

## СЕКЦИЯ 12 «ПЕДИАТРИЯ»

УДК 616.72-002-021.3-08-053.2 «2014/2019»

### СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ НА БАЗЕ УЧРЕЖДЕНИЯ «ГОМЕЛЬСКАЯ ОБЛАСТНАЯ ДЕТСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА» ЗА ПЕРИОД С 2014 ПО 2019 ГГ.

*Бубневич Т. Е.<sup>1</sup>, Бильская Н. Л.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

<sup>2</sup>Учреждение

«Гомельская областная детская клиническая больница»

г. Гомель, Республика Беларусь

#### **Введение**

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является самым распространенным заболеванием в детской ревматологии [1]. За последние 10 лет в Гомельской области заболеваемость ЮИА выросла практически в 2 раза. Если в 2009 г. на 100 тыс. детского населения заболеваемость составляла 24,43 случая, то уже в 2019 г. — 40,68. ЮИА характеризуется прогрессивным течением. Несмотря на разработанную современную базисную терапию, по-прежнему сохраняется высокий риск выхода на инвалидность. Среди всех выявленных случаев ЮИА в 2009 г. инвалидность составляла 48,5 % (32 ребенка), в 2019 г. — 81,9 % (93).

По итогам работы кариоревматологической службы в 2019 г. в Гомельской области на диспансерном учете находилось 116 детей с диагнозом ЮИА, из них инвалидов — 95 ребенка.

Современная медикаментозная терапия ЮИА включает использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антиметаболитов, обладающих цитостатическим эффектом (метотрексат), препаратов из группы глюкокортикостероидов (ГКС) — преднизолон, метилпреднизолон. На сегодняшний день доказана эффективность базовых медпрепаратов для контроля за ЮИА во многих плацебо-контролируемых исследованиях [2, 3].

Для нашей страны новым направлением в терапии ЮИА у детей является использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Улучшению прогнозных показателей способствует назначение на ранней стадии заболевания препаратов данной группы. На поздней стадии заболевания использование биологической терапии способно привести к стойкой ремиссии и значительно улучшить качество жизни [2, 3].

#### **Цель**

Оценить эффективность биологической терапии пациентам с ЮИА в учреждении «Гомельская областная детская клиническая больница» (У «ГОДКБ») за период с 2014 по 2019 гг.

#### **Материал и методы исследования**

В ходе исследования анализировались следующие показатели: число суставов с признаками активного воспаления, число суставов с ограничением функции, параметры физического развития (с помощью центильных таблиц Гродно 2000), динамика лабораторных показателей: СОЭ, СРБ. Проводилось определение индекса активности болезни

(DAS 28), оценка интенсивности боли (с помощью 100 мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ)), оценка функциональной способности с помощью опросника СНАQ. Эффект терапии ЮИА оценивался через 3 и 12 месяцев от начала терапии ГИБП. Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50 % улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ «Microsoft Excel».

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

В исследование включены 15 пациентов, находящихся на биологической терапии, среди них 5 мальчиков и 10 девочек. Возраст пациентов от 6 до 17 лет. В таблице 1 отражены структура заболеваемости ЮИА, функциональный класс (ФК), половой состав.

Таблица 1 — Структура заболеваемости ЮИА детей, получавших ГИБП

Поражение суставов	Пол		Без поражения глаз	С поражением глаз	ФК
	девочки	мальчики			
Олигоартикулярный	3	3	4	2	II
Полиартикулярный	6	—	5	1	II
С системным началом	1	2	3	—	II

По данным нашего исследования дебют ЮИА приходился на возраст от 1 года до 7 лет.

На момент исследования у всех пациентов отмечался активный суставной синдром. Среднее число суставов с активным артритом составило 4,7 (от 1 до 10), суставов с ограничением функции — 4,7 (от 1 до 10). Активный суставной синдром сопровождался длительной утренней скованностью, ограничением к самообслуживанию у большинства пациентов, включенных в исследование. Ограничение самообслуживания (ФК II) отмечено у 15 (100 %) пациентов с ЮИА.

Использованная биологическая терапия в У «ГОДКБ» отражена в таблице 2.

Таблица 2 — ГИБП используемые в У «ГОДКБ» за период 2014–2019 гг.

ГИБП	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	Завершено лечение
Адалimumаб	1	4	6	8	9	10	2
Тоцилизумаб	1	3	3	3	3	3	—
Этанерцепт	—	—	-	-	2	2	—
Всего	2	7	9	11	14	15	—

До назначения ГИБП все дети получали патогенетическую терапию: метотрексат в дозе 10–15 мг/м<sup>2</sup> и ГКС в дозе в среднем 0,3–0,5 мг/кг по преднизолону. Кроме того, снижение дозы ГКС приводило к росту активности заболевания. Всем пациентам проводились внутрисуставные инъекции ГКС кратностью от 1 до 6 раз в год. Длительность патогенетической терапии в среднем составила 5 ± 1,5 года.

В ходе нашего исследования проводилась оценка физического развития пациентов до начала терапии ГИБП и через 1 год на фоне биологической терапии. До наступления заболевания у большинства детей (10 человек) преобладало физическое развитие среднее гармоничное. На фоне заболевания и проводимой патогенетической терапии до назначения ГИБП преобладало физическое развитие резко дисгармоничное с задержкой роста (7 детей). Через год после начала биологической терапии у большинства детей определялось низкое гармоничное физическое развитие (9 человек).

Оценка состояния здоровья ребенка проводилась согласно опросного лист (СНАQ) до назначения ГИБП и через 1 год проводимой комбинированной терапии.

В течение года наблюдалось расширение активности в повседневной жизни (до назначения ГИБП 1,35, через 1 год — 0,25). Оценка интенсивности боли проводилась

согласно ВАШ. На фоне терапии ГИБП наблюдается снижение интенсивности и полное исчезновение болевого синдрома у большинства детей (до назначения ГИБП 75, через 1 год — 10).

Всем детям проводился расчет индекс активности болезни DAS28 через 3 месяца и 1 год после начала лечения. Через 3 месяца у 4 детей отмечалась высокая степень активности заболевания, у 11 детей — средняя, риск эрозий. Через 1 год от начала ГИБП индекс активности DAS28 снизился практически у всех пациентов (13 человек): наступила ремиссия у 8 детей, низкая активность заболевания отмечалась у 5 детей. Отсутствие ожидаемого эффекта наблюдалось у двух детей. У одного ребенка на фоне терапии тоцилизумабом в течение 3 лет произошла трансформация системного варианта ЮИА в полиартикулярный, сохранялась средняя степень активности заболевания. Дальнейшая тактика — переход на терапию адалимумабом. У второго ребенка (полиартикулярный вариант ЮИА) на фоне терапии адалимумабом в течение 2 лет сохранялась высокая степень активности заболевания, высокий риск развития эрозий. ГКС не удалось отменить. В плане — с 2020 г. переход на терапию тоцилизумабом.

Согласно результатам исследования в 13 случаях из 15 через год наблюдалось полное исчезновение признаков гиперкортицизма у детей, до этого их имевших. У 13 из 15 пациентов наблюдалось снижение утренней скованности, уменьшилась контрактура суставов, увеличилась амплитуда движений. Нормализовались гематологические критерии. Двум пациентам проведена отмена препарата (адалимумаб) после 3 лет использования в связи со входом в ремиссию (продолжают патогенетическую терапию метотрексатом). У одного ребенка через 4 месяца после отмены адалимумаба наблюдался рецидив заболевания: прогрессирование суставного синдрома, высокая лабораторная активность.

Динамика уровня СОЭ — до начала биологической терапии среднее значение составляло 24 мм/ч, после начала биологической терапии — 10 мм/ч. Среднее количество лейкоцитов — 19,1 и  $7,3 \times 10^9$ /л соответственно. С-реактивный белок — 22,7 и 0,2 мг/л соответственно.

Каждые 6 месяцев дети, получающие биологическую терапию проходят обследование фтизиатром: проводятся туберкулиновые пробы (реакция Манту, Диаскин тест), при необходимости рентгенограмма органов грудной клетки.

### **Выводы**

Применение биологической терапии достоверно снизило воспалительную активность, прервало прогрессирование заболевания и повысило активность пациентов. Благодаря отмене препаратов ГКС исчезли явления гиперкортицизма, возвращается к норме уровень физического развития.

Исследование показало, что ответ пациентов на терапию был достаточно быстрым и в 13 из 15 случаев привел к низкой активности заболевания или ремиссии, что позволяет рассматривать биологическую терапию как крайне перспективное направление в патогенетическом лечении ЮИА. Однако необходимо понимать, ГИБП не излечивают заболевание, а прерывают его прогрессирование, уменьшают лекарственную нагрузку и повышают качество жизни пациентов.

Сегодня, по неизвестным причинам, небольшая часть людей не отвечает на терапию, однако ученые работают над этой проблемой, и ее решение считается лишь временной задачей.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Беляева, Л. М.* Болезни суставов у детей: метод. пособие / Л. М. Беляева, И. Д. Чижевская. — Минск: Доктор Дизайн, 2015. — 112 с.
2. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии / под ред. М. А. Школьниковой, Е. И. Алексеевой. — Москва, 2011. — 503 с.
3. Ревматические болезни у детей: клинич. рекомендации для педиатров / под ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой // Союз педиатров России, ФГАУ Науч. центр здоровья детей Минздрава России, ГОУ ВПО Первый Московский гос. мед. ун-т им. И. М. Сеченова Минздрава России. — М.: ПедиатрЪ, 2016. — 144 с.