

# ЭВОЛЮЦИЯ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Василевский И.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

(Опубликовано: журнал «Медицинские новости», 2019.- № 2.- С.37-43).

## Резюме

Фармакотерапия ревматических заболеваний остается одной из наиболее сложных проблем современной клинической медицины. В реальной врачебной практике лечение указанных болезней претерпело значительные изменения в связи с углублением и детализацией научных знаний по данной проблеме. Клиническая медицина все более приближается к персонифицирующей медицине, к лечению не болезни в целом, а конкретного пациента с его индивидуальными особенностями фенотипа и эндотипа, как важнейшими составляющими гетерогенности большинства заболеваний. Это положение касается и детской ревматологии, в частности, стратегии лечения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). На основании многочисленных литературных данных и собственных клинических наблюдений приводится комплексный анализ эволюции клинико-фармакологической стратегии лечения одного из серьезных ревматических заболеваний – ЮИА. С позиций клинической фармакологии рассматриваются вопросы оптимального персонифицирующего назначения терапии при различных фенотипических вариантах заболевания. Несмотря на довольно высокую эффективность современных базисных противовоспалительных ЛС и особенно генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), с учетом новейших данных по иммунопатогенезу ревматических заболеваний, включая ЮИА, продолжается разработка противовоспалительных ЛС нового поколения. Это препараты, получившие название малых ингибирующих молекул (small inhibitory molecules), предназначены для приема внутрь. Представленная информация имеет большое практическое значение не только для педиатров, ревматологов, но и врачей других специальностей.

Ключевые слова: клиническая фармакология, фармакотерапия, ревматические заболевания, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), стандартные противовоспалительные средства, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), малые ингибирующие молекулы.

## Summary

Pharmacotherapy of rheumatic diseases remains one of the most difficult problems of modern clinical medicine. In real medical practice, the treatment of these diseases has undergone significant changes in connection with the deepening and detailing of scientific knowledge on this issue. Clinical medicine is increasingly approaching personalized medicine, treating not the disease

as a whole, but a specific patient with its individual phenotypes and endotypes, as the most important components of the heterogeneity of most diseases. This provision applies to children's rheumatology, in particular, the strategy of treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA). Based on numerous literature data and own clinical observations, a comprehensive analysis of the evolution of the clinical and pharmacological strategy for the treatment of one of the serious rheumatic diseases - JIA is given. From the standpoint of clinical pharmacology, questions of the optimal personifying appointment of therapy for various phenotypic variants of the disease are considered. Despite the rather high effectiveness of modern basic anti-inflammatory drugs and especially genetically engineered biological preparations (GIBP), taking into account the latest data on the immunopathogenesis of rheumatic diseases, including JIA, the development of new generation anti-inflammatory drugs continues. These drugs, called small inhibitory molecules, are designed for oral administration. The presented information is of great practical importance not only for pediatricians, rheumatologists, but also doctors of other specialties.

Key words: clinical pharmacology, pharmacotherapy, rheumatic diseases, juvenile idiopathic arthritis (JIA), standard anti-inflammatory drugs, genetically engineered biological preparations (GIBT), small inhibiting molecules.

По классификации ILAR (International League of Associations for Rheumatology – Всемирной лиги ревматологических ассоциаций) ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – это артрит неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет, при исключении другой патологии суставов [1,2].

В настоящее время общепринятой является классификация ЮИА Всемирной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) второго пересмотра (Эдмонтон, 2001), в соответствии с которой выделяют следующие варианты заболевания:

- системный ювенильный идиопатический артрит;
- олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит;
- полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, РФ-негативный;
- полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, РФ-позитивный;
- ювенильный псориатический артрит;
- артрит, ассоциированный с энтезитом;
- недифференцированный артрит.

На современном этапе в клинической медицине при лечении различных заболеваний широко внедряются методы идентификации фенотипов и эндотипов патологических состояний [3,4,5]. Как указывает академик РАН, профессор Чучалин А.Г., проблема изучения биологических маркеров охватывает широкие области знаний от скрининга, стратификации

рисков, диагностического процесса, оценки степени тяжести заболевания, контроля над течением болезни, идентификация фенотипов и эндотипов с той или иной патологией, что позволяет оптимизировать лечение пациентов с позиций стратегии персонализированной терапии [6]. Miossec P. с соавт. [7], Okada Y. [8], Nigrovic P.A. с соавт. [9] считают, что ревматоидный артрит (РА) у взрослых и ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), характерный для детей, в силу значительной гетерогенности (наличия различных фенотипов и эндотипов) являются примером той патологии, где крайне важен персонализированный подход к лечению пациентов.

Традиционным является рассмотрение фенотипа как результат взаимодействия наследственных признаков организма (генотипа) и факторов внешней среды. Под фенотипом на практике понимают определенные клинические и морфологические характеристики у конкретного пациента, основные звенья патогенеза, а также индивидуальный ответ на применяемую лекарственную терапию. Более глубокое изучение сущности патобиологических процессов на молекулярном уровне представляет собой выявление эндотипов в механизмах развития анализируемого заболевания у конкретного пациента. В то время как фенотипы аутоиммунных заболеваний опираются на объективные характеристики пациентов, в основе эндотипов лежат различные иммунные процессы, протекающие у конкретного пациента при данном заболевании [10].

Научные достижения последнего времени в вопросах клинической ревматологии и иммунологии привели к разработке и внедрению не только новых оригинальных методов диагностики, но и лечения ревматических заболеваний как у взрослых, так и у детей. Ведущий лидер мировой ревматологии, академик РАН, профессор Насонов Е.Л. указывает [11], что по современным представлениям, в основе патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов («дисбаланс») иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды. Особое внимание привлечено к провоспалительным цитокинам – фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкину 6 (ИЛ6), а также ИЛ12, ИЛ17, ИЛ23 и др., участвующим в развитии хронического воспаления, приводящего к деструкции суставов и других органов и систем. Фундаментальное значение в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний играют дефекты В-клеточной толерантности, которые приводят к синтезу аутоантител, поддерживающих воспаление и деструкцию тканей организма человека, и способствуют нарушению Т-клеточного иммунного ответа. Все это вместе взятое, подчеркивает академик Насонов Е.Л., делает перечисленные выше провоспалительные цитокины и В- и Т-клетки перспективными терапевтическими мишенями для лечения

аутоиммунных ревматических заболеваний [12].

Фармакотерапия ревматических заболеваний остается одной из наиболее сложных проблем современной клинической медицины. Это положение является особо актуальным применительно к детям и подросткам [13]. Основная цель проводимой терапии - стабилизация патологического процесса, предотвращение его обострения, реабилитация функциональных нарушений, возникающих у ребенка в результате болезни, улучшение качества жизни пациентов. Лекарственная терапия пациентов с ЮИА до недавнего времени была основана на применении трех групп лекарственных средств (ЛС) – нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС), глюкокортикоидов (ГК) и базисных иммуносупрессивных препаратов.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) относятся к числу наиболее важных лекарственных средств, особенно при лечении ревматических заболеваний и поражений опорно-двигательного аппарата. Это определяется уникальным сочетанием противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и антитромботических свойств, перекрывающих почти весь спектр основных симптомов наиболее характерных для заболеваний ревматической природы. Такого одновременного сочетания положительных эффектов не наблюдается ни у одного из известных в медицине лекарственных средств. Как установлено, ключевым элементом механизма фармакологических эффектов НПВС является угнетение синтеза простагландинов (ПГ), обусловленное ингибированием фермента ЦОГ, основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты (АК) [14,15].

На основании литературных данных схематично по определенным свойствам НПВС можно расположить следующим образом [16,17].

- по убыванию противовоспалительного действия в порядке ранжирования: индометацин → флурбипрофен → диклофенак (ацеклофенак) → пироксикам → кетопрофен → напроксен → фенилбутазон → ибупрофен → кеторолак → лорноксикам → ацетилсалициловая кислота;

- по убыванию анальгетической активности: лорноксикам → кеторолак → диклофенак (ацеклофенак) → индометацин → ибупрофен → ацетилсалициловая кислота → кетопрофен;

- по риску кумуляции и нежелательному лекарственному взаимодействию: пироксикам → ацеклофенак → мелоксикам → кеторолак → ибупрофен → диклофенак → лорноксикам.

К сожалению, применение НПВС и ГК оказывает обезболивающий и противовоспалительный эффекты, но не способствует предотвращению деструкции суставов и инвалидизации пациентов. В клинической практике при ЮИА уже давно применяются иммуносупрессивные ЛС, которые могут приостанавливать развитие системных проявлений

и прогрессирование деструкции суставов. «Золотым стандартом» в терапии ЮИА считают метотрексат (МТХ) – цитостатический препарат из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты. МТХ обладает хорошим профилем безопасности. Для снижения риска развития нежелательных эффектов пациентам назначают фолиевую кислоту (1-5 мг) в те дни, когда МТХ не используется (при одновременном назначении фолиевая кислота может снижать эффективность МТХ). Следует отметить важную особенность практического плана – метотрексат используется 1 раз в неделю.

Метотрексат является самым распространенным базисным препаратом для лечения различных вариантов ювенильного артрита. Принципы его назначения и тактические возможности терапии позволяют контролировать как системные, так и суставные варианты заболевания. Реализация новых подходов в виде применения комбинированной пульс-терапии с высокими дозами метотрексата даёт возможность улучшения прогноза больных с тяжёлыми системными вариантами, рефрактерными к традиционной терапии. Длительное применение метотрексата способно модифицировать течение ювенильного хронического артрита и отличается относительной безопасностью при соблюдении мониторинга побочных реакций. Использование в качестве иммуносупрессивного ЛС метотрексата является препаратом выбора во всем мире при терапии различных форм ЮИА [18,19,20,21].

Несмотря на вышесказанное, в мировой литературе имеются данные, свидетельствующие о разном терапевтическом эффекте МТХ у пациентов с одним и тем же вариантом ЮИА. Внутриклеточная концентрация метотрексата зависит не только от внеклеточной концентрации указанного препарата, но и от транспортеров элиминации, активно участвующих в удалении его из клетки. На уровень концентрации МТХ в клетке влияют ряд факторов и, прежде всего, активность гена множественной лекарственной устойчивости (MDR1). Продуктом гена множественной лекарственной устойчивости является экспрессия белка Р-гликопротеина (P-gp) – важного мембранного транспортера для многих ЛС [22]. На основании клинико-иммунологических, биохимических и молекулярно-генетических исследований обнаружен полиморфизм гена MDR1 у пациентов с ЮИА, влияющих на концентрацию МТХ и, следовательно, на эффективность проводимой терапии данным иммуностатическим ЛС.

Для MDR1-зависимого фенотипа характерны более высокая активность заболевания, высокие уровни ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. Этот фенотип чаще встречается у пациентов с генотипом СТ и СС полиморфизма С3435Т гена MDR1, отмечается более высокое образование Р-гликопротеина, при этом отмечается низкая концентрация МТХ в сыворотке крови у пациентов даже при правильно рассчитанной дозе ЛС. MDR1-независимый фенотип характеризуется более низкой активностью заболевания, низким содержанием ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 в сыворотке крови, наиболее часто встречается генотип ТТ полиморфизма С3435Т гена MDR1, снижение

уровня Р-гликопротеина и более высокие значения концентрации МТХ в сыворотке крови у пациентов с ЮИА [3,23].

По мере накопления научных знаний об иммуногенезе ревматических заболеваний [24], в начале XXI века были разработаны инновационные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – моноклональные антитела (мАТ) и рекомбинантные белки, ингибирующие активность важнейших провоспалительных цитокинов, а также патологическую активацию Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, многие из которых на сегодняшний день успешно применяются в клинической практике, включая при ЮИА, во всем мире. ГИБП используют для биологической терапии болезней, патогенез которых включает воспаление, лихорадку, иммунопатологические синдромы, опухолевый процесс. ГИБП обладают чертами, характерными для базисных противовоспалительных ЛС (подавление воспалительной активности, торможение деструкции суставов, возможное индуцирование ремиссии), но их эффект, как правило, развивается значительно быстрее и более выражен, в том числе в отношении торможения деструкции суставов, чем при использовании «стандартных» противоревматических ЛС [11,12,25,26].

Одной из наиболее значимых для патогенеза ЮИА мишеней является ФНО- $\alpha$  – цитокин, выполняющий очень важные функции в формировании системного воспалительного процесса. Первично он регулирует рост, выживаемость и функции клеток иммунной системы. Биологические функции ФНО- $\alpha$  при ревматических заболеваниях включают индукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, GM-CSF, INF- $\gamma$ , что дало основание утверждать о том, что ФНО- $\alpha$  находится на вершине провоспалительного цитокинового каскада. ФНО- $\alpha$  способен индуцировать гибель клеток путем апоптоза, запускать каскад воспалительных реакций, ингибировать канцерогенез и репликацию вирусов. Важным является тот факт, что ФНО- $\alpha$  играет большую роль в генезе деструктивных процессов при ревматических заболеваниях, в которые вовлечены остеокласты, синовиальные фибробласты и хондроциты, и с его гиперпродукцией связаны такие клинические проявления, как боль, отек, формирование костных эрозий и сужение суставной щели [12,27].

Ингибция действия ФНО- $\alpha$  позволяет рассчитывать на устранение указанных патологических процессов и обеспечить предупреждение необратимых структурных изменений суставов. Поэтому среди широкого спектра ГИБТ, применяющихся для лечения РА, ингибиторы ФНО- $\alpha$  занимают особое место. В своей обзорной статье о прошлом, настоящем и будущем анти-ФНО- $\alpha$ -терапии Monaco С. с соавт [27] подчеркивают, что анти-ФНО- $\alpha$ -терапия ревматоидного артрита в настоящее время является стандартом медицинской помощи пациентам с данным заболеванием. Это особенно важно для больных с недоста-

точным эффектом на прием метотрексата, когда активно назначается комбинированная терапия ингибиторов ФНО- $\alpha$  и МТХ.

Академик Е.Л.Насонов с соавт. [11,28] указывают, что в последние годы особое внимание привлекает ИЛ-6 – мультифункциональный цитокин, продуцируемый различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, моноциты, фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки, клетки трофобласта, опухолевые клетки и др. Один из наиболее характерных системных провоспалительных эффектов ИЛ – стимуляция острофазового воспалительного ответа, связанного с увеличением экспрессии гена ИЛ-6 в печени, которая проявляется в повышении С-реактивного белка, фибриногена, сывороточного амилоидного белка А-SAA.

Развитие таких системных проявлений ЮИА, как лихорадка, высокая концентрация белков острой фазы воспаления, снижение концентрации железа, анемия, тромбоцитоз, а также такого грозного осложнения, как амилоидоз, связывается с гиперпродукцией ИЛ-6. ИЛ-6 также стимулирует костную резорбцию и активацию остеокластов. Высокие сывороточные концентрации самого цитокина и его рецептора коррелируют с активностью заболевания и прогрессированием костно-хрящевой деструкции. В настоящее время разрабатывается широкий спектр моноклональных антител (мАТ), блокирующих активность как самого ИЛ-6, так и его рецепторов, применение которых на практике будет не менее важным достижением персонализированной фармакотерапии воспалительных заболеваний, чем создание ингибиторов ФНО- $\alpha$ , считает академик Е.Л.Насонов [11].

Внимание исследователей привлекает обнаруженная субпопуляция Т-лимфоцитов – Th17-клеток, изучение биологических свойств которых показало решающую значимость ИЛ-17 и ИЛ-23 в патогенезе ревматоидных заболеваний [29,30]. Th17-клетки синтезируют широкий спектр цитокинов, семейство которых включает в себя 6 членов: ИЛ-17А, ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17Е (или ИЛ-25), ИЛ-17F. Главными продуцентами Th17-клеток являются два члена семейства - ИЛ-17А и ИЛ-17F. Функционально более активным выделяют ИЛ-17А, который играет решающую роль в аутоиммунном воспалении суставов и околосуставных тканей. Важным механизмом в патогенезе костно-хрящевой деструкции при аутоиммунном артрите является ИЛ-17А-индуцированная экспрессия RANKL (цитокин семейства ФНО- $\alpha$ ) синовиальными фибробластами и остеобластами, которая приводит к секреции остеокластогенных факторов (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ). Также ИЛ-17А индуцирует секрецию целого ряда цитокинов, хемокинов, металлопротеиназ и других провоспалительных медиаторов и способствует привлечению нейтрофилов к органу-мишени [31].

Несмотря на довольно высокую эффективность современных базисных противовоспалительных ЛС и особенно генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), с учетом

новейших данных по иммунопатогенезу ревматических заболеваний, включая ювенильный идиопатический артрит, продолжается разработка противовоспалительных ЛС нового поколения. Эти препараты представляют собой низкомолекулярные химически синтезированные вещества, получившие название малых ингибирующих молекул (small inhibitory molecules) и предназначенные для приема внутрь [32,33,34,35]. Точка приложения разрабатываемых противовоспалительных ЛС нового поколения – тирозинкиназы, ферменты, участвующие в регуляции внутриклеточной сигнализации, определяющей биологическую активность вышеупомянутых цитокинов [36,37]. По мнению академика Е.Л.Насонова, особенно важную роль в регуляции активности цитокинов играют тирозинкиназы, в первую очередь Janus-ассоциированные киназы (JAK), функционально тесно связанные цитоплазматическими белками (STAT – Signal Transducer and Activator of Transcription). JAK-STAT путь передает сигналы от цитокинов через соответствующие трансмембранные рецепторы к ядерным генам-мишеням. По современным представлениям, именно сигнальная система JAK-STAT является ключевым компонентом регуляции иммунитета и гемопоеза [11,38]. Следует подчеркнуть, что по образному выражению ведущего ревматолога современности, академика Е.Л.Насонова, разработка ингибиторов сигнальных молекул на современном этапе является конкретным примером достижений «трансляционной» медицины в ревматологии в 21 веке [32].

Как следует из вышеуказанного, лечение ревматических болезней в реальной практике врача претерпело значительные изменения в связи с углублением и детализацией научных знаний по данной проблеме. Клиническая медицина все более приближается к персонифицирующей медицине, к лечению не болезни в целом, а конкретного пациента с его индивидуальными особенностями фенотипа и эндотипа, как важнейшими составляющими гетерогенности большинства заболеваний [39,40]. Это положение касается и детской ревматологии, в частности, стратегии лечения ювенильного идиопатического артрита. Если в последней четверти XX века лечение ЮИА было основано на «принципе пирамиды» (его начинали преимущественно с нестероидных противовоспалительных ЛС и глюкокортикоидов, к которым постепенно добавляли иммунодепрессанты), то на современном этапе подходы к терапии ЮИА значительно изменились. Благодаря разработке и внедрению в реальную врачебную практику новых препаратов, обладающих способностью селективно блокировать отдельные звенья иммунопатогенеза заболевания, стало возможным достижение контроля течения ЮИА [41].

В течение ряда лет в Беларуси проводится лечение ЮИА с использованием ГИБП, в частности, с применением ингибитора ФНО- $\alpha$  – адалимумаба и ингибитора ИЛ-6 – тоцилизумаба. Назначение пациентам с ЮИА указанных иммунобиологических ЛС показало



высокую эффективность лечения системных и полиартикулярных форм ювенильного идиопатического артрита в случаях резистентных к стандартной противоревматической терапии или при непереносимости базисных противоревматических ЛС [42,43].

В таблице 1 представлен перечень лекарственных средств, которые используются на современном этапе для лечения ревматоидного артрита (РА).

Таблица 1

Лекарственные средства для лечения ревматоидного артрита  
(систематизация автора)

<b>«Стандартные» противовоспалительные ЛС</b>	
НПВС	Диклофенак, нимесулид, мелоксикам и др.
Глюкокортикоиды	Преднизолон, метилпреднизолон, бетаметазон
Иммуносупрессивные ЛС	Метатрексат, сульфасалазин, циклоспорин А
<b>Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – моноклональные антитела</b>	
Ингибиторы ФНО- $\alpha$	Адалimumаб, инфликсимаб, голимумаб, этанерцепт,
Ингибиторы ИЛ-1	Анакинра
Ингибиторы ИЛ-1 $\beta$	Канакинумаб
Ингибиторы ИЛ-6	Тоцилизумаб
Избирательное подавление патологической CD28- CD80/86-зависимой активности Т-клеток	Абатацепт
Моноклональные антитела к ИЛ-12/ИЛ-23	Устекинумаб
Химерные моноклональные антитела к CD20+В-лимфоцитов	Ритуксимаб
Пегилированные моноклональные антитела	Цертолизумаб
<b>Ингибиторы тирозин-киназы (малые ингибирующие молекулы)</b>	
Ингибиторы JAK	Тофацитиниб (ТОФА)
Ингибиторы Syk	Фостаматиниб (ФОСТ)
Ингибиторы MAPK	Памапимод
<b>Другие малые ингибирующие молекулы</b>	
Ингибиторы синтеза ИЛ-12 и ИЛ-23	Апилимод мезилат
<b>Иммунокорректирующая терапия при синдроме вторичной иммунной недостаточности (иммунозаместительная)</b>	
Внутривенные иммуноглобулины	Октагам, биовен моно

С целью практического информирования врачей об основных современных возможностях лечения различных вариантов ЮИА (более подробный протокол ведения подобных пациентов представлен в специальных доступных литературных источниках), в данной публикации используются материалы Научного центра здоровья детей и Первого Москов-

ского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Москва, Российская Федерация), в частности, лекция в рамках непрерывного профессионального образования врачей ведущего детского ревматолога России, профессора Е.И.Алексеевой. На основании большого фактического материала по Российской Федерации автор представляет современную тактику лечения различных клинических вариантов ювенильного идиопатического артрита [2].

### Системный ювенильный идиопатический артрит

Всем пациентам на этапе обследования при наличии лихорадки и болевого синдрома назначают НПВС. Монотерапия НПВС проводится не более 1 мес вне зависимости от активности болезни и наличия факторов неблагоприятного прогноза. После верификации диагноза при опасных для жизни системных проявлениях (серозит, кардит, пневмонит, васкулит) проводят пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг массы тела на введение в течение 3, при необходимости — 5 последовательных дней в сочетании с приемом преднизолона *per os* в дозе 0,5–2,0 мг/кг массы тела в сут. Длительность приема преднизолона *per os* в терапевтической дозировке — не более 4 нед. При наличии стойкого артрита назначают внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов: бетаметазон — не чаще 1 раза в 6 мес, триамцинолона гексацетонид — не чаще 1 раза в 4 мес.

Пациентам с сЮИА без активного суставного синдрома назначают тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг массы тела на введение у детей с массой тела более 30 кг; в дозе 12 мг/кг массы тела на введение — у детей с массой тела менее 30 кг внутривенно 1 раз в 2 нед или моноклональные антитела к ИЛ 1 $\beta$  канакинумаб в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 нед. При сЮИА с активным суставным синдромом тоцилизумаб/канакинумаб сочетают с метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> на введение 1 раз в нед внутримышечно или подкожно. В случае неэффективности тоцилизумаба или канакинумаба в течение 3 мес (активные системные проявления, отсутствие 50% улучшения по критериям АКР<sub>педи</sub>) — переключение на канакинумаб/тоцилизумаб. Тоцилизумаб и канакинумаб по показанию «Системный ЮИА» зарегистрированы у детей с возраста 2 лет.

При неэффективности тоцилизумаба и канакинумаба — переключение на химерные моноклональные антитела к CD20+ В лимфоцитам — ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> в нед в течение 4 последовательных нед. При сЮИА с активным суставным синдромом без активных системных проявлений в течение не менее 1 года применяют ингибиторы ФНО- $\alpha$ : адалимумаб в дозе 40 мг, или 24 мг/м<sup>2</sup> на введение подкожно 1 раз в 2 нед, или этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение подкожно 2 раза в нед (или 0,8 мг/кг массы тела на введение 1 раз в нед) в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> на введение 1 раз в нед внутримышечно или

подкожно.

### Олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит

При низкой активности болезни, отсутствии контрактур в суставах и факторов неблагоприятного прогноза применяют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Монотерапия НПВС может продолжаться не более 2 мес. При наличии активного артрита проводят внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов: бетаметазон — не чаще 1 раза в 6 мес, триамцинолона гексацетонид — не чаще 1 раза в 4 мес. В случае неэффективности НПВС назначают метотрексат в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед подкожно или внутримышечно.

При высокой и средней активности болезни вне зависимости от факторов неблагоприятного прогноза, а также низкой активности болезни при наличии факторов неблагоприятного прогноза лечение метотрексатом назначают сразу после верификации диагноза. В случае неэффективности метотрексата (отсутствие 30% улучшения по педиатрическим критериям улучшения Американской коллегии ревматологов, АКР<sub>педи</sub>) через 3 мес (при необходимости — раньше) и/или его непереносимости применяются генноинженерные биологические препараты (ГИБП) — ингибиторы ФНО-α — человеческие моноклональные антитела к ФНО-α: адалимумаб в дозе 24 мг/м<sup>2</sup> на введение подкожно 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед или в качестве монотерапии, или растворимый рецептор к ФНО-α этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение подкожно 2 раза в нед (или 0,8 мг/кг массы тела на введение 1 раз в нед) в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед или также в качестве монотерапии. Адалимумаб применяется у детей с возраста 4 лет, этанерцепт — с 2 лет. При увеите предпочтительно применение адалимумаба. При неэффективности первого ингибитора ФНО-α (недостижение стадии неактивной болезни) в течение 4 мес (при необходимости — раньше) и/или его непереносимости — переключение на второй ингибитор ФНО-α или препарат с другим механизмом действия — блокатор костимуляции Т-лимфоцитов абатацепт в дозе 10 мг/кг массы тела на введение внутривенно по схеме 0–2–4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед. Абатацепт зарегистрирован по показанию ЮИА у детей с возраста 6 лет.

### Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, РФ-негативный

### Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, РФ-позитивный

До верификации диагноза применяют НПВС. При наличии выраженного артрита в качестве мост- (bridge)-терапии проводят внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов: бетаметазон — не чаще 1 раза в 6 мес, триамцинолона гексацетонид — не чаще 1 раза в 4 мес. При тяжелом течении болезни назначают глюкокортикоиды *per os* в дозе не более

0,25 мг/кг массы тела в сут в сочетании с иммунодепрессантами. При высокой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза или при средней и низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза сразу после верификации диагноза назначают метотрексат в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед подкожно или внутримышечно, или лефлуномид в дозе 0,6 мг/кг в сут (не > 20 мг/сут).

При непереносимости и/или неэффективности метотрексата или лефлуномида через 3 мес или при высокой или средней активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза применяют ГИБП — ингибиторы ФНО- $\alpha$ : адалимумаб в дозе 24 мг/м<sup>2</sup> на введение подкожно 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед, или этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение подкожно 2 раза в нед (или 0,8 мг/кг массы тела на введение 1 раз в нед) в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед, или абатацепт в дозе 10 мг/кг массы тела на введение внутривенно по схеме 0–2–4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед, или антитела к рецептору ИЛ 6 тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг массы тела на введение у детей с массой тела более 30 кг, в дозе 10 мг/кг массы тела на введение у детей с массой тела менее 30 кг внутривенно 1 раз в 4 нед в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед. Тоцилизумаб зарегистрирован у детей с возраста 2 лет.

При неэффективности первого ингибитора ФНО- $\alpha$  (недостижение стадии неактивной болезни) в течение 4 мес (при необходимости — раньше) и/или его непереносимости применяют второй ингибитор ФНО- $\alpha$  или препарат с другим механизмом действия. При неэффективности лекарственных средств с другим механизмом действия в качестве препаратов первого ряда назначают ингибиторы ФНО- $\alpha$ .

#### Ювенильный псориатический артрит

До верификации диагноза применяют НПВС. Монотерапию НПВС проводят не более 2 мес. При наличии активного артрита показаны внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов: бетаметазон — не чаще 1 раза в 6 мес, триамцинолона гексациетонид — не чаще 1 раза в 4 мес. При неэффективности НПВС и низкой активности болезни без факторов неблагоприятного прогноза назначают сульфасалазин в дозе 25–50 мг/кг массы тела в сут в 2 приема.

При высокой и средней активности болезни вне зависимости от факторов неблагоприятного прогноза, а также при низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза применяют метотрексат в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед подкожно или внутримышечно. В случае непереносимости и/или неэффективности метотрексата или сульфасалазина через 3 мес лечения, а также при высокой или средней активности

болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза назначают ингибиторы ФНО- $\alpha$ : адалимумаб в дозе 24 мг/м<sup>2</sup> на введение подкожно 1 раз в 2 нед в виде монотерапии или в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед, или этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение подкожно 2 раза в нед (или 0,8 мг/кг массы тела на введение 1 раз в нед) в виде монотерапии или в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед, или абатацепт в дозе 10 мг/кг массы тела на введение внутривенно по схеме 0–2–4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед.

#### Артрит, ассоциированный с энтезитом

При низкой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза применяются НПВС: диклофенак в дозе 2–3 мг/кг массы тела в сут, или нимесулид в дозе 3–5 мг/кг массы тела в сут, или мелоксикам в дозе 7,5–15 мг/сут. При наличии выраженного артрита в качестве мост-(bridge)-терапии проводят внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов: бетаметазон не чаще 1 раза в 6 мес, триамцинолона гексацетонид не чаще 1 раза в 4 мес.

При неэффективности НПВС в течении 2 мес, а также при средней и высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза назначают сульфасалазин в дозе 25–50 мг/кг массы тела в 2 приема. При неэффективности сульфасалазина при средней и высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза применяют метотрексат в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед подкожно или внутримышечно.

В случае непереносимости и/или неэффективности сульфасалазина или метотрексата в течение 3 мес, а также высокой и средней активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза назначают ингибиторы ФНО- $\alpha$ : адалимумаб в дозе 24 мг/м<sup>2</sup> на введение подкожно 1 раз в 2 нед или этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг на введение подкожно 2 раза в нед (или 0,8 мг/кг массы тела на введение 1 раз в нед). При развитии увеита предпочтительнее применять адалимумаб.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств (генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибиторов «сигнальных молекул» в сочетании со стандартными противовоспалительными ЛС привело к улучшению прогноза при ревматоидном артрите как у взрослых, так и у детей. В рамках стратегии ВОЗ «Лечение до достижения цели» (Treat To Target) задачей терапии РА и ЮИА является не только симптоматическое улучшение состояния пациента, а достижение

состояния клинической ремиссии, которая снижает инвалидность, улучшает качество жизни и увеличивает ее продолжительность [44,45,46].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология // Под ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой; Науч. центр здоровья детей РАМН, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. М.: ПедиатрЪ, 2013. 120 с.
2. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение // Вопросы современной педиатрии.- 2015.- Т. 14.- № 1.- С.78-94.
3. Рохлина Ф.В., Новик Г.А., Калинина Н.М., Бычкова Н.В. Фенотипы ювенильного идиопатического артрита // Леч.врач.- 2014.- № 8.
4. Василевский И.В. Фенотипы гаптоглобина - биологические маркеры бронхиальной астмы // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.- 2017.- № 1.- С.47–59.
5. Эндотипы и фенотипы астмы – от алгоритма обследования до подбора терапии // Медицинский совет.- 2015.- № 4.- С.8–18.
6. Чучалин А.Г. Биологические маркеры при респираторных заболеваниях // Тер. архив. - 2014.- N 3.- С.4-13.
7. Miossec P., Verweij C.L., Klareskog L. et al. Biomarkers and personalised medicine in rheumatoid arthritis: a proposal for interactions between academia, industry and regulatory bodies // Ann Rheum Dis. -2011.- V. 70.- № 10.- P.1713-1718.
8. Okada Y. From the era of genome analysis to the era of genomic drug discovery: a pioneering example of rheumatoid arthritis // Clin Genet. – 2014.- V. 86.- № 5.- P.432-440.
9. Nigrovic P.A., Raychaudhuri S., Thompson S.D. Genetics and the Classification of Arthritis in Adults and Children // ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY.- 2018.- V. 70.- № 1.- P.7–17.
10. Lotvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // J allergy clin immunol.- 2011.- P.335-360.
11. Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI в. // Научно-практическая ревматология. - 2014.- Т. 52.- № 2.- С.133–140.
12. Насонов Е.Л., редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА- ПРЕСС; 2013. 549 с.
13. Василевский И.В. Клиническая фармакология и педиатрическая практика // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.- 2014.- № 6.- С.5–23.

14. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Современные аспекты применения нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии. Лекции для практикующих врачей.- М.- 2007.- С.167–179.
15. Василевский И.В. Клинико-фармакологическая гетерогенность нестероидных противовоспалительных лекарственных средств: фокус на ацеклофенак // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.- 2015- № 2.- С.61–78.
16. Верткин А.Л., Прозорова В.К., Сычев Д.А. Нестероидные противовоспалительные средства // В книге Клиническая фармакология: учеб. / под ред. В.Г.Кукеса.- 4 изд.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- С.727-748.
17. Василевский И.В. Клинико-фармакологические подходы к применению современных нестероидных противовоспалительных средств // Актуальные вопросы специализированной медицинской помощи, новые направления в медицине. Минск.- 2010.- С.428–433.
18. Клинические рекомендации для педиатров: детская ревматология. Лекарственные средства, применяемые для лечения ревматических болезней у детей. Баранов А.А., Алексеева Е.И.- М.- 2011.- С.206-207.
19. Рохлина Ф.В., Новик Г.А. Золотой стандарт в лечении ювенильного идиопатического артрита // Леч.врач.- 2013.- № 4.
20. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. с соавт. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом // Вопросы современной педиатрии.- 2013.- Т. 12.- № 1.- С.37–56.
21. Родионовская С.Р., Никишина И.П. «Эра метотрексата» в детской ревматологии // Вопросы современной педиатрии.- 2006.- Т. 5.- № 3.- С.31-39.
22. Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Симакова М.А. с соавт. Ген множественной лекарственной устойчивости (MDR1) – маркер терапевтической резистентности и степени тяжести заболеваний // Рос. Аллергологический журнал.- 2010. - № 3.- С.9-13.
23. Рохлина Ф.В., Новик Г.А., Калинина Н.М. с соавт. Влияние полиморфизма С3435Т гена MDR1 на эффективность терапии ювенильного идиопатического артрита // Педиатрическая фармакология.- 2013.- Т.10.- № 5.- С.46-51.
24. Firestein G.S., McInnes I.B. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis // IMMUNITY.- V. 46.- Issue 2.- P.183–196.
25. Shepard H.M., Phillips G.L., D Thanos C., Feldmann M. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins // Clin Med (Lond). – 2017.- V. 17.- № 3.- P.220-232.

26. Alam J., Jantan I., Bukhari S. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy // *Biomed Pharmacother.* – 2017.- Aug;92.- P.615-633.
27. Monaco C., Nanchahal J., Taylor P., Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future // *Int Immunol.* – 2015.- Т. 1.- P.55–62.
28. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Панасюк Е.Ю. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний // *Научно-практическая ревматология.*- 2013.- Т.51.- № 4.- С.416-427.
29. Турцевич И.З., Новик Г.А. Th17-фенотип ювенильного идиопатического артрита // *Педиатрическая фармакология.*- 2015.- Т. 12.- С.30-37.
30. Lubberts T. The IL-23 – IL-17 axis in inflammatory arthritis // *Nature rheumatology.*- 2015.- № 11.- P.415-430.
31. Каганова Т.И., Шевырев Д.В. Ревматология: современные аспекты патогенеза и фармакотерапии ювенильного идиопатического артрита. Перспективные направления // *Аспирантский вестник Поволжья.*- 2016.- № 1-2.- С.50–55.
32. Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул // *Научно-практическая ревматология.*- 2012.- Т. 51.- № 2.- С.66-75.
33. Steigerwald K.A., Powite N.T. Novel treatment options for juvenile idiopathic arthritis // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2015.- V. 8.- № 5.- P.559-573.
34. Mauro A., Rigante D., Cimaz R. Investigational drugs for treatment of juvenile idiopathic arthritis // *Expert Opinion on Investigational Drugs.*- 2017.- V. 26.- Issue 4.- P.381-387.
35. Tas S.W., Baeten D.L. Recent Advances in the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases // *Methods Mol Biol.* – 2016.- 1371.- P.143-155.
36. Feist E., Burmester G.R. Small molecules targeting JAKs--a new approach in the treatment of rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford).*- 2013.- V. 52.- № 8.- P.1352-1357.
37. Ferl G.Z., Theil F.P., Wong H. Physiologically based pharmacokinetic models of small molecules and therapeutic antibodies: a mini-review on fundamental concepts and applications // *Biopharm Drug Dispos.*- 2016.- V. 37.- № 2.- P.75-92.
38. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб // *Научно-практическая ревматология.*- 2014.- Т. 52.- № 2.- С.209-221.
39. Littman B.N. Translation strategies to implement personalized medicine: rheumatoid arthritis examples // *Personal Med.*- 2009.- V. 6.- P.429-437.



40. Лазарчик И.В., Василевский И.В., Лазарчик Л.А., Русакович В.А. Характеристика содержания неоптерина в сыворотке крови и синовиальной жидкости при ювенильном ревматоидном артрите // Вопросы организации и информатизации здравоохранения.- 2016.- Приложение.- С.174–177.
41. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И. с соавт. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения // Вопросы современной педиатрии.- 2014.- Т. 13.- № 1.- С.33–50.
42. Чижевская И.Д. Беляева Л.М., Кожарская Л.Г. с соавт. Опыт применения адалимумаба у детей с ювенильным ревматоидным артритом, резистентным к стандартной противоревматической терапии // Педиатрия. Вост.Европа.- 2016.- № 4.- С.70-77.
43. Чижевская И.Д. Беляева Л.М., Филонович Р.М. с соавт. Применение иммунобиологического лекарственного средства тоцилизумаб в лечении ювенильного ревматоидного артрита у детей // Рецепт.- 2016.- Т.19.- № 2.- С.245-251.
44. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии // Научно-практическая ревматология.- 2018.- Т. 56.- № 3.- С.263-271.
45. McInnes I.B., Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis // Lancet. – 2017.- V. 389.- P.2328-2337.
46. Burmester G.R., Pope J.E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis // Lancet. -2017.-V. 389.- P.2338-2348.