

Юлия ПРОЖЕРИНА, к.б.н., Екатерина ИЛЬЮХИНА, «Ремедиум»

10.21518/1561-5936-2018-11-33-36

Системный юношеский артрит: взрослая болезнь юных пациентов

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) является самым сложным по патогенезу, тяжелым по течению и неблагоприятным по прогнозу из всех вариантов ювенильного идиопатического артрита [1]. До настоящего времени доступность современной терапии этой редкой болезни оставалась одной из острых проблем детской ревматологии. В связи с этим экспертный совет комитета Госдумы по редким (орфанным) заболеваниям предложил с 2019 г. включить сЮИА в программу «7 высокочастотных нозологий», что позволит в значительной степени облегчить задачу лечения детей, страдающих этой болезнью [2].

ЦИФРЫ И ФАКТЫ

Истинная распространенность сЮИА окончательно не известна. Согласно ориентировочным оценкам, в Европе она составляет 0,3–0,8 на 100 тыс. детей в возрасте до 16 лет. Доля этого заболевания в структуре юношеского артрита колеблется в диапазоне от 5 до 15% в Северной Америке, а также в Европе и достигает 50% в Японии. Эта патология, как правило, развивается у детей в возрасте от 0 до 18 лет, при этом пик заболеваемости приходится на 1–5 лет. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. Сезонность не прослеживается [3].

С целью мониторинга больных с ювенильным идиопатическим артритом, в т. ч. с сЮИА, в целом ряде стран созданы регистры пациентов. Одним из первых он появился в Германии (Deutsche Rheuma-Forschungszentrum Berlin) и насчитывает порядка 14 тыс. пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. Известен регистр CARRA (Североамериканский исследовательский альянс по детской ревматологии), с которым сотрудничают 400 педиатров-ревматологов. В настоящее время в него включены около 6 500 детей с ювенильным идиопатическим артритом. Такие регистры также

Ключевые слова:

системный юношеский артрит, программа «7 высокочастотных нозологий», тоцилизумаб

ведутся в Великобритании (BSPAR Etanercept Registry) и Голландии (Dutch national arthritis and biologics in children register). На настоящий момент в голландский регистр включены 335 пациентов с суставным вариантом и 86 с сЮИА. В 2002 г. под эгидой Чешского ревматологического общества разработан проект ATTRA, до 2013 г. в его регистр были включены 276 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. Большой регистр пациентов с сЮИА ведется в Японии: в него входят 417 пациентов с системным артритом. Наконец, одним из крупнейших регистров пациентов с ювенильным идиопатическим артритом является PHARMACHILD Детской ревматологической международной организации (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO) [4]. В Регистре Министерства здравоохранения Российской Федерации зарегистрировано 963 ребенка с сЮИА, что составляет 5,6% в структуре юношеского артрита в целом [3].

КЛЮЧЕВЫЕ ПРИЗНАКИ

Согласно общепринятому определению, сЮИА, или системный юношеский артрит, – это артрит одного и более суставов, который сопровождается (или которому предшествует) подтвержденной

SUMMARY

Keywords: systemic juvenile arthritis, 7 High-Cost Nosologies Program, tocilizumab

Systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) is the most difficult in pathogenesis, severe in its course and unfavourable in prediction of all types of juvenile idiopathic arthritis [1]. So far, access to modern therapy for this rare disease has remained one of the acute problems in paediatric rheumatology. From this perspective, the expert council of Rare (Orphan) Disease Committee of the State Duma proposed to include SJIA into the 7 High-Cost Nosologies Program starting from 2019, which will greatly ease the problem of treating children who suffer from this disease [2].

Julia PROZHERINA, Cand. of Sci.(Bio.), Ekaterina ILYUKHINA, Remedium.
SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS: AN ADULT DISEASE IN YOUNG PATIENTS

перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее трех дней в течение минимум двух недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков: кратковременной (летучей) эритематозной сыпью; генерализованной лимфаденопатией; гепатомегалией и (или) спленомегалией; серозитом (перикардитом, и (или) плевритом, и (или) перитонитом) [3].

Течение заболевания зачастую характеризуется развитием тяжелых жизнеугрожающих осложнений, что в дальнейшем может приводить к прогрессированию функциональной недостаточности, задержке физического развития и даже к инвалидизации заболевших детей. Все это значительно снижает качество жизни пациентов с сЮИА и их родителей [3, 4].

КОРЕНЬ ПРОБЛЕМЫ

По данным многочисленных исследований последних лет, сЮИА относится к группе аутовоспалительных заболеваний. В качестве его диагностических критериев может служить значительное повышение у больных уровня лабораторных маркеров воспалительной активности (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, фибриноген, лейкоциты, тромбоциты) [4]. Их появление в организме обусловлено определенным характером аутоиммунных реакций, сопровождающих заболевание и отличающихся от таковых при «классических» аутоиммунных болезнях. Так, считается, что ведущую роль в патогенезе сЮИА играет активация врожденной иммунной системы и продукция провоспалительных цитокинов активированными макрофагами (интерлейкинов 6, 1, 18), фактора некроза опухоли альфа, гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора и др. [3]. Одним из ключевых элементов в развитии заболевания является интерлейкин-6 (ИЛ-6), высокое содержание которого в синовиальной жидкости и сыворотке крови приводит к возникновению тяжелого деструктивного артрита и системных проявлений болезни, а также к появлению

гипохромной анемии. ИЛ-6 блокирует выработку гормона роста, аденокортикотропного и соматотропного гормонов, что обуславливает задержку роста и вызывает когнитивные нарушения у пациентов. С активностью ИЛ-6 связывают развитие амилоидоза – одного из наиболее тяжелых осложнений сЮИА [4].

ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЕ

В оказании помощи детям, страдающим сЮИА, в настоящее время существует ряд проблем. Как редкое (орфанное) заболевание, сЮИА вызывает серьезные трудности на этапе диагностики, что, в свою очередь, приводит к отсроченному попаданию пациентов под наблюдение педиатра-ревматолога и, соответственно, к задержке назначения терапии, ухудшая прогноз [5]. Кроме необходимости раннего назначения адекватной медикаментозной терапии, практический опыт свидетельствует о том, что такие пациенты нуждаются в индивидуализированном, очень бережном и внимательном подходе на всем протяжении наблюдения ревматологом и врачами других специальностей [5].

Ситуация осложняется высокой стоимостью лечения. Немногие родители в состоянии обеспечить ребенка необходимым комплексом современных ЛП, назначенных врачом. Все это влечет за собой значительное снижение качества проводимой терапии, замедление процесса излечения и, как следствие, повышение вероятности перетекания патологического процесса в хронический [6]. В связи с этим в 2018 г. экспертный совет комитета Госдумы по редким (орфанным) заболеваниям предложил расширить список заболеваний, входящих в программу «7 высокочувствительных нозологий». С 2019 г. в данный перечень включены еще 5 нозологий, одной из которых является сЮИА [2]. Такая мера поможет не только улучшить состояние здоровья детей с этим редким заболеванием и предупредить раннюю инвалидизацию, но и повысить качество их жизни.

ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Целью лечения больных сЮИА является купирование ключевых проявлений заболевания – боли, утомляемости и скованности, а также предотвращение деструкции хряща и кости, минимизация деформаций и улучшение подвижности суставов с сохранением роста и развития ребенка [4].

В качестве препаратов симптоматической терапии всем пациентам назначаются нестероидные противовоспалительные средства. Кроме того, широко распространена практика использования глюкокортикостероидов. Их преимуществом является возможность применения при жизнеугрожающих системных проявлениях и гемофагоцитарном синдроме, а также в качестве «промежуточного» лечения при переходе в острый период заболевания или в период ожидания эффекта от приема препаратов второй линии. Несмотря на высокую терапевтическую эффективность, монотерапия глюкокортикостероидами проводится не более 2 недель, поскольку длительное использование препаратов этой группы может приводить к развитию ряда серьезных побочных явлений, в числе которых стероидная зависимость и резистентность, остеопороз, низкий уровень сахара в крови, диабет и др. Кроме того, среди врачей во всем мире в качестве средства лечения детей с сЮИА долгое время была распространена практика назначения метотрексата [4].

Однако, несмотря на то, что разработка терапевтических подходов и определенных схем лечения сЮИА позволила улучшить его прогноз, в целом результаты терапии до недавнего времени не внушали оптимизма. Возможности лечения сЮИА существенно расширились благодаря появлению современных средств генно-инженерной биологической терапии, таких как блокаторы ИЛ-6 и др. Эти препараты кардинально изменили течение заболеваний и прогноз для пациентов с сЮИА [1].

таблица 1 Противоревматическая терапия сЮИА генно-инженерными биологическими препаратами [7]

МНН	Число назначений	% назначений по группе
Тоцилизумаб	514	44,7%
Ритуксимаб	223	19,4%
Инфликсимаб	117	10,2%
Канакинумаб	99	8,6%
Адалимумаб	81	7,0%
Этанерцепт	75	6,5%
Абатацепт	39	3,4%
Голимумаб	3	0,2%
Итого	1 151	100%

БУДУЩЕЕ – ЗА БИОТЕРАПИЕЙ

По данным Регистра биологической терапии пациентов с ювенильным артритом Союза педиатров России, наиболее часто назначаемым препаратом у пациентов с диагнозом сЮИА за 2012–2017 гг. наблюдения является тоцилизумаб (514 назначений) [7]. Далее следуют ритуксимаб и инфликсимаб – 223 и 117 назначений соответственно (табл. 1).

По данным регистра за 2012–2017 гг., детям с диагнозом сЮИА наиболее часто в качестве первого генно-инженерного биологического препарата назначался тоцилизумаб (65,2% по группе). В тройку лидеров по числу назначений вошли инфликсимаб и этанерцепт (табл. 2) [7].

Таким образом, в настоящее время тоцилизумаб (Актемра®) является самым назначаемым генно-инженерным биологическим препаратом у детей с сЮИА. Актемра® – это первый в мире антагонист рецепторов к ИЛ-6, один из наиболее известных биологических продуктов в ревматологии, произведенных компанией Roche (Швейцария). Создатель молекулы Актемры получил национальную премию Японии, кроме того, препарат награжден двумя премиями Галена. В детской ревматологии РФ около 600 пациентов получают препарат Актемра® при сЮИА¹.

В ряде международных клинических исследований были доказаны не только эффективность

и безопасность данного ЛП, но и то, что лечение тоцилизумабом обеспечивает торможение прогрессирования деструктивных изменений в костной и хрящевой тканях суставов у детей с сЮИА [8, 9].

Назначение подкожной формы лекарственного препарата при сЮИА разрешено с 1 года, применение внутривенной формы тоцилизумаба – с 2 лет [8].

Согласно современным клиническим рекомендациям «Юношеский артрит с системным началом» Союза педиатров России (2016), размещенным в рубрикаторе Минздрава РФ cr.rosminzdrav.ru: «...при лечении сЮИА с активными системными проявлениями и артритом разной степени выраженности рекомендуется назначение тоцилизумаба на любом этапе болезни при неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, и/или глюкокортикостероидов, и/или метотрексата, а также детям, ранее не получавшим глюкокортикостероиды и метотрексат. При отсутствии активного артрита рекомендуется проведение монотерапии тоцилизумабом; при наличии активного артрита рекомендуется сочетание тоцилизумаба в той же дозе с метотрексатом в дозе 15 мг/м² 1 раз в неделю подкожно. Уровень доказательности А.» При сЮИА без активных системных проявлений с артритом разной степени выраженности рекомендуется применение тоцилизумаба при неэффективности метотрексата [3].

Тоцилизумаб присутствует в современных стандартах первичной и специализированной медицинской помощи при сЮИА [10], а также занимает приоритетные позиции в поданных в 2018 г. в Министерство юстиции обновленных стандартах. Среди других современных био-препаратов, предназначенных для лечения сЮИА, можно выделить канакинумаб (Иларис). Данное ЛП представляет собой человеческие или полностью человеческие моноклональные антитела, блокирующие

таблица 2 Распределение детей с сЮИА, находящихся на биологической терапии, в зависимости от первого назначенного генно-инженерного биологического препарата [7]

МНН	Число назначений	% назначений по группе
Тоцилизумаб	311	65,2%
Инфликсимаб	38	7,9%
Этанерцепт	34	7,1%
Ритуксимаб	28	5,9%
Канакинумаб	27	5,6%
Адалимумаб	23	4,8%
Абатацепт	16	3,3%
Голимумаб	1	0,2%
Итого	478	100%

¹ Данные компании Roche.

интерлейкин-1, который играет роль в развитии экстраартикулярных симптомов болезни [11, 12].

При парциальной неэффективности тоцилизумаба и канакинумаба пациентам с сЮИА могут быть назначены препараты адалимумаб и этанерцепт [3].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ДОСТУПНОСТЬ

В связи с доказанной эффективностью в терапии и высокой стоимостью лечения препараты тоцилизумаб, адалимумаб, канакинумаб и этанерцепт включены в централизованную закупку в рамках программы «7 высокочастотных нозологий». Стоит отметить, что средняя стоимость курса терапии для одного пациента с сЮИА составляет порядка 2,21 млн руб. Самый доступный ЛП – тоцилизумаб, средние годовые расходы на одного пациента при лечении которым составляют 223,65 тыс. руб., самый дорогой препарат – канакинумаб, годовой курс которого обходится в 7,4 млн руб. [13].

ИСТОЧНИКИ

1. Каледа М.И., Никишина И.П. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 204–213.
2. Федеральный закон от 3 августа 2018 г. № 299-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Вступает в силу с 1 января 2019 г.
3. Юношеский артрит с системным началом. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Год утверждения: 2016.
4. Алексеева Е.И., Ломакина О.Л., Валиева С.И., Бзарова Т.М. Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (1): 18–23.
5. Каледа М.И., Никишина И.П., Арсеньева С.В. Клиническое наблюдение системного ювенильного артрита, осложненного повторными эпизодами синдрома активации макрофагов и хроническим остеомиелитом ключицы. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (1): 107–112.
6. Дереглазова Ю.С., Мурашко Ю.И., Спичак И.В. Оптимизация лекарственной

- помощи детям с ювенильным артритом в амбулаторно-поликлинических условиях. Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2013; 11 (154).
7. «Регистр биологической терапии пациентов с ювенильным артритом» Союза педиатров России. Подготовлен ЗАО «Астон Консалтинг», 2018.
 8. Инструкция по применению Актемра.
 9. Алексеева Е.И. и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2011.
 10. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 777н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при юношеском артрите с системным началом» (Зарегистрировано в Минюсте России 29.12.2012 N 26488).
 11. Инструкция по применению Иларис.
 12. Гром А.А. Системный ювенильный идиопатический артрит: механизмы развития, мишени для генно-инженерной биологической терапии. Вопросы современной педиатрии. 2012; 3.
 13. В программу «Семь нозологий» могут включить восемь новых препаратов. Официальный сайт «Фармацевтический вестник». Дата публикации: 17.07.2018. Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru>. Дата обращения: 13.11.18.



Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

www.aterotromboz.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакуниной, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
khitrov@remedium.ru