

З.О. Чалей, К.Д. Шинкоренко

**СЛОЖНОСТИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

*Научные руководители: канд. мед. наук, доц. А.Н. Башлакова,
ст. преп. Е.А Мороз*

2-я кафедра детских болезней

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Z.O. Chaley, K.D. Shinkorenko

**COMPLEXITIES OF GENETIC ENGINEERING THERAPY IN PATIENTS
WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS**

*Tutors: PhD in Medicine, associate professor A.N. Bashlakova,
senior lecturer A.A. Maroz*

2nd Department of Children's Diseases

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. На примере клинического случая представлены сложности индивидуального подхода в выборе противоревматических лекарственных препаратов, эффективность и безопасность переключения на второй генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) при неэффективности первого ГИБП.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, генно-инженерная терапия, системные проявления, канакинумаб, тоцилизумаб.

Resume. Using a clinical case study as an example, this article presents the challenges of an individualized approach in selecting antirheumatic drugs, as well as the efficacy and safety of switching to a second biologic disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD) in patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) who did not respond to the first bDMARD.

Keywords: Juvenile rheumatoid arthritis, genetic engineering therapy, systemic manifestations, canakinumab, tocilizumab.

Актуальность. Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) - хроническое прогрессирующее системное заболевание соединительной ткани, с преимущественным поражением суставов по типу эрозивно-деструктивного прогрессирующего артрита, сопровождающееся возможными внесуставными проявлениями. Заболевание с системным началом встречается в 4–17 % случаев. В 2025 году количество пациентов с ЮРА в РБ составило 1678, из них 138 детей получало генно-инженерную терапию. В случае отсутствия лечения данная патология приводит к нарушению роста и развития ребенка, ранней инвалидизации и преждевременным летальным исходам.

Согласно протоколу МЗ РБ: «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями» лечение ЮРА на современном этапе включает базисные противовоспалительные препараты (метотрексат), глюкокортикоиды (метилпреднизолон), генно-инженерные биологические препараты [2]. Мишенями для ГИБП являются цитокины и их рецепторы, костимулирующие молекулы, CD-маркеры. Для ГИБП характерны выраженный клинический эффект и достоверно доказанное торможение прогрессирования деструкции хрящевой и костной ткани суставов. Большинство ГИБП являются моноклональными антителами

к провоспалительным цитокинам, их рецепторам или иммунокомпетентным клеткам [4].

Цель: на примере клинического случая представить необходимость индивидуального подхода в выборе противоревматических лекарственных препаратов.

Задачи:

1. Проанализировать симптомы системного проявления заболевания.
2. Оценить симптоматику и течение заболевания на фоне терапии тоцилизумабом и канакинумабом.

Материалы и методы. История болезни пациента В, 8 лет, находившегося на лечении в УЗ «2-я Городская детская клиническая больница» г. Минска с диагнозом «Юношеский артрит с системным началом».

Результаты и их обсуждение. У мальчика В. в возрасте 3 лет появились жалобы на повышение температуры тела до фебрильных значений, снижение аппетита, пятнисто-папулезная сыпь, разжиженный стул, слабость в ногах. В течение 2 месяцев стационарного лечения на фоне непрерывной антибактериальной терапии сохранялась фебрильная лихорадка, которая нормализовалась лишь после назначения дексаметазона в течение 5 дней, после отмены вновь эпизоды гипертермии. По результатам колоноскопии с биопсией (морфология терминального очагового неспецифического илеита, не позволяет исключить болезнь Крона, инфекционную, лекарственную энтеропатию), с диагнозом: Болезнь Крона? ПИД? ССВО. выписан домой с рекомендациями продолжить терапию метилпреднизолоном 8 мг/сут, месаколом с постепенной отменой. В течение 1 года 10 месяцев самочувствие ребёнка было удовлетворительным, лихорадка не повторялась, болей в суставах и сыпи не было. В возрасте 5 лет появилась фебрильная лихорадка, чаще вечером и ночью, мигрирующая сыпь на верхних и нижних конечностях, группирующаяся в области суставов, с дальнейшим распространением на живот и спину. Был выставлен диагноз: Ювенильный идиопатический артрит с системным началом. Проводилась пульс-терапии метилпреднизолоном. В связи с ухудшением клинической и лабораторной картины назначен тоцилизумаб, но мать ребенка от терапии отказалась. На амбулаторном этапе продолжена терапия метилпреднизолоном, метотрексатом подкожно с плохой переносимостью, частые ОРВИ. При попытке снижения дозы ГКС появлялась фебрильная температура. Через 4 месяца появились жалобы на боли в животе, повышение температуры тела до 40°C, боли в левом коленном, голеностопных суставах, мелкоточечную сыпь по передней поверхности грудной клетки, затем рвота, кровь в стуле. Для уточнения диагноза ребенку была проведена колоноскопия, биопсия, капсульная эндоскопия, болезнь Крона была исключена. По результатам обследования был выставлен диагноз: Ювенильный идиопатический ревматоидный артрит, системный вариант (кожный, гематологический, суставной синдром, лихорадка, гепатомегалия), серонегативный по ревмофактору, гормонрезистентный вариант, активность 3 ст, ФК2с. Ребенок получал метилпреднизолон в дозе 16 мг/сут, за весь период удалось снизить 4мг/сут. С учётом ухудшения состояния, высокого уровня интерлейкина-6, начата генно-инженерная биологическая терапия тоцилизумабом 12 мг/кг внутривенно каждые 2 недели. Далее появился компрессионный перелом грудных позвонков, начата терапия золендроновой

кислотой, постепенно снижена доза ГКС до полной отмены. Терапию тоцилизумабом получал регулярно. На фоне терапии лихорадка купирована, сыпь сохранялась. Учитывая аутоагрессивный характер заболевания, неэффективность проводимой терапии тоцилизумабом, наличие активных системных проявлений (сыпь) и суставного синдрома, ребенку по жизненным показаниям произведено переключение генно-инженерной биологической терапии с тоцилизумаба на блокатор ИЛ-1 бета канакинумаб в дозе 4 мг/кг/введение подкожно раз в 4 недели. Проводилось обследование, на основании которого зарегистрирована ремиссия заболевания, рекомендовано продолжить терапию канакинумабом. Диагноз: Юношеский артрит с системным началом. Активность 2-1 степени. Рентгенологическая стадия 1. Функциональный класс 1. На фоне лечения отмечалось полное купирование системных проявлений и суставного синдрома. Проведённое обследование подтвердило эффективность и безопасность проводимой терапии. Ребенку по жизненным показаниям необходимо продолжить генно-инженерную биологическую терапию канакинумабом длительно.

ИЛ-6 – многофункциональный интерлейкин, секретируемый Т-клетками, макрофагами и другими типами клеток. При системном ЮИА уровни сывороточного ИЛ-6 коррелируют с суставным синдромом, лихорадкой, тромбоцитозом, остеопорозом и задержкой роста [1]. Тоцилизумаб – это гуманизированные моноклональные антитела к человеческому ИЛ-6-рецептору.

ИЛ-1-бета играет важную роль в развитии как местного, так и системного воспалительного процесса. Гиперпродукция ИЛ-1-бета приводит к разрушению костной ткани при ЮИА путем активации внеклеточных матриксных ферментов хондроцитами, вызывающими деструкцию хряща суставов; подавления синтеза протеогликана и образование коллагена; стимуляции дифференцировки остеокластов, вызывающих костную резорбцию. ИЛ-1 β индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6. Гиперпродукция ИЛ-1 ассоциируется с развитием разнообразных «общих» симптомов: ИЛ-1 индуцирует лихорадку, участвует в развитии воспалительной и нейропатической боли, вызывает потерю аппетита, депрессию, недомогание, социальную дезадаптацию, нарушение сна и др. [3]. Канакинумаб – человеческие анти-ИЛ 1 β моноклональные антитела, которые нейтрализуют биологическую активность ИЛ 1 β .

Выводы:

Поскольку, по современным представлениям, ЮРА – это гетерогенная группа воспалительных заболеваний с различными патогенетическими особенностями развития, не все препараты из группы генно-инженерных оказываются эффективными. В таких случаях необходимо переключение на препарат, действующий на другие цитокины (интерлейкин-1), что способствует развитию ремиссии системных проявлений у больных с ЮРА.

Литература

1. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита / Х. Михельс, И. П. Никишина, Е. С. Федоров и др. // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 1. – С. 78-93.
2. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями» [Электронный ресурс] // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – 21.01.2025. – 8/42678. – Режим доступа:

<https://pravo.by> (дата обращения: 15.05.2026).

3. Насонов Е.Л. Роль интерлейкина-1 в развитии заболеваний человека: перспективы фармакотерапии. Обзор литературы // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 8. – С. 999–1005. – DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201781.

4. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения / А. А. Баранов, Е. И. Алексеева, С. И. Валиева и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 33–50.