

В.М. Коваленко¹
Л.І. Омельченко²
О.Б. Яременко³
Т.В. Марушко⁴
Л.Ф. Богмат⁵
О.М. Муквіч²
Я.Є. Бойко⁶
О.О. Гарміш¹
М.Б. Джус³
Ю.В. Білявська¹

¹ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Київ

³Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

⁴Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

⁵ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Київ

⁶Львівський медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, імунобіологічна терапія, протокол, настанова.

СПАДКОЄМНІСТЬ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІОПАТИЧНОГО АРТРИТУ: НАПРЯМКИ ПЕРСОНІФІКОВАНОЇ ТЕРАПІЇ

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) становить групу клінічно гетерогенних, аутоімунних розладів у дітей, що характеризуються хронічним запаленням суглобів. Раннє виявлення та лікування ЮІА спрямоване на те, щоб зменшити вираженість запалення і запобігти розвитку ускладнень. На жаль, багато питань, пов'язаних із лікуванням пацієнтів, залишаються без відповіді, зокрема, щодо впровадження імунобіологічної терапії та алгоритму переведення дітей у дорослу категорію. В огляді розглянуто рекомендації щодо діагностичних критеріїв і терапевтичні підходи лікування пацієнтів із ЮІА. Представлені пропозиції щодо настанови і протоколу можуть забезпечити персоналізацію лікування при ЮІА.

Ювенільний ревматоїдний артрит, або ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — системне захворювання сполучної тканини з переважною локалізацією процесу в опорно-руховому апараті, що розвивається у дитячому віці молодше 16 років, і за відсутності належного лікування може призводити до інвалідизації [1]. Поширеність цього захворювання в Україні оцінюється на рівні 0,37 випадка на 1000 дітей віком до 17 років із тенденцією до зростання. Слід зазначити, що найчастіше такі захворювання виникають у дітей віком до 7 років, а несвоєчасний початок фармакотерапії призводить до інвалідності [2]. Загалом в Україні зареєстровано понад 3000 хворих на ЮІА дітей. Тому ЮІА розглядається як важлива медико-соціальна проблема.

Слід відзначити, що протягом останніх років у лікуванні ЮІА відбувся суттєвий прогрес, пов'язаний перш за все із впровадженням нових методів діагностики, терапії та розробленням інноваційних лікарських засобів. У зв'язку з цим назріла необхідність внесення змін та доповнень до Адаптованої клінічної настанови та Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ЮІА, з метою більш широкого застосування провідних світових підходів до лікування цього захворювання. У цьому

контексті найбільш актуальними є проблема біологічної терапії, яка вже протягом 10 років імплементується в нашій державі, а також тема передачі пацієнтів із дитячого та підліткового віку в категорію дорослого населення, пропозиціям щодо вирішення яких і присвячена ця стаття.

Відзначимо, що за кордоном дуже багато зроблено для оптимізації процесу передачі пацієнтів із дитячого та підліткового віку в категорію дорослого населення. Так, існують спеціальні програми, що стосуються передачі дітей в категорію дорослого населення, які носять узагальнений уніфікований характер. Свого часу в нашій країні це питання також було регламентоване відповідними інструкціями. Тоді ця модель відпрацьовувалася на прикладі ревматизму. Сьогодні ж із дорослими пацієнтами з ЮІА працюють в основному лікарі-ревматологи та ортопеди-травматологи, але цей список не є вичерпним. Необхідно налагодити ефективну взаємодію також з ендокринологами, акушерами-гінекологами та окулістами.

У зв'язку із захворюванням на ЮІА у пацієнта клінічна ситуація в більшості випадків набуває коморбідного характеру. Тому передача пацієнтів із категорії дитячого та підліткового віку в категорію дорослого має надзвичайно важливе значення.

Крім того, протоколи і настанови, розроблені для лікування ЮІА у дітей та ревматоїдного артриту (РА) у дорослих, потребують узгодження між собою, таким чином щоб створити єдиний технологічний ланцюг, що стосується біологічної терапії РА у дітей та дорослих пацієнтів.

АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА ТА УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ, ХВОРИМ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ ІДІОПАТИЧНИЙ АРТРИТ

Пріоритетною метою створення Адаптованої клінічної настанови є вироблення рекомендацій для ранньої діагностики та міждисциплінарного управління ЮІА в закладах первинної медичної допомоги. У рекомендаціях слід зосередити увагу на ролі педіатрів та сімейних лікарів первинної ланки в діагностиці ЮІА, ранньому виявленні цього захворювання, ранньому направленні до дитячого кардіоревматолога, профілактиці ускладнень, пов'язаних із ЮІА, зменшенні/мінімізації вираженості болю у дітей, хворих на ЮІА, а також на необхідності покращення розуміння педіатром, сімейним лікарем та дитячим кардіоревматологом критеріїв діагностики ЮІА та оцінки активності захворювання, особливостей моніторингу клінічного ефекту лікування, на оптимальному управлінні загострень ЮІА, запобіганні та мінімізації ушкодження суглобів, максимізації функції ушкоджених суглобів, оптимізації нормального росту і розвитку дитини. Також необхідно забезпечити покращення поінформованості членів родин пацієнтів щодо сучасних принципів діагностики, клінічної оцінки та лікування ЮІА, розуміння лікарем критеріїв призначення сучасних базисних препаратів, біологічної терапії у хворих на ЮІА залежно від клінічної ситуації, зазначити строки та критерії призначення базисної та біологічної терапії, мінімізації та управління ризиками при її призначенні.

У контексті вдосконалення діагностичних підходів пропонується додати обов'язкове проведення ультразвукового обстеження суглобів. Однак варто пам'ятати, що ультразвукове дослідження не замінює інших методів обстеження пацієнтів з ураженням опорного-рухового апарату, але має переваги порівняно з іншими методами. Також доцільно додати магнітно-резонансну томографію (МРТ) суглобів до переліку бажаних досліджень. Крім того, раціонально буде до обсягу діагностики додати визначення рівня антитіл до циклічного цитрулінового пептиду, адже позитивний результат цього дослідження є предиктором прогнозу перебігу захворювання [3].

Пропонується до розділу діагностики додати МРТ суглобів із контрастуванням, визначення серологічного критерію HLA B27, визначення активності захворювання (за ступенем, за шкалою JADAS та JSrADA), оцінку якості життя за шкалою CHAQ, проводити визначення стану неактивної хвороби, медикаментозної ремісії та безмедикаментозної ремісії тощо. Також важливо сприяти

застосуванню сучасних методів скринінгу на туберкульоз.

Ще одним важливим напрямком покращення ведення пацієнтів з ЮІА є впровадження ранньої діагностики ревматоїдного увеїту. У 80% пацієнтів з ЮІА виникає увеїт, а в дорослому віці у 40% хворих залишаються ознаки активного увеїту. Відомо, що 87% випадків увеїту відзначають при олігоартритичному варіанті ЮІА, який є найбільш прогностично сприятливим щодо суглобового синдрому, однак внаслідок недостатньої уваги до органа зору може призвести до значних соціальних проблем.

Необхідно враховувати, що здебільшого початок розвитку увеїту відбувається незабаром після ураження суглобів, але в деяких випадках його розвиток може бути дебютом ЮІА, тому огляд лікаря-офтальмолога необхідно проводити якомога раніше — не пізніше ніж за 6 тиж від початку захворювання. Затримка в діагностиці уражень очей може призвести до розвитку катаракти, глаукоми і сліпоти.

Існують категорії ризику розвитку увеїту та рекомендації щодо частоти обстежень очей при ЮІА. Так, високий ризик розвитку увеїту наявний при оліго- чи поліартриті з позитивними антинуклеарними антитілами (ANA) та дебютом артриту у віці до 7 років і тривалістю артриту до 4 років. Цих пацієнтів окуліст має спостерігати кожні 3 міс. Помірний ризик розвитку увеїту відзначають при оліго- чи поліартриті з позитивними ANA та дебютом артриту у віці до 7 років, але тривалістю артриту понад 4 роки. Цих хворих окуліст має спостерігати 1 раз на 6 міс. Низький же ризик увеїту спостерігається при оліго-, поліартритичному або системному варіанті ЮІА з негативними ANA і тривалістю артриту понад 4 роки. Цих хворих окуліст має спостерігати 1 раз на рік. Також необхідно передбачити у настанові можливість проведення огляду дитини за необхідності (негативне ставлення дитини до обстеження) під загальним наркозом.

При цьому рішення щодо терапії пацієнтів із підозрою на катаракту чи синехії слід прийняти протягом 1 тиж. При розвитку рецидивного увеїту доцільним є до терапії додавати інгібітори фактора некрозу пухлини (ФНП)- α . Так, інфліксимаб і адаліумаб зменшують кількість загострень переднього увеїту у пацієнтів з анкілозивним спондилоартритом, а адаліумаб знижує рівень переднього увеїту як мінімум на 50%. Необхідно, щоб пацієнт із увеїтом при ЮІА перебував під спостереженням окуліста, який має досвід ведення гострого увеїту, та внести в рекомендації категорії ризику загострення увеїту і частоту спостереження окулістом. Рання діагностика увеїту, правильний режим спостереження в окуліста, що має досвід лікування гострого увеїту, та раннє лікування, у тому числі імунобіологічна терапія (ІБТ), є необхідною умовою ведення хворих на ЮІА як у дитячому, так і дорослому віці.

Також буде доцільним при переході хворих із дитячої до дорослої категорії залишати діагноз ЮІА незмінним. Таким чином, після досягнення 18-річного

віку діагноз залишається незмінним пожиттєво. Пацієнт не повинен виключатися з реєстру, має підлягати веденню та лікуванню пожиттєво із захищеною юридичною гарантією наступності надання високотехнологічної медичної допомоги дітям віком старше 18 років з ЮІА, адже в нашій країні ця патологія віднесена до орфанних захворювань, витрати на лікування яких покриваються з Державного бюджету.

МІСЦЕ ІМУНОБІОЛОГІЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ

У 2015 р. до ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» було госпіталізовано 385 дітей із запальними захворюваннями суглобів, для порівняння цей показник за результатами 2013 р. становив 235. За 4 міс 2016 р. госпіталізовано 150 дітей із зазначеними патологіями, з них у 74 діагностували ЮІА.

Станом на 2014 р. хворі на ЮІА розподілялися за віком таким чином: до 4 років — 15,9%, 5–10 років — 38,6%, 11–14 років — 26,1% та 15–18 років — 19,3%. Найчастіше початок захворювання ЮІА припадав на вік 1–4 роки (60% хворих), до 1 року патологія розвивалась у 1,14% хворих, після 4 років — у 38,6%. На перших етапах у 16,5% дітей захворювання дебютувало у вигляді системного алергосептичного варіанта, причому у віці до 4 років цей варіант реєстрували у 28,6% хворих. Олігоартрит відзначали у 31,5% випадків, поліартикулярний варіант — у 26,3% пацієнтів, ентезитарний артрит — у 4,0%. У 20,0% випадків діагностовано увеїт (з них у 5,5% його виявлено в дебюті захворювання, у 7,1% він приєднався на першому році, а у 3,5% — на другому році та на наступних етапах перебігу захворювання). У 33 (37,5%) дітей протягом приблизно 11,8 міс відзначали приєднання ураження кульшового суглоба. Зі збільшенням тривалості перебігу захворювання збільшувалась і частка хворих із поліартикулярним варіантом (до 52,6%), а частка осіб з олігоартритом зменшувалась до 15,8%. У 86,7% учасників дослідження протягом ≥ 5 років відзначали періодичну активізацію захворювання зі збереженням одного (30,8%) чи більше (69,2%) активних суглобів. Також виявляли позасуглобові ураження: з боку серцево-судинної системи (15,6%), нирок (20,8%), а також органа зору (увеїт — у 20% пацієнтів). Серед незворотних змін суглобового апарату у дітей із ЮІА відзначали остеоартроз III–IV стадії (19,2%), кісткові анкілози (11,5%), асептичний некроз голівки стегнової кістки (3,8%), патологічні переломи та вкорочення кінцівки (3,8%). Крім того, у 56,3% дітей з ЮІА відзначали зміну рівня ліпідів у сироватці крові, у 61,5% — остеопенічний синдром, а також затримку росту (30,7%) та дефіцит маси тіла (14,7%).

У пацієнтів з активним артритом для призначення ІБТ має бути ≥ 5 активних суглобів, наявних на двох різних оглядах за період не менше 3 міс, незважаючи на стандартне лікування. Рішення про призначення ІБТ раніше чи у пацієнтів з меншою кількістю активних суглобів, ентезитом або

системним ЮІА приймають індивідуально, з урахуванням прогностичних особливостей, функціонального стану і побічних ефектів. Біологічна терапія може бути розпочата при активному поліартриті, за відсутності ефективності від застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), внутрішньосуглобових ін'єкцій глюкокортикоїдів (ГК) і синтетичних базисних протизапальних препаратів, включаючи метотрексат (МТ) у стандартній ефективній дозі не менше 3 міс, за відсутності протипоказань або непереносимості. Сстійкі серйозні системні прояви незалежно від супутньої терапії (системні ГК з/без базисних протизапальних препаратів) можна також розглядати як показання для ініціації ІБТ.

До початку ІБТ необхідно провести обстеження всіх пацієнтів на виявлення туберкульозу, а план їх вакцинації потребує оновлення. При цьому рішення про проведення додаткової вакцинації приймається індивідуально. Введення живих ослаблених вакцин не має проводитися під час ІБТ, це доцільно зробити не пізніше як за 1 міс до початку терапії.

Згідно з рекомендаціями ревматологів Португалії, біологічну терапію може призначити лише лікар із досвідом діагностики та лікування ЮІА. При цьому має бути підтверджений остаточний діагноз ЮІА. Необхідно підкреслити важливість більш раннього призначення ІБТ, при цьому за необхідності відміну цих препаратів слід проводити з поступовим зниженням дози (при досягненні ремісії протягом 2 років). Також поступово має бути і відміна базисних препаратів, у тому числі МТ. ІБТ має бути припинена до планової операції і знову розпочата лише в разі відсутності інфекції та після задовільного загоєння операційної рани.

Крім того, необхідно звернути увагу на часте приєднання герпетичної інфекції (вітряна віспа) у дітей на тлі ІБТ та відсутність чітких уніфікованих рекомендацій для їх вакцинації. Також актуальним є розроблення тактики ведення хворих за умови виникнення небажаних побічних реакцій (перш за все з боку печінки), потребують вирішення питання передачі пацієнтів з ЮІА (з різними його підтипами) від лікарів-педіатрів — лікарям-ревматологам дорослої служби.

Пацієнти з активним увеїтом, незважаючи на застосування ГК або імуносупресантів, чи ті, які потребують тривалого прийому ГК або в яких виникають серйозні побічні ефекти, пов'язані з цими препаратами, також потребують ІБТ.

При виборі імунобіологічного препарату необхідно враховувати підтип ЮІА, дитячий вік, результати оцінки індивідуального ризику і дозвіл на призначення дітям, відповідно до інструкції для медичного застосування препарату.

ІБТ слід продовжувати лише у пацієнтів, які досягли принаймні Padi ACR 30 після 3 міс лікування, у разі поліартикулярного ЮІА або за відсутності системних проявів у разі системного ЮІА. При неадекватній терапії слід розглянути питання про перехід на інший імунобіологічний препарат або застосування альтернативних терапевтичних страте-

гій. Пропонується оцінювати відповідь на терапію кожні 3 міс та переглядати її продовження. «Невдачею» у лікуванні слід вважати: персистуючий синовіт ≥ 2 суглобів; впродовж 12 міс ≥ 2 окремих епізодів застосування ГК для контролю за ефективністю; нетолерування лікування; розвиток ерозивного артриту внаслідок синовіту; наявність активного увеїту; зниження темпів росту пацієнта.

ПІДХОДИ ДО ВИБОРУ КОНКРЕТНОГО ІМУНОБІОЛОГІЧНОГО ПРЕПАРАТУ ПРИ ЮВЕНІЛЬНОМУ ІДІОПАТИЧНОМУ АРТРИТІ

Можливість переключення з одного імунобіологічного препарату на інший значно розширює можливості проведення терапії. В цьому контексті важливо визначити підходи до вибору конкретного імунобіологічного препарату.

Згідно із рекомендаціями спеціалістів США, Великобританії, Німеччини та Португалії, при поліарткулярному ЮІА етанерцепт, адаліумаб та абатацепт є порівнянними за ефективністю відносно запобігання загостренню захворювання, при цьому застосування адаліумабу більш бажане за наявності увеїту. При системному ЮІА такі препарати, як тоцилізумаб, канакінумаб та анакінра, є однаково ефективними, а деякі дослідження свідчать на користь ефективності етанерцепту при системному ЮІА. Пропонується за наявності протипоказань або непереносимості МТ призначати інший базисний препарат або біологічний препарат, а в разі недостатньої ефективності монотерапії МТ — призначати ІБТ.

Важливим фактором, що впливає на ефективність ІБТ, є формування фармакорезистентності. Виділяють первинну і вторинну неефективність терапії. У разі первинної неефективності терапії пацієнти ніколи не досягають клінічної кінцевої точки ефективності лікування протягом 3–6 міс, що може бути пов'язано з недостатньою ефективністю терапії чи розвитком побічних ефектів. У свою чергу, недостатня ефективність терапії при застосуванні ФНП може бути зумовлена ФНП-незалежним шляхом розвитку захворювання, взаємодією між генетичними факторами, характеристиками захворювання та екзогенними тригерами, наприклад, такими як тютюнопаління. Також впливають на ефективність терапії біодоступність препарату, маса тіла, стать, наявність антитіл до препарату тощо. Вторинну неефективність відзначають тоді, коли на фоні досягнення кінцевої точки відбувається розвиток рецидиву. Однією з причин неефективності терапії при застосуванні інгібіторів ФНП, яка сьогодні широко обговорюється, є їх імуногенність. Антитіла до анти-ФНП можуть утворюватися на початку лікування і стати причиною як первинної, так і вторинної неефективності терапії. Розвиток антитіл до анти-ФНП може бути причиною зниження концентрації препарату, клінічної відповіді, прихильності терапії, відповіді на інтенсифікацію терапії та проблем із безпекою.

Для імунобіологічних препаратів існує поняття терапевтичного вікна — це оптимальна концентрація препаратів у крові, краще, якщо вона стабільна в цих межах. Більша стабільність концентрації досягається для препаратів, що частіше вводяться, наприклад, таких як етанерцепт.

Імунобіологічні агенти діляться на дві групи: моноклональні антитіла та рекомбінантні молекули (гібридні білки) (етанерцепт, абатацепт). Химерні мишачо-людські антитіла містять до 25% мишачого білка (інфліксимаб, ритуксимаб), гуманізовані антитіла — до 5% мишачого компонента (цетолізумаб, тоцилізумаб). До повністю людських відносяться адаліумаб, голіумаб, етанерцепт, абатацепт. Імуногенність прийнято пов'язувати зі вмістом мишачих білків у складі антитіл. Однак все дещо складніше. Так, навіть серед повністю людських антитіл існують суттєві розбіжності щодо імуногенності. Ключовими в цьому контексті є антитіла, що зв'язуються з активним центром анти-ФНП-препаратів. Це характерно, наприклад, для інфліксимабу та адаліумабу, тоді як антитіла до етанерцепту виробляються до фрагменту молекули препарату, яка не відповідає за зв'язування з ФНП.

При цьому етанерцепт менш імуногенний, ніж моноклональні антитіла, що проявляється у зниженні коливань препарату в сироватці крові, до нього утворюються ненейтралізуючі антитіла.

Отже, частота продукції антитіл при ІБТ етанерцептом при РА, спондилоартриті, псоріазі значно нижча, ніж для адаліумабу та інфліксимабу. Це суттєво впливає на безпеку терапії. При цьому не продемонстровано зв'язків між наявністю антитіл до етанерцепту та вищенаведеними проблемами.

Продукція антитіл до імунобіологічного препарату часто стає причиною ескалації дози, що, у свою чергу, впливає на безпеку і вартість терапії. За даними реєстрів, частота підвищення дози анти-ФНП-препаратів є найнижчою для етанерцепту.

Прихильність до терапії знижується із плином часу для всіх анти-ФНП-препаратів. Слід зазначити, що застосування МТ у комбінації з анти-ФНП-препаратами знижує ймовірність утворення антитіл.

Таким чином, механізми, які впливають на клінічну ефективність терапії із застосуванням анти-ФНП-препаратів, різноманітні. Визначення ролі імуногенності за відсутності відповіді на терапію є лише складовою у списку причин її неефективності.

ПРОПОЗИЦІЇ ЩОДО РОЗРОБЛЕННЯ АЛГОРИТМУ ПЕРЕДАЧІ ПАЦІЄНТІВ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ ІЗ ДИТЯЧОГО ТА ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ В КАТЕГОРІЮ ДОРΟΣЛОГО НАСЕЛЕННЯ

У близько 37–43% пацієнтів з ЮІА відзначають активне захворювання через 21–28 років хвороби. При цьому у 50–80% олігоартрит трансформується в поліартрит, а у 70% дорослих з ЮІА зберігається висока активність захворювання протягом 30 років спостереження. Дорослі з ЮІА мають значний сту-

пінь непрацездатності, особливо при системному і поліартикулярному варіантах. Кількість пацієнтів із поганим прогнозом у дорослому віці втричі перевищує таку серед дітей. Наразі немає консенсусу щодо класифікації, критеріїв ремісії та методів оцінки активності хвороби у дорослих з ЮІА. Вищенаведене підтверджує необхідність розроблення та втілення у клінічну практику алгоритму щодо спадкоємності між дитячим кардіоревматологом та лікарем-ревматологом при досягненні пацієнтом з ЮІА 18 років.

Проект покрокового переходу пацієнта з дитячої в дорослу ревматологічну службу

Загальні положення:

1. При досягненні пацієнтом віку 16–17 років необхідно здійснювати планування його переходу в дорослу службу, інформувати про це пацієнта і батьків, а також встановити контакт із фахівцем-ревматологом, який проводитиме лікувальний процес.

2. Після досягнення 18 років направити пацієнта до лікаря-ревматолога за попередньою згодою та за обов'язкової наявності попередньо підготовленого перехідного епікризу. Лікар-ревматолог здійснює подальше спостереження пацієнта з діагнозом ЮІА (М.08). Дорослі з ЮІА не повинні бути рекласифіковані як такі, що мають РА, псоріатичний артрит, анкілозивний спондилоартрит та інші захворювання.

3. Пацієнти з ЮІА 18+ потребують продовження терапії синтетичними та біологічними хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами (disease-modifying antirheumatic drugs — DMARD) в дорослому віці. Дорослі з ЮІА повинні мати доступ до ІБТ у разі активного артриту, а також загострення артриту після періодів ремісії та вагітності.

4. Протиревматична терапія:

а) синтетичні (synthetic DMARDs — sDMARDs) та біологічні DMARD (biological DMARDs — bDMARDs): надавати перевагу терапії, яка була ефективною в дитячому віці. Заміну синтетичного та біологічного препарату проводити лише у разі неефективності чи розвитку побічних явищ. У разі первинної ініціації DMARD вибір препарату здійснювати відповідно до існуючого варіанта артриту за класифікацією ILAR та згідно з протоколом лікування РА у дорослих;

б) ГК: короткими курсами у разі неефективності DMARDs;

в) НПЗП, анальгетики: розглядати як допоміжну терапію з урахуванням ризику ускладнень.

5. Моніторинг супутніх захворювань (серцево-судинні захворювання, остеопороз тощо) та безпеки терапії здійснювати згідно з протоколом лікування РА у дорослих.

6. Планування і ведення вагітності здійснювати спільно з акушером-гінекологом. У разі загострення артриту після пологів та годування грудьми вирішення питання відновлення попередньої терапії.

Проект плану первинного обстеження пацієнта з ЮІА 18+ лікарем-ревматологом:

- оцінка зросту, розвитку, попередньої вакцинації, ступеня і локалізації патології скелета;
- оцінка кількості болючих і припухлих суглобів, ураження хребта, ентезитів, позасуглобових і шкірних проявів та визначення поточного варіанта артриту за класифікацією ILAR;
- оцінка стану кісткової тканини (DEXA);
- наявність амілоїдозу (добова протеїнурія, за необхідності — біопсія);
- ехокардіоскопія;
- рентгенографія органів грудної порожнини, проба Манту за наявності або діаскінтест;
- рентгенографія ділянки ураження (кистей і стоп при поліартриті, шийного відділу хребта та ін.);
- рентгенографія великих суглобів (за наявності ураження) і визначення показання до протезування;
- оцінка сексуального здоров'я (фертильність, контрацепція);
- огляд офтальмолога;
- огляд стоматолога;
- огляд оториноларинголога за необхідності.

Проект визначення активності артриту в пацієнтів із ЮІА 18+ лікарем-ревматологом

1. Оцінка активності захворювання залежно від варіанта артриту за класифікацією ILAR:

- поліартрит: DAS28 або JADAS при ураженні шийного відділу хребта;
- олігоартрит: JADAS або DAS28 за відсутності ураження суглобів нижніх кінцівок, за винятком колінних;
- ентезитасоційований: індекс ентезитів;
- псоріатичний артрит: PASDAS.

Необхідно визначити і затвердити локальні критерії ремісії хвороби для дорослої популяції з ЮІА.

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ ДОРΟΣЛИХ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ

Основною метою проведення терапії при ЮІА є досягнення ремісії чи низької активності захворювання. В цьому контексті важливим є питання визначення критеріїв оцінки активності захворювання та індекси, за якими слід їх рахувати. Так, ремісія в дорослому віці при РА за DAS28 вважається при індексі, нижчому ніж 2,6, чи JADAS в дитячому віці при ЮІА <1; низька активність захворювання при 2,6 > DAS28 <3,2, а висока активність за різними індексами вважається при таких величинах: JADAS >3,8 (при поліартритичному варіанті), DAS28 >3,2; CDAI >10; SDAI >11.

Із несприятливими віддаленими наслідками у хворих на ЮІА асоціюються такі основні фактори, як системний початок ЮІА, поліартикулярний початок ЮІА, позитивний ревматоїдний фактор через 5 років від моменту встановлення діагнозу, висока активність ЮІА.

Згідно з даними, отриманими в ході спостереження 110 дорослих хворих із ювенільним початком суглобового синдрому на базі ревматологічного відділення Олександрівської клінічної лікарні

м. Києва, відзначено, що у 45,5% пацієнтів утримується висока активність захворювання у дорослому віці як за JADAS, так і за DAS28. Більше третини обстежених дорослих хворих (35,4%) мають потребу в протезуванні суглобів, а 30,9% — потребують ІБТ у зв'язку з високою активністю захворювання. На жаль, лише 13% хворих отримують необхідну ІБТ. Отже, дорослі з ЮІА часто не доотримують необхідної ІБТ.

Існує ряд відмінностей у лікуванні артриту в осіб дитячого та дорослого віку. Так, у дитинстві часто є потреба у вищих дозах препаратів, ніж у дорослому віці (наприклад інфліксимаб). Навпаки, деякі лікарські засоби, які застосовують у дорослому віці, неефективні в дитячому (гідрохлорохін). При ЮІА не зареєстровані в Україні такі препарати, як лефлуномід та ряд імунобіологічних препаратів (у тому числі голіумаб, тофациніб), що обмежує терапевтичні можливості у дорослих, в яких утримується активність захворювання. Потребують відповіді питання щодо лікування ЮІА при збереженні активності у дорослому віці: чи необхідно підвищити дозу базисних sDMARD (conventional sDMARDs — csDMARDs), чи доцільно призначити комбіновану терапію csDMARD, чи додавати ІБТ? На яку ІБТ переключатися (інгібітори ФНП- α , інтерлейкін-6, блокатор костимуляції Т-лімфоцитів), чи призначити тофациніб (інгібітор Янус-кінази)?

В оновлених рекомендаціях EULAR 2013 р. з лікування РА акцентовано увагу на комбінованій терапії csDMARD, такими як МТ, сульфасалазин, лефлуномід, плаквеніл, у дорослих пацієнтів.

У тих пацієнтів, які відповідають недостатньо на МТ та/чи інші csDMARD, з/без ГК, прийом DMARDs (інгібітори ФНП — адаліумаб, цертолізумаб пегол, етанерцепт, голіумаб, інфліксимаб, абатацепт або тоцилізумаб і за певних обставин — ритуксимаб) слід починати разом із МТ. Якщо ж перший bDMARD неефективний, пацієнту необхідно призначити інший bDMARD; якщо терапія першим інгібітором ФНП неефективна, то пацієнт може отримати інший інгібітор ФНП або біологічний агент — з іншим механізмом дії. Тофациніб може бути призначений за відсутності ефекту від ІБТ.

У разі недостатнього ефекту від терапії доступними засобами для лікування осіб із ЮІА з метою розширення терапевтичних можливостей для пацієнта рекомендується керуватися нормативними документами, затвердженими для дорослих із РА чи анкілозивним спондилоартритом.

Також пропонується розробити єдиний реєстр дорослих пацієнтів з ЮІА незалежно від застосування ІБТ у дитинстві та опрацювати механізм отримання ІБТ пацієнтами з високою активністю, які в дитинстві не отримували імунобіологічних препаратів.

РОЗШИРЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ: АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ

У патогенезі хронічного запалення при ЮІА, як відомо, головну роль відіграють імунопатологічні ре-

акції, пов'язані з порушенням механізмів вродженої толерантності до власних антигенів, а також надмірна продукція прозапальних цитокінів і аутоантитіл реактивними клонами лімфоцитів [4]. Терапія, що застосовується в цьому разі, навіть при її клінічній ефективності не відновлює у пацієнтів толерантності до власних антигенів, що свідчить про можливість загострень захворювання. У ході досліджень, спрямованих на пошук факторів, здатних впливати на імунну систему, усуваючи дисбаланс в її роботі, встановлено зв'язок дефіциту вітаміну D в організмі з ризиком розвитку аутоімунної патології, зокрема ЮІА. Так, серед іншого виявлено контролюючий вплив вітаміну D на проліферацію та процеси диференціації імунокомпетентних клітин, регуляцію функцій імунної системи [5].

Активний метаболіт вітаміну D (кальцитріол) шляхом взаємодії з рецепторами на антигенпрезентуючих клітинах пригнічує дозрівання та диференціацію дендритних клітин, знижує секрецію інтерлейкіну-12, стимулює фагоцитоз та пригнічує здатність фагоцитів до презентації антигену, пригнічує проліферацію Т-клітин і диференціацію Th-1, блокує синтез молекул костимуляції та прозапальних цитокінів, стимулює апоптоз активованих В-лімфоцитів, зменшує синтез аутоантитіл, підтримує баланс Т-лімфоцитів та формування толерантності.

Результати клінічних досліджень свідчать, що дефіцит вітаміну D є фактором ризику розвитку РА, а також може впливати на пацієнтів, підвищуючи їх чутливість до серцево-судинних захворювань. Пацієнти з РА мають високий ризик розвитку остеопорозу, при цьому зазначена проблема виникає частіше при прийомі стероїдів, які спричиняють втрату кісткової маси. Високий рівень вітаміну D у сироватці крові може захистити пацієнтів від цього ефекту, поліпшити клінічний перебіг хвороби і якість життя у 89% випадків.

Згідно з результатами систематизованого огляду літератури та метааналізу публікацій щодо вітаміну D і ЮІА, у 82% хворих відзначають дефіцит вітаміну D. При цьому найнижчі показники відзначено при системному варіанті ЮІА [6].

Згідно з результатами клінічних досліджень, проведених у відділенні хвороб сполучної тканини ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», найнижчий рівень вітаміну D відзначають у хворих при поліартикулярному та системному ЮІА. Значно зниженим є рівень вітаміну D у хворих на ЮІА на фоні терапії ГК та лікування біологічними препаратами. Також слід прийняти до уваги, що, наприклад, згідно з рекомендаціями Американської асоціації педіатрів (2008), мінімальна доза вітаміну D становить 200–400 ОД/добу для дітей і підлітків, а новіші рекомендації встановлюють більш високу дозу — 600 ОД/добу. При цьому доцільно зважати саме на досягнення цільової концентрації активного метаболіту вітаміну D у плазмі крові на рівні 30 нг/мл (доза — до 2000 ОД/добу вважається безпечною). Результати численних досліджень підтвердили безпеку і ефективність віта-

міну D у педіатрії, випадків гіперкальціємії не спостерігалось.

Таким чином, існує доказова база щодо того, що дефіцит і недостатність вітаміну D виявляють практично у всіх пацієнтів з ЮІА, а також вони асоційовані з активністю захворювання, наявністю м'язової стомлюваності, больовим синдромом, зниженням мінеральної щільності кісткової тканини, ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. У зв'язку з цим пропонується ввести регулярний моніторинг рівня вітаміну D у дітей з ЮІА і дорослих із РА. При цьому патогенетично обґрунтовано застосування його препаратів у ролі ад'ювантної терапії до відновлення оптимального рівня вітаміну D в організмі, що сприяє підвищенню ефективності базисної та біологічної терапії, поліпшенню якості життя.

Крім того, потребує перегляду та оновлення розділ Настанови щодо санаторно-курортного лікування та реабілітації, а до Протоколу слід додати інформацію стосовно навчання/освіти пацієнтів та їхніх родин, психологічної підтримки.

РОБОТА УКРАЇНСЬКОГО РЕЄСТРУ ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ ІДІОПАТИЧНИЙ АРТРИТ

Український реєстр дітей з ЮІА, які отримують ІБТ, організований як багатоцентрове обсерваційне неінтервенційне клінічне дослідження. Таке рішення прийнято з огляду на основні переваги обсерваційних досліджень, зокрема можливість отримати об'єктивну інформацію з клінічної практики; відстежувати та обробляти дані, що стосуються ефективності/безпеки ІБТ; ідентифікувати оптимальний порядок призначення DMARD та визначити алгоритм лікування у разі неефективності одного препарату ІБТ. Кінцевою метою такого дослідження є покращення якості надання допомоги та поліпшення прогнозу пацієнтів з ЮІА.

Робота реєстру стартувала ще у 2014 р. У квітні 2014 р. проведено тестування системи, створення профілів користувачів; навчання правилам заповнення форм реєстрації пацієнтів, а вже у травні 2014 р. відбулося затвердження початкової версії протоколу дослідження. Початок збору даних у межах запланованих візитів припав на початок осені 2014 р. У травні 2015 р. відбулося затвердження остаточної версії протоколу дослідження. Реєстр пацієнтів з ЮІА, які отримують ІБТ, доступний на спеціально розробленому сайті. Збір даних заплановано до вересня 2016 р. Остаточний аналіз даних буде проведено в лютому-вересні 2018 р.

Центрами дослідження в цьому разі можуть бути всі заклади охорони здоров'я, де надається спеціалізована медична допомога дітям з ЮІА лікарем-кардіоревматологом та є можливість призначення і проведення ІБТ. Наразі кількість центрів дослідження становить 36, з них активних — 33.

Критеріями включення у дослідження визначено діагноз ЮІА, вік від 2 до 17 років включно, наявність показань до призначення ІБТ у зв'язку з ЮІА,

відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої в Україні, відсутність протипоказань до призначення ІБТ, негативний результат скринінгу на туберкульоз або, при позитивному тесті, попереднє проведення хіміо-профілактики, а також готовність пацієнта надати інформовану згоду на доступ, збір, оброблення і передачу персональних даних. Наразі кінцевий термін спостереження обмежується досягненням пацієнтом 18-річного віку, визнанням пацієнта таким, що відповідає критеріям виключення, а також відкликаним пацієнтом (його законними представниками) інформованої згоди на участь у дослідженні.

Згідно з даними українського реєстру, найпоширенішим є поліартрит із негативним ревматоїдним фактором (46%), другу сходинку утримує системний ЮІА (22%), третє місце належить персистуючому олігоартриту (12%). Наразі середній вік пацієнтів, внесених до реєстру, становить 11,05 року, а кількість пацієнтів, які отримують ІБТ, — 160 (63%) із 254. Найбільш поширеним препаратом, що застосовують для проведення ІБТ, згідно з даними реєстру, є адаліумаб, на другому місці — тоцилізумаб, а на третьому — етанерцепт.

Планується продовження ведення реєстру у віковій категорії пацієнтів з ЮІА 18+. Для цього необхідно провести перегляд та оновлення протоколу дослідження, вибрати оптимальні інтегральні індекси оцінки активності захворювання. Так, доцільно і далі застосовувати шкалу JADAS для оцінки активності захворювання, натомість шкалу оцінки якості життя пацієнтів CHAQ запропоновано замінити на HAQ з огляду на зміну психоемоційного стану пацієнтів із віком. Також планується акцентувати увагу на супутніх змінах мінеральної щільності кісткової тканини (остеопенічних станах), ендокринних, психічних розладах.

У перспективі він може стати важливим інструментом для аргументації внесення змін до терапевтичних стратегій та в результаті — покращення ведення пацієнтів з ЮІА.

Таким чином, закладено вагомий підстави для перегляду та доповнення Адаптованої клінічної настанови та Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ЮІА, згідно із даними доказової медицини та з розумінням необхідності оптимізації процесу передачі пацієнтів із дитячого та підліткового віку в категорію дорослого населення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Бойко Я.Є.** (2008) Еволюція поглядів на класифікацію та терапію ювенільного ідіопатичного артриту. *Укр. ревматол. журн.*, 1: 30–39.
2. **Рев'яцький І.Ю.** (2013) Проблемні питання фармацевтичної допомоги хворим на ювенільний ревматоїдний артрит. *Запороз. мед. журн.*, 4(79): 45–47.
3. **Новиков А.А., Александрова Е.Н., Черкасова М.В., Насонов Е.Л.** (2010) Современные методы лабораторной диагностики ревматоидного артрита. *Науч.-практ. ревматол.*, 1: 31–45.
4. **Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M. et al.** (2005) *Textbook of pediatric rheumatology*. 5th edn. Philadelphia: Elsevier.
5. **Спиричев В.Б.** (2011) О биологических эффектах витамина D. *Педиатрия*, 90(6): 113–119.

6. Nisar M.K., Masood F., Cookson P. et al. (2013). What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. Clin. Rheumatol., 32(6): 729–734.

ПРЕИМУЩЕСТВЕННОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА: НАПРАВЛЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

**В.Н. Коваленко, Л.И. Омельченко,
О.Б. Яременко, Т.В. Марушко,
Л.Ф. Богмат, О.М. Муквич, Я.Е. Бойко,
Е.А. Гармиш, М.Б. Джус, Ю.В. Белявская**

Резюме. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) представляет собой группу клинически гетерогенных, аутоиммунных расстройств у детей, характеризующихся хроническим воспалением суставов. Раннее выявление и лечение ЮИА направлено на то, чтобы уменьшить выраженность воспаления и предотвратить развитие осложнений. К сожалению, многие вопросы, связанные с лечением пациентов, остаются без ответа, в частности, относительно внедрения иммунобиологической терапии и алгоритма перевода детей во взрослую категорию. В обзоре рассмотрены рекомендации относительно диагностических критериев и терапевтические подходы лечения пациентов с ЮИА. Представленные предложения относительно руководства и протокола могут обеспечить персонализацию лечения при ЮИА.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, иммунобиологическая терапия, протокол, руководство.

SUCCESSION AND EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: DIRECTIONS OF PERSONALIZED THERAPY

**V.M. Kovalenko, L.I. Omelchenko,
O.B. Yaremenko, T.V. Marushko,
L.F. Bogmat, O.M. Mukvich, Y.Y. Boyko,
O.O. Garmish, M.B. Dzhus, Yu.V. Biliavska**

Summary. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) reflects a group of clinically heterogeneous, autoimmune disorders in children characterized by chronic joint inflammation. Early detection and treatment JIA aims to stop inflammation and prevent the development of complications. Unfortunately, many questions related to patient management remain unanswered, in particular regarding implementation of immunobiological therapy and algorithm of transferring children into adult category. In this review, the diagnostic criteria and treatment recommendations for JIA will be discussed. Here, we present the proposals how guideline and protocols can made basis for personalized treatment JIA.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, immunobiological therapy, protocol, guidance.

Адреса для листування:

Коваленко Володимир Миколайович
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска НАМН України»

**Стаття надрукована
за підтримки компанії «Pfizer»
WUKENB0316032**

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Как врачи относятся к биосимилярам?

По материалам www.sermo.com,
www.businesswire.com

В ходе глобального исследования крупная американская социальная сеть для медицинских работников «SERMO» провела опрос среди врачей, чтобы узнать, как они относятся к назначению биосимиляров и считают ли их эффективными и безопасными для пациентов. В данном опросе приняли участие 3849 врачей из 28 разных стран от США до Новой Зеландии.

Исследование показало, что 43% опрошенных врачей считают, что у них недостаточно научной информации о биосимилярах, 10% (373 врача) респондентов не будут назначать биосимиляры даже при условии получения дополнительной информации об их эффективности и профиле безопасности. В свою очередь, 47% опрошенных врачей ответили утвердительно на вопрос «Считаете ли Вы эффективным и безопасным назначением биосимиляров?».

Основной проблемой в применении биосимиляров, которую врачи выделили в ходе опроса, была скорость, с которой эти продукты выводятся на рынок, а также нехватка информации относи-

тельно исследований их эффективности и безопасности до назначения пациентам.

Стоит отметить, что препараты биологического происхождения включают широкий спектр продуктов: вакцины, препараты крови и ее компонентов, продукты генной инженерии и др. и применяются для лечения различных заболеваний, в том числе онкологической патологии, сахарного диабета. Биосимиляр же является лекарственным средством биологического происхождения, содержащим аналог активного вещества биологического препарата. При этом биосимиляр демонстрирует сходство с последним относительно качественных характеристик, биологической активности, профиля безопасности и эффективности на основе комплексного исследования сопоставимости.

Рынок биосимиляров активно развивается и характеризуется хорошими перспективами дальнейшего роста. Сегодня в США одобрение Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration) имеют всего 2 биосимиляра — Zarxio (филграстим) и Inflectra (инфликсимаб), в странах же ЕС разрешение на маркетинг имеют 22 биосимиляра.