль над заболеванием и позволили детям с ЮИА нормально расти и развиваться [3, 4].

Цель работы: провести обзор основных групп ЛП, используемых для лечения ЮИА у детей. Оценить современные подходы к медикаментозному лечению в зависимости от формы ЮИА.

Материалы и методы. В статье проанализированы клинические рекомендации и обзорные статьи по лечению ЮИА, опубликованные ведущими международными профессиональными сообществами специалистов в сфере диагностики и лечения ЮИА у детей. Проведен поиск информации в сети PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar, по ключевым словам.

Результаты и обсуждение. Целью лечения ЮИА является подавление воспалительного процесса, купирование болевого синдрома, повышение качества жизни, достижение стадии неактивного заболевания и длительной ремиссии. В 2018 г. Ravelli et al. предложили подход Treating to Target («лечение до цели») с ранним назначением терапии и ее эскалации при отсутствии эффекта через 3 месяца непрерывного лечения (50 % улучшения по критериям (АКРпеди), низкой активности заболевания или клинической ремиссии через 6 месяцев от начала терапии) [2].

Классы препаратов, используемые для лечения ЮИА у детей [1, 3, 5]:

1. Симптом-модифицирующие ЛП:
 - а. Нестероидные противовоспалительные препараты;
 - б. Глюкокортикостероиды.
2. Болезнь-модифицирующие ЛП:
 - а. Небиологические синтетические базисные противовоспалительные ЛП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин);
 - б. Генно-инженерные биологические препараты (ингибиторы фактора некроза опухоли (ИФНО), ингибиторы ИЛ-1, ИЛ-6, Т-клеток, Анти В – клеточные препараты, ингибиторы янус-киназы).

3. Болезнь-контролирующие ЛП (разработка).

Терапия ЮИА без системных проявлений

В настоящее время монотерапия НПВП показана в качестве вспомогательной терапии при хроническом, персистирующем синовиите в течение 1 месяца, у пациентов без неблагоприятных прогностических факторов риска с низкой активностью

заболевания. Монотерапия ПНВП более 2 месяцев у пациентов с продолжающейся активностью заболевания считается нецелесообразной и требует эскалации терапии [2, 6].

Внутрисуставная терапия ГКС показана для любого сустава с активным артритом, в качестве терапии первой линии при олигоартикулярном ЮИА, а также в качестве дополнительного лечения при назначении БПВП. Инъекции можно повторять с интервалом в несколько месяцев. Назначение триамцинолона гексацетонида предпочтительнее других ГКС [2, 5, 7].

Дозировка ГКС [7].

1. Суставы среднего размера (кисти, локтевые суставы) – до 0,5 мг/кг;
2. Крупные суставы (коленный, тазобедренный, плечевой) – 0,5–1 мг/кг;
3. Мелкие суставы (пальцы рук или ног) – до 2 мг.

Пероральные ГКС могут быть назначены коротким курсом (<3 месяцев) в качестве промежуточной (переходной) терапии во время начала или эскалации терапии у пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания (степень активности определяется клинической шкалой активности на основе 10 суставов (JADAS-10), умеренная/высокая активность JADAS-10>2,5, низкая активность >1,0 и <2,5). Не рекомендуется проводить промежуточную терапию у пациентов с низкой активностью заболевания, а также хроническую терапию глюкокортикоидами в низких дозах, независимо от факторов риска или активности заболевания [2].

При проведении промежуточной терапии препаратами выбора являются преднизолон или метилпреднизолон в дозировке до 2 мг/кг (по преднизолону) ежедневно (до 60 мг) 3 раза в день в течение примерно 2 недель с последующим снижением дозы на 25 % в неделю в течение следующих 4–8 недель. При проведении хронической (длительной) терапии показаны низкие дозы кортикостероидов (при выраженной утренней скованности) <0,15 мг/кг в сутки, возможно чередование <0,2 мг/кг в день каждые 48 часов [7].

Терапия МТХ должна быть назначена сразу после верификации диагноза ЮИА при высокой и средней активности болезни, а также низкой активности болезни при наличии факторов неблагоприятного прогноза (положительные антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (anti-CCP) положительный РФ, наличие поражения суставов) [2]. По механизму действия МТХ является антиметаболитом, ингибирующим фолат-зависимые ферменты, что приводит к высвобождению аденозина и развитию противовоспалительного эффекта. Перестройка метаболизма аденозина приводит к ингибированию активности провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО) [1, 3, 4].

Препарат можно вводить как перорально, так и подкожно. При подкожном введении, биодоступность МТХ на 15 % выше, чем при пероральном. Подкожный путь введения следует рассмотреть у пациентов с плохим ответом на терапевтическую дозу, а также при развитии желудочно-кишечных осложнений после перорального приема [3, 5]. Стандартная эффективная доза метотрексата при ЮИА составляют 10–15 мг/м² [3]. Максимальная доза – 20 мг/м² 1 раз в неделю (расчет площади тела производится по таблицам или по формуле Костеффа: $S = (4m + 7) / (m + 90)$, где m – масса тела пациента).

Показания к назначению МТХ: олигоартикулярный и полиартикулярный ЮИА, системный ЮИА с преобладающим воспалением суставов и без активных системных симптомов, псориатический артрит, увеит, связанный с ЮИА, рефрактерный к местному лечению [1,8].

МТХ безопасен и хорошо переносится детьми. Наиболее частые нежелательные реакции развиваются со стороны ЖКТ, что может привести к непереносимости препарата. Фиброз печени у детей встречается крайне редко, но повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) встречается у 10–20 % пациентов.

При повышении уровня трансаминаз одну дозу МТХ можно пропустить с последующим контролем БАК. Если уровень ферментов остается повышенным (более чем в 3 раза верхней границы нормы), прием МТХ необходимо полностью отменить. Тяжелые осложнения (цирроз, пневмонит, лейкопения, тромбоцитопения, анемия) встречаются менее чем в 1 % случаев [3]. Все основные нежелательные реакции МТХ (диспепсия, гепатотоксичность, угнетение миелопоэза, тератогенное действие) связаны с антифолатным эффектом, поэтому при назначении МТХ дополнительно назначается фолиевая кислота в дозе 1 мг 1 раз в день или 5 мг 1 раз в неделю через 24 ч после приема МТХ [3, 7].

При неэффективности МТХ в максимальной по возрасту дозировке в течение трех последовательных месяцев, а также при стойких нежелательных реакциях необходимо рассмотреть вопрос об инициации ГИБТ [1, 2, 6].

ИФНО являются ГИБП первой линии для лечения ЮИА без системных проявлений при рефрактерном олигоартикулярном или полиартикулярном ЮИА [1, 3, 9]. Для лечения ИЮА у детей одобрены четыре ИФНО – адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб [1, 3, 8].

Этанерцепт – состоит из двух идентичных цепей рекомбинантного человеческого рецептора ФНО. Препарат эффективно связывает ФНО α и ФНО β , подавляя их активность, он не способен нейтрализовать ФНО α , связанный с рецептором, в отличие от моноклональных антител к ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб), и обладает наиболее низкой иммуногенностью среди препаратов этого класса. Для лечения ЮИА этанерцепт был одобрен в США в 1998 г., в Европе – в 2000 г., в России – в 2012 г. (разрешен к применению с 2-летнего возраста) [8]. Показания к назначению: полиартикулярный ЮИА с резистентностью или непереносимостью метотрексата, псориатический ЮИА, артрит с энтезитом [1]. Препарат вводят подкожно 1 раз в неделю в дозе 0,8 мг/кг [3]. Нежелательные реакции: нарушения со стороны центральной нервной системы (головная боль, неврит), злокачественные новообразования (редко) [1].

Адалимумаб – полностью гуманизированное рекомбинантное моноклональное антитело IgG1 к ФНО α , которое нейтрализует растворимые и трансмембранные формы ФНО α , препятствуя взаимодействию ФНО α с рецепторами p55 и p75 и развитию цитокин-индуцированного воспаления [9]. В 2008 г. адалимумаб был одобрен в США для лечения ЮИА с 4-летнего возраста, в странах Европейского союза – с 13 лет. В 2010 г. адалимумаб был одобрен в России с возраста 13 лет, в 2015 г. – с 2 лет. В 2016 г. в США адалимумаб зарегистрирован для лечения неинфекционных увеитов [8]. Показания к назначению: ЮИА с резистентностью или непереносимостью метотрексата, полиартикулярный ЮИА, псориатический ЮИА, ЮИА с увеитом, артрит, связанный с энтезитом, рефрактерный к сульфасалазину [1]. Препарат вводится подкожно детям с массой тела более 30 кг по 40 мг 1 раз в 2 недели, детям с массой тела менее 30 кг по 20 мг 1 раз в 2 недели [3]. Нежелательные реакции: риск реактивации латентных инфекций (туберкулез), демиелинизирующие заболевания ЦНС, лимфомы [1].

Инфликсимаб – химерное моноклональное антитело IgG1, состоящее из человеческого Fc-фрагмента и мышиного Fab-фрагмента. Препарат блокирует эффекты эндогенного ФНО α , связываясь с растворимыми и трансмембранными формами цитокина, а также вызывая лизис ФНО-продуцирующих клеток [9]. В США инфликсимаб впервые был использован в педиатрической практике в 1998 г., в Европе – в 2004 г. В России инфликсимаб был зарегистрирован 2004 г. для лечения болезни Крона и ЮИА у детей [8]. Показания к назначению: олигоартикулярный ЮИА с резистентностью или непереносимостью метотрексата, псориатический ЮИА, ЮИА с увеитом. После синтеза полностью человеческих моноклональных антител,

в частности адалимумаба, применение инфликсимаба для лечения ЮИА у детей ограничено [1]. Препарат вводится внутривенно 1 раз в 4 недели в дозе 3–10 мг/кг [3]. Нежелательные реакции: оппортунистические инфекции (герпес, туберкулез, синегнойная пневмония, реактивация гепатита В, грибковая инфекция), острые инфузионные реакции (могут наблюдаться у 32 % пациентов) [1, 3, 5].

Голимумаб относится к новым препаратам ингибиторов ФНО – полностью гуманизированное моноклональное антитело против растворимого и трансмембранного ФНО [4]. При проведении РКИ была доказана эффективность и безопасность этого ЛП у детей с активным полиартикулярным ЮИА и с плохим ответом на метотрексат [4, 8]. Препарат назначается подкожно 1 раз в 4 недели в дозировке 30 мг/м² площади поверхности тела, максимальная разовая дозировка 50 мг [8].

РКИ этанерцепта, адалимумаба и инфликсимаба продемонстрировали, эффективность этих ЛП у пациентов с полиартикулярным ЮИА, а исследования отмены показали меньшее количество обострений среди пациентов, получавших препарат, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Лучший контроль заболевания наблюдается у пациентов, получавших комбинированную терапию ИФНО и метотрексата, поэтому при лечении ЮИА рекомендуется комбинация ИФНО и метотрексата [5].

При неэффективности препаратов первой линии (отсутствие 50 % улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) через 3 мес. и недостижение стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace et al. через 6 мес.) или при развитии стойких нежелательных реакций рекомендованы биологические препараты с иным механизмом действия: тоцилизумаб (моноклональное антитело против рецептора ИЛ-6) или абатацепт (растворимая гибридная белковая молекула, блокирующая ко-стимуляцию Т-лимфоцитов) в комбинации с БПВП. При неэффективности ингибиторов ФНО, тоцилизумаба и абатацепта в комбинации с метотрексатом рекомендовано назначение ритуксимаба (химерное моноклональное антитело, связывающееся с трансмембранным антигеном CD20) [5, 8].

Тоцилизумаб представляет собой моноклональное антитело, направленное против рецептора IL-6 (блокирует сигнальный путь IL-6 путем связывания с клеточной поверхностью и растворимым IL-6R) [1]. РКИ с тоцилизумабом продемонстрировали эффективность этого препарата как при полиартикулярном, так и при системном ЮИА [1, 3]. Показания к назначению: полиартикулярный ЮИА с резистентностью и продолжающейся активностью после назначения метотрексата и ИФНО, системный ЮИА [1]. Препарат вводится подкожно или внутривенно. При внутривенном введении детям с массой тела более 30 кг в дозе 8 мг/кг, детям с массой тела менее 30 кг в дозе 12 мг/кг, при системном ЮИА кратность введения 1 раз в 2 недели, при полиартикулярном ЮИА – 1 раз в 4 недели. При подкожном введении препарат вводится в дозе 162 мг 1 раз в 2 недели детям с весом более 30 кг и 1 раз в 3 недели детям с весом менее 30 кг [3].

Абатацепт представляет собой растворимый слитый белок, состоящий из цитотоксического Т-клеточного лимфоцитарного антигена-4, слитого с Fc-областью IgG человека. При проведении РКИ доказана эффективность этого ЛП при лечении полиартикулярного ЮИА у пациентов, ранее получавших ИФНО [1, 3, 5]. Показания к назначению: полиартикулярный ЮИА с недостаточным ответом на терапию ГКС и ингибиторами ФНО, тяжелый системный ЮИА [1]. Препарат вводится внутривенно в виде инфузий в дозировке 10 мг/кг детям с весом менее 75 кг, 750 мг при весе – 75–100 кг и в дозировке 1000 мг пациентам с массой тела более 100 кг. По схеме 0, 2, 4-я неделя, далее каждые 4 недели в комбинации с метотрексатом [9].

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело против В-клеток. Связывает CD20 на поверхности В-клеток, образуя колпачок, который

позволяет НК-клеткам разрушать В-клетки [1]. Показания к назначению: ЮИА резистентный к лечению ингибиторами ФНО и стандартной иммуносупрессивной терапии [1]. Препарат вводится внутривенно (инфузия) в дозировке 375 мг/м² поверхности тела в неделю в течение 4-х последовательных недель в сочетании с метотрексатом 10–15 мг/м² 1 раз в неделю подкожно [3, 5]. Инфузии ритуксимаба рекомендуется проводить 1 раз в 22–24 недели при сохраняющейся активности заболевания. Если после 3-го курса ритуксимаба не достигнута стадия ремиссии, лечение рекомендуется прекратить [8].

Терапия ЮИА с системными проявлениями

Системный ЮИА составляет приблизительно 4–15 % ЮИА и определяется как артрит в ≥ 1 сустава в течение как минимум 6 недель у ребенка в возрасте <16 лет, сопровождающийся или с предшествующей лихорадкой продолжительностью как минимум 2 недели, которая документально подтверждена как ежедневная в течение как минимум 3 дней в сочетании с двумя или более из следующих симптомов: мимолетная эритематозная сыпь, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия или спленомегалия и серозит [9].

Системный ЮИА в настоящее время рассматривается не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание. В патогенезе центральную роль играет активация врожденной иммунной системы, в результате чего происходит гиперсекреция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18) активированными макрофагами [6].

Клинически можно выделить два варианта течения заболевания – артрит с преобладанием системных проявлений и артрит с преобладанием воспаления суставов. Хронический артрит при системном ЮИА может иметь тяжелое течение с прогрессирующим хроническим поражением суставов, приводящим к деструкции суставного хряща и кости [3].

Наиболее тяжелым осложнением системного ЮИА является синдром активации макрофагов. Этот синдром развивается в результате гиперпродукции цитокинов активированными Т-лимфоцитами и макрофагами. Встречается у 10 % пациентов с ЮИА. Уровень смертности составляет 6 % [3, 6].

НПВП являются препаратами первого выбора при лечении системного ЮИА и назначаются коротким курсом для контроля лихорадки и артрита. Наиболее часто назначаемыми НПВП у детей при системном ЮИА являются: ибупрофен (30 мг/кг/сутки в три приема), напроксен (20 мг/кг/сутки в два приема), индометацин (1–3 мг/кг/сутки 3–4 раза в день) [3].

Если лихорадка держится более 2-х недель без ответа на НПВП, показано системное введение высоких доз ГКС [3]. Показанием к назначению ГКС является неконтролируемая лихорадка более 2-х недель, развитие серозитов или полисерозитов, тяжелая анемия [3]. Рекомендуется назначение преднизолона или метилпреднизолон в дозировке до 2 мг/кг (по преднизолону) ежедневно (до 60 мг) 3 раза в день в течение 2-х недель с последующим снижением дозировки на 25 % в неделю в течение следующих 4–8 недель [3, 7]. В зависимости от тяжести обострения снижение дозы ГКС начинают $\frac{1}{3}$ 2–4 недели от начала терапии ГКС, а общая продолжительность курса ГКС – 6–8 недель [3, 5].

Пульсовое внутривенное введение метилпреднизолона показано у пациентов с тяжелыми обострениями системного ЮИА, а также при развитии тяжелого миокардита с сердечной недостаточностью. Метилпреднизолон назначают в дозировке 30 мг/кг в виде инфузии 3 дня подряд. Повторять пульс-терапию метилпреднизолоном можно не ранее чем через 2–4 недели [3, 7].

Показанием к назначению биологической терапии при системном ЮИА является сохранение системных признаков заболевания, несмотря на назначение максимальной дозировки ГКС или во время снижения дозы ГКС. Так как основными цитокинами,

участвующими в патогенезе системного ЮИА, являются ИЛ-1 и ИЛ-6, то лечение МТХ и ингибиторами ФНО практически не влияет на системные признаки и не позволяет достичь стойкой ремиссии, поэтому ГИБП первого выбора при лечении системного ЮИА являются ингибиторы ИЛ-1 и ИЛ-6 [3].

Для лечения системного ЮИА у детей одобрены три ингибитора ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб, ринолацепт [4] и ингибитор ИЛ-6 (тоцилизумаб) [3, 7].

Анакинра – рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ-1, конкурентно ингибирует рецепторы ИЛ-1 1 типа и нейтрализует биологическую активность ИЛ-1а и ИЛ-1в [1, 3, 4]. При проведении РКИ была доказана эффективность этого ЛП у детей с системной формой ЮИА [3, 4, 5]. Показания к назначению: рефрактерный системный ЮИА с устойчивыми системными симптомами несмотря на терапию системными ГКС, синдром активации макрофагов [1, 3]. Препарат вводят подкожно в дозировке 1–2 мг/кг 1 раз в день [3, 4].

Канакинумаб – человеческое моноклональное антитело против ИЛ-1в. При проведении РКИ была доказана эффективность этого ЛП у детей с системным ЮИА в качестве монотерапии и в сочетании с метотрексатом [3] у пациентов с активным заболеванием и неадекватным ответом на терапию НПВП и системными ГКС [4, 5]. Показания к назначению: системный ЮИА с сохраняющейся активностью заболевания после монотерапии системными ГКС и метотрексатом, а также назначается пациентам, получавшим терапию анакинрой или тоцилизумабом [1, 3]. Препарат вводится подкожно в дозировке 2–4 мг/кг 1 раз в 4 недели [3, 4].

Ринолацепт – человеческий димерный слитый белок между FC-частью IgG и рецептором ИЛ-1, блокирует взаимодействие ИЛ-1 с рецепторами клеточной поверхности, предотвращая передачу сигнала ИЛ-1 [1, 4, 6]. При проведении РКИ была доказана эффективность этого ЛП у детей с системной формой ЮИА. Препарат вводится подкожно в дозировке 2,2–4,4 мг/кг 1 раз в неделю [5].

Анакинру, канакинумаб и ринолацепт можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом у детей старше 2-х лет [4, 5]. Тоцилизумаб и канакинумаб можно использовать в качестве препарата второй и третьей линии [3].

Нежелательные реакции при назначении биологической терапии достаточно редки [3, 8]. Кожные реакции в месте инъекции при подкожном введении являются наиболее частыми нежелательными реакциями и наблюдаются при назначении этанерцепта и адалимумаба. Острые инфузионные реакции наблюдаются не часто и выявляются при назначении инфликсимаба (у 32 % пациентов), реже тоцилизумаба и абатацепта. Цитопении могут наблюдаться при назначении ингибиторов ФНО, а нейтропении у пациентов, получающих тоцилизумаб.

При приеме ингибиторов ФНО повышается риск развития демиелинизирующих заболеваний и злокачественных новообразований.

Назначение ГИБП повышает риск развития инфекций, в частности туберкулеза. Данные, полученные из регистров, позволяют предположить, что серьезные инфекции у пациентов, получающих биологическую терапию, встречаются чаще, по сравнению с пациентами, получающими только метотрексат. Из-за повышенного риска реактивации туберкулеза, особенно при назначении ингибиторов ФНО, перед началом биологической терапии всем пациентам рекомендуется провести тщательный скрининг на латентную микобактериальную инфекцию.

Лечение ингибиторами ФНО и другими биологическими препаратами связано с повышенным риском развития аутоантител, но обычно без каких-либо клинических проявлений.

Отмена биологической терапии при лечении ЮИА

После достижения стадии неактивного заболевания и длительной клинической ремиссии ЮИА (отсутствие клинических и лабораторных признаков заболевания)

возможно проведение деэскалации терапии, однако в настоящее время нет консенсусного документа по тактике отмены как БПВП, так и ГИБП [8].

C.Wallace et al. в 2004 г. были предложены критерии стадии неактивного заболевания:

1. Отсутствие суставов с активным артритом, лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, связанных с ЮИА;
2. Отсутствие активного увеита;
3. Скорость оседания эритроцитов или концентрация С-реактивного белка (СРБ) в пределах нормы;
4. Отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по визуальной аналоговой шкале (ВАШ));
5. Критерии клинической ремиссии – медикаментозной (неактивное заболевание на фоне лекарственной терапии в течение 6 мес. подряд) и немедикаментозной (неактивное заболевание в течение 12 мес. подряд без противоревматических препаратов) [8].

Отмену МТХ можно проводить по схеме постепенного уменьшения дозы в течение 9 месяцев за счет увеличения интервала между введениями. В первые 3 месяца МТХ вводят один раз в 2 недели, в последующие 3 месяца вводят 1 раз в 3 недели, в последние 3 месяца вводят 1 раз в 4 недели. При появлении признаков обострения заболевания пациенту назначают полную дозу МТХ 1 раз в неделю (частота обострений составляет 40–50 % в течение первого года) [3].

Четкой схемы отмены ГИБП на настоящий момент нет. Существует три подхода к отмене ГИБП – одномоментная отмена, снижение дозы препарата, увеличение интервала между введениями. Постепенный уход от терапии путем снижения дозы или увеличения интервалов между введениями позволяет добиться лучшего результата в сравнении с одномоментной отменой терапии. При деэскалации терапии в первую очередь рекомендовано отменять ГКС и только затем БПВП и ГИБП [8].

По данным РКИ, в котором изучались разные способы отмены противоревматической терапии, было установлено, что первичная отмена ингибиторов ФНО в случае комбинированного применения с метотрексатом связана с более высоким риском обострения ЮИА в сравнении с первоначальной отменой метотрексата [8].

При проведении РКИ по изучению безлекарственной ремиссии в зависимости от времени с момента появления первых симптомов ЮИА было установлено, что ранняя инициация ГИБП связана с более благоприятными отдаленными результатами и возможностью достижения безлекарственной ремиссии у большего количества пациентов [8].

У пациентов с полиартикулярным и олигоартикулярным вариантами ЮИА с длительностью биологической терапии менее 2-х лет с момента достижения ремиссии риск обострения заболевания после отмены биологических препаратов был выше, чем при более длительной терапии ингибиторами ФНО. У пациентов системным ЮИА более высокая вероятность сохранения безбиологической ремиссии наблюдалась у пациентов с длительностью назначения ГИБП более 2-х лет от момента достижения ремиссии.

Таким образом, анализируя имеющийся на сегодняшний день опыт отмены биологической терапии у детей, можно предположить, что более благоприятные исходы при отмене ГИБП отмечены у пациентов, которым терапия БПВП проводилась более 2-х лет, а медикаментозная ремиссия наблюдалась не менее 6 месяцев [9].

Заключение

1. В настоящее время при лечении ЮИА принята концепция ранней, агрессивной терапии, которая заключается в быстрой постановке правильного диагноза, определении степени активности заболевания и ранним назначением БПВП и ГИБП.

2. Подход Treating to Target («лечение до цели») заключается в раннем назначении противоревматической терапии и ее эскалации при отсутствии эффекта через 3 месяца непрерывного лечения (50 % улучшения по критериям (АКРпеди), низкой активности заболевания или клинической ремиссии через 6 месяцев от начала терапии).

3. НПВП и внутрисуставные ГКС рекомендованы в качестве терапии первой линии при олигоартикулярном ЮИА, а также в качестве дополнительного противовоспалительного лечения к БПВП и ГИБП.

4. Пероральные ГКС могут быть назначены коротким курсом (<3 месяцев) в качестве переходной терапии во время начала или эскалации терапии у пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания с использованием максимально короткой продолжительности и минимальной дозы ГКС, необходимой для контроля симптомов.

5. При постановке диагноза МТХ является стандартной базисной терапией и благодаря своей высокой эффективности и безопасности относится к наиболее часто назначаемым БПВП при лечении ЮИА у детей.

6. При сохранении активности заболевания ГИБП рекомендуется назначать не позднее чем через 6 месяцев терапии метотрексатом. Ингибиторы ФНО являются биологическими препаратами первого выбора при несистемном ЮИА. Для лечения ЮИА у детей одобрены четыре ингибитора ФНО – адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб.

7. Препаратами первого выбора при лечении системного ЮИА являются ингибиторы IL-1 и IL-6. Для лечения системного ЮИА у детей одобрены три ингибитора ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб, ринолацепт [4]) и ингибитор IL-6 (тоцилизумаб).

8. После достижения низкой активности заболевания и длительной клинической ремиссии ЮИА (отсутствие клинических и лабораторных признаков заболевания) возможно обсуждение вопроса о деэскалации терапии, однако в настоящее время нет консенсусного документа по тактике отмены как БПВП, так и ГИБП у детей. Постепенный уход от терапии путем снижения дозы или увеличения интервалов между введениями позволяет добиться лучшего результата в сравнении с одномоментной отменой терапии.

Литература

1. Zaripova, L.N., Midgley, A., Christmas, S.E., Beresford, M.W., Baildam, E.M., Oldershaw, R.A. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches / L.N. Zaripova [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2021, Aug 23. – 19(1):135. – doi: 10.1186/s12969-021-00629-8. PMID: 34425842; PMCID: PMC8383464.

2. Ringold, S., Angeles-Han, S.T., Beukelman, T., Lovell, D., Cuello, C.A., Becker, M.L., Colbert, R.A., Feldman, B.M., Ferguson, P.J., Gewanter, H., Guzman, J., Horonjeff, J., Nigrovic, P.A., Ombrello, M.J., Passo, M.H., Stoll, M.L., Rabinovich, C.E., Schneider, R., Halyabar, O., Hays, K., Shah, A.A., Sullivan, N., Szymanski, A.M., Turgunbaev, M., Turner, A., Reston, J. Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Entesitis / S. Ringold [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2019, Jun. – 71(6):846–863. – doi: 10.1002/art.40884. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31021537; PMCID: PMC6561114.

3. Blazina, Š., Markelj, G., Avramović, M.Z., Toplak, N., Avčin, T. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Clinical Guide / Š. Blazina [et al.] // *Paediatr Drugs.* – 2016, Dec. – 18(6):397–412. – doi: 10.1007/s40272-016-0186-0. PMID: 27484749.

4. Ванони, Ф., Миноя, Ф., Малаттия, С. Биологические препараты при ювенильном идиопатическом артрите: описательный обзор / Ф. Ванони [и др.] // Eur J Pediatr. – 2017. – 176, 1147–1153. – <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2960-6>.
5. Столл, М.Л., Крон, Р.К. Лечение ювенильного идиопатического артрита: революция в уходе / М.Л. Столл, Р.К. Крон // Педиатр-ревматолог. – 2014. – 12, 13 – <https://doi.org/10.1186/1546-0096-12-13>.
6. Ringold, S., Weiss, P.F., Beukelman, T., DeWitt, E.M. American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications / S. Ringold [et al.] // Arthritis Rheum. – 2013. – 65(10):2499–2512. – doi: 10.1002/art.38092.2013.
7. Хорнеф, Г., Кляйн, А., Гансер, Г. Протоколы по классификации, мониторингу и терапии в детской ревматологии (PRO-KIND): результаты работы рабочей группы по полиартикулярному ювенильному идиопатическому артриту / Г. Хорнеф [и др.] // Педиатр-ревматолог. – 2017. – 15, 78. – <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0206-9>.
8. Цулукия, И.Т., Алексеева, Е.И., Дворяковская, Т.М. Отмена ингибиторов фактора некроза опухоли-α при достижении лекарственной ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений / И.Т. Цулукия [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – 17(4): 48–58. – DOI: 10.20953/1817-7646-2022-4-48-58.
9. Клинические рекомендации Минздрава России. Юношеский артрит у детей. Год утверждения: 2016 г. ID: КР477. Союз педиатров России.

MODERN APPROACHES TO THE MEDICAL TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN CHILDREN

Nazarchuk I.I.

*Institute of Advanced Training and retraining of healthcare personnel of the educational institution «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Republic of Belarus*

The article reviews the main groups of drugs used to treat juvenile idiopathic arthritis in children. An algorithm for differentiated treatment depending on the form of arthritis is presented. Approaches to the management of patients receiving basic anti-inflammatory drugs and genetically engineered biological drugs are described. The results of randomized controlled trials assessing the effectiveness of drugs used to treat juvenile idiopathic arthritis in children are reviewed.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, children, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoid drugs, methotrexate, disease-modifying anti-inflammatory drugs, genetically engineered biological drugs, randomized controlled trials.

Поступила 28.08.2024