



Д-р мед. наук, доцент
О.А. Ошлянська

О.А. Ошлянська, д-р мед. наук, доцент
кафедра педіатрії № 1
Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
НАМН України», м. Київ

До питання про біологічну терапію системних хвороб сполучної тканини у дітей

Системні захворювання сполучної тканини (СЗСТ) є тяжкою інвалідизуючою патологією, проте їх мала розповсюдженість у дитячому віці суттєво затримує проведення рандомізованих клінічних досліджень (РКД). Незважаючи на різноманіття клінічних рис окремих захворювань, які відносять до СЗСТ (системний червоний вовчак (СЧВ), системна склеродермія (ССД), ювенільний дерматоміозит (ЮДМ), системні васкуліти (СВ), вони мають близькі механізми патогенезу, які опосередковуються одними посередниками автоімунного запального процесу (імунокомпетентними клітинами, цитокінами, розчинними рецепторами, простагландінами, лейкотрієнами, компонентами системи комплементу тощо).

Ключовим у розумінні патологічних імунних порушень при СЗСТ є зрушення імунологічної толерантності до власних клітин з розвитком системного запального процесу, який реалізується як завдяки гуморальній, так і клітинній відповіді, із залученням як специфічних, так і вроджених механізмів імунітету. Тому загальні принципи лікування СЗСТ також спільні, вони поєднують призначення імунопригнічувальної та протизапальної терапії.

Значним проривом у curaції пацієнтів стало вивчення тонких патогенетичних механізмів розвитку СЗСТ й розробка новітніх засобів лікування, які точково блокують надмірно активовані імунокомпетентні клітини або пригнічують активність прозапальних цитокінів та інших месенджерів запалення. Враховуючи наближеність до природних молекул людського організму, така терапія отримала назву біологічної, точніше, генно-інженерної біологічної терапії (ГІТ). Найбільш вивчена, стандартизована та впроваджена в практику охорони здоров'я як у світі, так

і в Україні є ГІТ ювенільних артритів. У даній роботі будуть описані основні напрями досліджень використання ГІТ при СЗСТ.

ГІТ у хворих на ЮДМ Ритуксимаб при ЮДМ

Враховуючи імунологічні особливості у хворих на ЮДМ, серед яких має місце надмірна активація та зростання кількості В-лімфоцитів у периферійній крові при високій активності хвороби, виникла ідея використання препарату, клітиною-мішенню для якого є В-лімфоцити, який може потенційно модулювати синтез патогенних автоантитіл (ритуксимаб).

Вибір CD20-молекули як мішені для моноклональних антитіл пов'язаний з особливостями диференціювання В-клітин, які на етапі стовбурових, «ранніх» пре-В, дендритних і плазматичних клітин її не експресують. Тому виснаження CD20-позитивних В-лімфоцитів не скасовує регенерацію всього пулу В-лімфоцитів і мінімально впливає на синтез захисних імуноглобулінів плазматичними клітинами. Крім того, не відбувається шедінг CD20 з мембрани В-лімфоцитів у кров'яне русло, і тому ритуксимаб завжди зв'язується саме з В-клітинами, що збільшує ефективність терапії. На думку Є. Насонова, виснаження В-клітин може чинити істотний вплив на основні механізми розвитку автоімунних захворювань за рахунок:

- ослаблення антиген-презентувальної функції В-клітин щодо індукції проліферації та синтезу цитокінів CD4⁺-Т-клітинами;
- деструкції аберантних росткових центрів, що призводить до зниження утворення автоантиген-специфічних В-клітин пам'яті, плазматичних клітин і синтезу антитіл;

- виснаження попередників плазматичних клітин, що сприяє пригніченню синтезу антитіл і утворенню циркулюючих імунних комплексів (ЦІК);
- модуляції активності інших автореактивних клітин за рахунок порушення функції Т-клітин, в тому числі комплемент-залежної та антитіло-залежної клітинної цитотоксичності, а також індукції апоптозу;
- активації Т-регуляторних клітин (CD4+CD25+).

Ще у 2002 р. Levine вперше опублікував інформацію про використання засобів біологічної терапії – ритуксимабу при лікуванні дерматомиозиту в 5 пацієнтів, 2 з яких були дітьми.

У 2007 р. Cooreg і співавт. описали ще 4 випадки застосування ритуксимабу в дітей віком 10–17 років з ЮДМ, серед яких тільки в 1 хворого виявили антиMi-2-антитіла. Всі діти мали недовгу попередню тривалість захворювання – від 5 тиж до 27 міс. Результати дослідження показали, що крім клінічного поліпшення відзначається нормалізація біохімічних показників активності процесу, що дало змогу авторам мінімізувати дозу глюкокортикостероїдів (ГКС) до 10 мг/добу за преднізолоном, а в 1 хворого через 14 міс після введення препарату були повністю відсутні прояви васкулопатії, яка супроводжувалась тяжким ураженням легень, резистентним до попередньої терапії циклофосфамідом. В одному з описаних випадків хворому вдалося повністю відмінити терапію ГКС. У 3 хворих після курсу терапії В-лімфоцити в периферійній крові не виявлялися. Автори припускають, що випадки резистентності до препарату пояснюються збереженням периферійних В-лімфоцитів, які потенційно можуть синтезувати автоантитіла, що обумовлює необхідність введення препарату повторно через 1 рік.

У 2011 р. Chiu Y. і співавт. описали лікування ще 12 дітей з використанням цього препарату. Ритуксимаб вводився в дозі 375 мг/м² поверхні тіла пацієнта 1 раз на 4 тиж. Число введень коливалося від 1 до 3. Всі пацієнти до цього отримували ГКС (преднізолон і метилпреднізолон) без ефекту і від 1 (метотрексат) до 6 базисних хворобо-модифікуючих препаратів (БХМП) без достатнього ефекту протягом від 1 міс до 8 років. При цьому після введення ритуксимабу авторами відзначено зменшення шкірного і м'язового синдрому з нормалізацією активності креатинфосфокінази протягом 1 міс у 75% пацієнтів, у 42% з них була досягнута клініко-лабораторна ремісія. З цих пацієнтів 5 дітей, що страждають на ЮДМ, вперше були включені в рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ефективності ритуксимабу (NCT00106184).

Виявлення ефективності ритуксимабу сприяло тому, що в 2012 р. він був рекомендований Американським колегіумом ревматологів (American College of Rheumatology; ACR) для використання при ЮДМ у випадках, рефрактерних до терапії ГКС, цитостатичними засобами та внутрішньовенними імуноглобулінами.

S.V. Oddis у 2013 р. описав результати оцінки безпеки та ефективності ритуксимабу за результатами рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження у дорослих та дітей з активним міозитом. Розглядали групи з раннім і пізнім призначенням ритуксимабу. Серед 200 рандомізованих пацієнтів (76 дорослих з поліміозитом, 76 – з дерматомиозитом і 48 дітей, хворих на ЮДМ) 83% за 44 тиж спостереження досягли ремісії та не показали суттєвої різниці в часі її досягнення (20,2 тиж і 20,0 тиж відповідно для раннього та пізнього призначення ритуксимабу).

R. Aggarwal (2014 р.) визначив клінічні та лабораторні предиктори поліпшення у 195 хворих на міозит, які отримували ритуксимаб (75 дорослих з поліміозитом, 72 дорослих з дерматомиозитом і 48 дітей з ЮДМ). Клінічне поліпшення визначалося як поліпшення принаймні на 20% при оцінці не менше 3 з 6 основних показників активності захворювання (оцінка лікаря і глобальна оцінка пацієнта/батьків, ручне тестування м'язів, фізична функція, активність м'язових ферментів і позамускулярні прояви), також оцінювався вміст основних патогномонічних для дерматомиозиту автоантитіл. У ході дослідження відмічено, що наявність антисинтетазних антитіл (в першу чергу анти-Jo-1 анти-Mi-2) асоційована з меншим ризиком загострення хвороби (відношення ризиків (ВР) 3,08 ($p < 0,01$) та 2,5 ($p < 0,01$) відповідно), аналогічно ЮДМ при лікуванні ритуксимабом (у порівнянні з хворобою у дорослих) був більш прогностично сприятливим (2,45 ($p = 0,01$), оцінка лікарем початкової активності хвороби не впливала на ризик загострення).

У 2016 р. ACR опубліковані нові консенсус-обґрунтовані рекомендації з ведення хворих на ЮДМ, в яких запропоновано розглядати ритуксимаб як засіб ад'ювантної терапії для пацієнтів з рефрактерним перебігом хвороби. Підкреслюється, що досягнення результатів після його введення доцільно очікувати до 26 тиж (рівень доказовості (РД) 1В та D відповідно).

Інфліксимаб при ЮДМ

Існують пропозиції щодо використання препаратів, що блокують фактор некрозу пухлин (ФНП) при ЮДМ. Так, P. Riley (2008) описав 5 випадків використання інфліксимабу (3 мг/кг) у хворих на ЮДМ з кальцинозом. Між 8 і 30 міс після початку введення інфліксимабу покращання було відмічено у всіх пацієнтів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), CMAS (Childhood Myositis Assessment Score) та CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), збільшився загальний обсяг рухів і м'язова сила, в окремих хворих спостережена регресія кальцинозу та інших шкірних проявів. У всіх хворих вдалося відмінити ГКС при збереженні щонайменше одного БХМП. Серйозних побічних ефектів при лікуванні ЮДМ інфліксимабом не описано, 2 пацієнти мали інфікування кальцинатів. Необхідні подальші клінічні дослідження для оцінки ефективності анти-ФНП-препаратів у хворих на ЮДМ у порівнянні з іншими БХМП і встановлення оптимальних термінів для початку лікування і його припинення. *Суттєво утруднюють цю задачу мала кількість пацієнтів і необхідність проведення мультицентрових досліджень.*

ГІБТ у хворих на ССД

Дані щодо застосування ГІБТ для лікування пацієнтів із ССД обмежені проміжними даними одного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження II/III фаз, а також невеликими проспективними дослідженнями, окремими повідомленнями про клінічні випадки з практики лікування пацієнтів.

Оскільки було помічено, що у хворих на ССД в 46–97% відмічається тугорухливість суглобів, за ультразвуковим дослідженням (УЗД) 50% з них має синовіїт, третина – теносиновіїт, 16–81% – ураження м'язів, хворим із ССД зазвичай рекомендується використання терапії, як при ревматоїдному артриті (РА). Як було зазначено вище, при РА призначення низки ГІБТ показало значну ефективність, тому запропоновано призначати аналогічні ГІБТ при ССД.

Підґрунтям для впровадження ГІБТ в терапії ССД є проведені наукові дослідження, які продемонстрували підвищення експресії на цитотоксичних Т-лімфоцитах хворих на ССД антигена-4 імуноглобуліну (Ig) (CTLA4-Ig), що опосередковано свідчило про надмірну експресію інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у шкірі пацієнтів із ССД. Було визначено підвищення його рівня в сироватці крові, що сприяє посиленню синтезу нормальними фібробластами колагену і диференціації фібробластів шкіри на міофібробласти. Іншими дослідниками продемонстровано негативну роль ІЛ-6 у розвитку фіброзу легень на мишачих моделях. Зазначене обґрунтувало доцільність вивчення клінічного ефекту тоцилізумабу й абатацепту при ССД.

В той же час продовжуються дослідження ефективності і безпеки застосування *тоцилізумабу при ССД* у відкритій фазі дослідження в Японії (UMIN000055550) і в подвійному сліпому дослідженні в Європі і Північній Америці (NCT01532869).

Elhair et al. повідомили про результати проспективного багатоцентрового обсерваційного дослідження EUSTAR з оцінкою безпеки та ефективності *абатацепту й тоцилізумабу при ССД*. В цьому дослідженні проаналізовані результати призначення їх у 20 хворих на ССД: 15 пацієнтів отримували тоцилізумаб (8 мг/кг на місяць внутрішньовенно) і 12 хворих – абатацепт (10 мг/кг на місяць) за вибором лікаря. Близько двох третин пацієнтів отримували низькі дози ГКС, 60% – метотрексат, 4 хворих – інші імунодепресанти. До дослідження додані пацієнти, які попередньо отримували інші ГІБП: 3 – ритуксимаб, 1 – абатацепт, 2 – інгібітор ФНП- α . Середній вік хворих становив 53 (39–64) роки, а тривалість захворювання – 13 (11–16) років. Анти-jo1 і U1 рибонуклеопротеїд (РНП)-антитіла були виявлені у 4 хворих. Шість пацієнтів мали ураження легень, і ніхто з них не мав уражень серця. Всім пацієнтам з міопатією призначено абатацепт, всім хворим з ураженням суглобів – тоцилізумаб.

Через 5 міс після початку лікування тоцилізумабом відмічене значне поліпшення суглобового синдрому у 10 пацієнтів з 15, у 2 – лікування припинено через неефективність. Середнє значення індексу DAS28 (Disease Activity Score 28) знизилось з 5,2 до 2,8 ($p < 0,001$). Інші параметри суглобового синдрому також значно покращилися: середній рахунок болючих суглобів зменшився з 9 до 1,5 ($p = 0,001$), середній рахунок припухлих суглобів – з 4 до 0 ($p < 0,001$), середня тривалість ранкової скруті скоротилася з 60 до 25 хв ($p = 0,008$), середня оцінка суглобового болю за ВАШ знизилася з 80 до 25 ($p = 0,031$), середній рівень СРБ – з 8,2 до 1 ($p = 0,01$). Не було ніяких істотних змін з боку шкіри за модифікованою шкалою Роднана (Modified Rodnan skin score; MRSS; $p = 0,109$) і HAQ-DI ($p = 0,055$). Застосування тоцилізумабу було зупинене і розпочато повторно в 1 пацієнта через транзиторне підвищення активності трансаміназ і остаточно припинене у 2 пацієнтів через недостатню відповідь.

Після 11 міс лікування хворих на ССД абатацептом в цьому дослідженні у 6 з 11 пацієнтів спостерігали хорошу відповідь за EULAR-критеріями, проте не відмічене поліпшення міопатичного синдрому, незначні зміни спостерігалася з боку шкіри та фіброзу легень. ГКС були відмінені у 2 пацієнтів, у 3 була знижена їх доза (що зменшує ризик ниркового кризу). Обидва використані препарати ГІБТ добре переносилися. Визнано, що для визначення

доцільності призначення тоцилізумабу й абатацепту при ССД необхідні триваліші дослідження.

Дотепер триває рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження II/III фази (faSScinate) з оцінки безпеки та ефективності підшкірного введення тоцилізумабу у хворих на ССД протягом 24 і 48 тиж. Khanna et al. продемонстрували попередні результати за оцінкою першого 24-тижневого періоду спостереження. Пацієнти були рандомізовані для отримання тоцилізумабу в дозі 162 мг на тиждень підшкірно (43 пацієнти) і плацебо (44 пацієнти). Оцінювали первинну кінцеву точку – зміну модифікованого шкірного індексу Роднана на 24-му тижні.

У групі тоцилізумабу відмічене більш виражене зниження MRSS (тоцилізумаб – 3,9; плацебо – 1,2; $p = 0,09$), і більша кількість пацієнтів мала клінічно значуще зниження MRSS $\geq 4,7$ (тоцилізумаб – 43,2%; плацебо – 26,3% ($p = 0,15$)). Прогресуюче зниження функціональної життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) визначалося у більшого числа пацієнтів з групи плацебо, ніж з групи тоцилізумабу: загалом зниження ФЖЄЛ в групі плацебо продемонстрували 81% пацієнтів, тоцилізумабу – 50%; зниження ФЖЄЛ $\geq 10\%$ відмічене в групі плацебо у 27%, тоцилізумабу – у 3% хворих на ССД ($p = 0,009$). Частота небажаних явищ становила 88,4% (серйозних – 20,9%) в групі тоцилізумабу і 90,9% (серйозних – 25%) в групі плацебо. Інфекційні серйозні небажані явища були більш поширені в групі тоцилізумабу у порівнянні з групою плацебо (6 та 1 пацієнт відповідно). Неінфекційні серйозні небажані явища в групі плацебо відмічені в 10 пацієнтів проти 5 пацієнтів в групі тоцилізумабу. В групі плацебо частіше спостерігали небажані явища, які потенційно можна віднести до ускладнень самої ССД: кардіальні, гастро-інтестинальні, ренальні. Три пацієнти в групі тоцилізумабу і два – в групі плацебо припинили лікування через побічні ефекти. По 1 смертельному випадку сталося в обох групах: у групі тоцилізумабу його причиною була легенева інфекція на 109-й день, у групі плацебо – серцева недостатність на 131-й день, в обох випадках – вже після скасування досліджуваного препарату.

Інший опис використання тоцилізумабу, за Yoshihito Shima зі співавт., стосувався хворого на ССД з дифузним шкірним ураженням і значним обмеженням рухів у суглобах. Щоб зрозуміти, наскільки кінцівки розм'якшуються після початку лікування тоцилізумабом, кожні 4 міс вимірювався діапазон руху у суглобах. У хворого протягом лікування тоцилізумабом відмічене не лише зниження загального балу ураження шкіри за шкалою Роднана (з 35 до 7 протягом 16 міс), а й значне поліпшення рухомості кінцівок. Пацієнт повернув собі здатність ходити самостійно. На думку авторів, це доводить, що зниження балу Роднана не лише відображає полегшення щипання шкіри, а й побічно – функціональне поліпшення рухів. Крім того, поліпшення рухів може бути обумовлене протиритичною дією тоцилізумабу. Цей пацієнт також мав ураження нирок, серця і кишечника, і залишилось неясним, яким чином на їх ураження впливало призначення тоцилізумабу.

Yoshihito Shima зі співавт. у 2010 р. описали ефективність використання тоцилізумабу у 2 хворих на ССД. Після лікування тоцилізумабом обидва пацієнти показали розм'якшення шкіри зі скороченнями на 50,7 і 55,7% в загальному Z-рахунку щільності за Vesmeter. Гістологічне дослідження також показало позитивну динаміку з витонченням пучків волокон колагену у дермі. Біохімічні дослідження

відзначили підвищення кліренсу креатиніну в пацієнта з хронічною нирковою недостатністю з 38 до 55 мл/хв, проте фіброзні зміни в легенях іншого пацієнта залишилися без змін. Автори роблять висновок про ефективність призначення тоцилізумабу для зменшення щільності шкіри.

M.F. das Neves (2015) також наводить випадки використання тоцилізумабу у 3 пацієнтів з рефрактерною ССД. З них один пацієнт отримував попереднє лікування ілопростом, босентаном, циклоспорином, азатиоприном, гідроксихлорохіном та ГКС, а другий – ГКС, босентаном, циклоспорином і азатиоприном. Третій пацієнт мав риси ще й РА, йому призначали метотрексат, гідроксихлорохін, ГКС, етанерцепт, адалімуаб (на який відмічена реакція). За глобальною оцінкою, після призначення тоцилізумабу протягом 6 міс спостерегалось поліпшення відповідно на 30 (з 70 до 40), 40 (з 70 до 30) і 50 (з 60 до 10) в кожного з пацієнтів. Рахунок модифікованої шкали за Роднаном покращився у 1-го пацієнта з 17 до 10, у 2-го – з 41 до 25, у 3-го – з 7 до 5. Водночас автори підкреслюють значне зменшення активності запального процесу за лабораторними показниками і припинення прогресування ураження легень у 1-го (без прогресування на комп'ютерній томографії (КТ); дифузійна здатність легень 50%) і 2-го пацієнта (без прогресування на КТ; дифузійна здатність легень 75%). У 3-го пацієнта відмічено незначне погіршення за даними КТ і зниження дифузійної здатності легень до 65%.

Kondo та співавт. описали клінічний випадок overlap-синдрому – склеродермія + дерматоміозит + ревматоїдний артрит, – при якому хворому призначалися преднізолон, циклоспорин, внутрішньовенний імуноглобулін, такролімус, метотрексат і адалімуаб, а потім – тоцилізуаб. Через 1 міс від початку введення тоцилізумабу шкірні симптоми, набряк і болючість у зап'ясті зменшилися. За DAS28, пацієнтка досягла ремісії поряд зі зниженням у сироватці крові рівня креатинінази, а також зменшення м'язової слабкості. Доза ГКС була знижена без подальшого погіршення симптомів. Про побічні реакції не повідомлялося.

Визначена деяка ефективність анти-ФНП-препаратів при ССД, проте їх використання обмежене через ризик загострення фіброзу легень.

ГІБТ при СЧВ

Ритуксимаб

Ритуксимаб (Рітуксан, МабТера), як було сказано вище, є химерними людськими моноклональними антитілами проти CD20, яка експресується на зрілих В-клітинах і клітинах пам'яті. Його дія заснована на звуженні В-клітинної популяції завдяки апоптозу, клітинній цитотоксичності і активації комплементу. Крім того, ритуксимаб впливає на гени, відповідальні за синтез інтерферону, призводить до зниження концентрації гамма-глобулінів, однак не сприяє підвищенню ризику розвитку тяжких інфекційних процесів. Проте його призначення не може розглядатися при активних інфекційних процесах, а також одразу після застосування живих вакцин.

Проведені дослідження, які довели ефективність ритуксимабу при СЧВ. У першому дослідженні ритуксимабу з преднізолоном у 257 хворих на СЧВ не відзначено значного покращання в порівнянні з плацебо, крім підгрупи афроамериканців та іспаномовних пацієнтів. Наступні повідомлення про серії випадків показали, що ритуксимаб може бути ефективний при гемолітичній анемії, тромбоцитопенії та асоційованій із СЧВ артропатії.

Дотепер накопичений вже значний досвід застосування ритуксимабу в 1000 хворих на СЧВ. Показанням до призначення препарату в переважній більшості випадків був тяжкий рефрактерний до стандартних методів лікування перебіг захворювання (у половини хворих мав місце проліферативний люпус-нефрит). Основна частина хворих отримувала монотерапію ритуксимабом (4 інфузії на тиждень з розрахунку 375 мг/м²), в 30% – у поєднанні з циклофосфамідом. Лікування ритуксимабом призводило до зниження активності захворювання більш ніж у 80% випадків. Клінічний ефект ритуксимабу супроводжувався позитивною динамікою морфологічних змін у клубочках нирок за даними повторних біопсій. Поряд з цим відзначена позитивна дія ритуксимабу і на екстрауренальні прояви – шкірний синдром, ураження центральної нервової системи (ЦНС), артрит. Особливий інтерес викликають дані щодо швидкого покращання у хворих з тяжкими ураженнями ЦНС (втрата свідомості, судоми, атаксія, дезорієнтація), катастрофічним антифосфоліпідним синдромом.

Є досвід застосування ритуксимабу при тяжких гематологічних проявах СЧВ (гемолітичній анемії і тромбоцитопенії), гіпокомплементарному уртикарному васкуліті та легеневої артеріальній гіпертензії. Дослідники відзначають досить хорошу переносимість препарату, при цьому переважна більшість побічних реакцій виникають під час або одразу після проведення інфузії: лихоманка з ознобом, висипаннями, набряками кінцівок і обличчя, бронхоспазмом і гіпотензією. Для профілактики їх розвитку використовують ГКС в невисоких дозах, антигістамінні препарати, регулюється швидкість введення. Переконливих доказів, які б свідчили про збільшення ризику розвитку опортуністичних інфекцій на тлі терапії ритуксимабом, не виявлено. Отримані свідчення про високу ефективність повторних курсів терапії ритуксимабом у разі загострення.

Проходять клінічні випробування інших ГІБТ при СЧВ: епратузумабу, окрелізумабу (гуманізовані антитіла до CD20), белімумабу та тоцилізумабу, абатацепту.

Белімуаб

В-лімфоцитарний стимулятор (BLyS, BAFF) є лігандом ФНП-13b, який є найважливішим компонентом цитокінової регуляції функціонування, проліферації та диференціації В-клітин. BLyS належить до ФНП- α і охоплює цитокіни BLyS і APRIL (proliferation inducing ligand). На мембрані В-клітин експресують BLyS-рецептор-3 (BR3), трансмембранний активатор, кальцієвий модулятор і цитофіліновий ліганд інтерактор (TACI), а також В-клітинний антиген дозрівання (B-cell maturation antigen; BCMA), які зв'язуються з BLyS і APRIL. Взаємодія BLyS-BR3 призводить до збільшення «виживання» антитілопродукуючих В-клітин за рахунок запобігання їх селекції та апоптозу [11].

Створений на основі BLyS белімуаб є повністю людським IgG₁- λ -моноклональним антитілом, механізм дії якого пов'язаний із запобіганням взаємодії розчинних BLyS з клітинними рецепторами автореактивних В-клітин. Його блокування призводить до зниження виживаності В-клітин у росткових зонах лімфоїдних органів, зменшення диференціювання В-клітин пам'яті в антитілопродукувальні клітини та синтезу IL-21, IL-17.

Клінічні випробування белімумабу при СЧВ охоплюють чотири РКД. У дослідженні I фази белімуаб достовірно зменшував кількість периферійних В-клітин і добре переносився хворими. В цьому дослідженні оцінювали безпеку белімумабу в дозах 1, 4, 10 і 20 мг/кг. Пацієнти отримували одну або дві дози препарату протягом 21 дня. Дані,

отримані в дослідженні фази I, послужили підставою для проведення РКД фази II.

Дослідження II фази охоплювало 449 пацієнтів із США та Канади і тривало 52 тиж. Пацієнти отримували лікування бeлімумабом у дозах 1, 4 і 10 мг/кг або плацебо на тлі стандартної терапії. Хоча в цьому дослідженні не була досягнута жодна з намічених первинних кінцевих точок, отримані дані свідчили про більшу ефективність бeлімумабу, ніж плацебо, і дали змогу спланувати наступні РКД. Висновки стосувалися особливостей супутньої терапії, часу оцінки ефективності лікування, підбору пацієнтів у залежності від базальних імунологічних порушень (серопозитивність за АНФ $\geq 1:80$ і/або анти-ДНК-II-A-T ≥ 30 МО/мл) і послужили підставою для розробки нового індексу ефективності терапії СЧВ (SLE responder index; SRI). На сьогодні завершені кілька РКД III фази. Їх кінцевою точкою було зниження дози ГКС.

У III фазі клінічних випробувань при СЧВ було показано значне поліпшення за шкалою SLEDAI при прийомі 1 мг/кг і 10 мг/кг бeлімумабу в порівнянні з групою плацебо. Найбільш поширеними побічними ефектами були нудота, діарея, головний біль і інфекції верхніх дихальних шляхів. Менш поширеними побічними ефектами були лихоманка, цистит, лейкопенія, інфузійні реакції й тяжкі інфекції. Дослідження показали, що частота побічних реакцій на бeлімумаб незначно відрізнялася від групи плацебо, збільшення дози препарату не збільшувало частоту небажаних явищ.

Сьогодні бeлімумаб – єдиний препарат, затверджений FDA для лікування легкого та помірнотяжкого СЧВ. Рекомендований режим дозування: 10 мг/кг внутрішньовенно протягом 1 год кожні 2 тиж протягом 6 тиж, потім – кожні 4 тиж.

Критеріями для призначення бeлімумабу у дорослих хворих з високою активністю СЧВ є наявність одного з показників: активність за шкалою SELENA-SLEDAI ≥ 10 балів; наявність автоантитіл (титр анти-ДНКII ≥ 30 МО/мл); низький рівень С3-, С4-компонентів комплементу.

Протипоказаннями для призначення бeлімумабу вважають: гіперчутливість до бeлімумабу або будь-якого компонента препарату; вік до 18 років; наявність активних інфекцій (РД 2В, ступінь рекомендацій В). Також не рекомендують його в випадках з вовчаковим нефритом, ураженням ЦНС, наявністю вірусу імунодефіциту людини, гепатитів В або С в анамнезі, при гіпогаммаглобулінемії (IgG < 4 г/л, IgA < 1 г/л), у пацієнтів з сепсисом в анамнезі або з високим ризиком розвитку інфекцій, у тому числі туберкульозу, при тяжких цитопеніях, серцевій недостатності III–IV, з демієлінізуючими захворюваннями нервової системи.

Критерії ефективності терапії бeлімумабом: зменшення почуття втоми; зниження індексів активності СЧВ: SELENA-SLEDAI ≥ 4 бали, BILAG на 10 балів, зниження рівня анти-ДНК-II-AT.

Еспратузумаб

Моноклональне антитіло класу IgG1 еспратузумаб є антагоністом CD22-молекули трансмембранного сіалоглікопротеїну В-клітин, який пригнічує В-клітинний рецептор, призводячи до раннього апоптозу.

Терапевтична доза еспратузумабу становить 360 мг/м² внутрішньовенно повільно не менше 1 год кожні 2 тиж протягом 8 тиж. Рекомендується до інфузії вводити ацетамінофен і антигістамінні засоби, мінімізуючи токсичні реакції на введення препарату.

Хоча еспратузумаб ще не отримав офіційного схвалення для застосування при СЧВ, було проведено кілька досліджень, які оцінили ефективність даного біологічного препарату в пацієнтів, які не отримували ритуксимаб. Протягом 6-місячної терапії у всіх пацієнтів було відзначено зниження активності захворювання за BILAG більше ніж на 50%.

У дослідженні за участю 227 хворих з помірнотяжким і тяжким СЧВ, які протягом 12 тиж отримували 600, 800, 2 400 або 3 600 мг еспратузумабу або плацебо, пацієнти з усіх груп еспратузумабу мали значне клінічне поліпшення. Були відзначені незначні побічні ефекти, серед яких нудота, стомлюваність, міалгія та інфузійні реакції.

Крім пригнічення активації В-лімфоцитів потенційними новими мішенями в лікуванні СЧВ вважають молекули Т-клітинної активації (CD25, CD40L), цитокіни (ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП), інтерферони (ІФН), інгібітори С5а-компонента системи комплементу, пептиди нуклеосом.

Так, у 2017 р. опубліковані дані Ів фази дослідження ADDRESS з використанням *атаціценту* при СЧВ, котрий має властивості інгібувати як BLYS, так і APRIL. При його попередніх використаннях (2012) описані гіпогаммаглобулінемія та серйозні інфекції.

Запропоноване використання бортезомібу (Frohlich K., 2011), блокаторів ІФН- α та - β (ронталізумаб, сіфалумумаб) та їх рецепторів (аніфрлюмаб; Matian A., 2015; Furie, 2017), блокаторів CD40-ліганду (Albbach F.N., 2018), дослідження яких вже проходять II фазу.

У відкритому дослідженні в 16 пацієнтів використаний *тоцилізумаб* при активному СЧВ, продовжуються дослідження з вивчення можливостей призначення блокаторів ІЛ-17 (секукінумаб, іксекізумаб) та інгібіторів янус-кінази у хворих на люпус-нефрит (Furumoto Y., 2017; Ripol E., 2016).

Таким чином, ПБТ при СЧВ має значні перспективи майбутнього використання, дослідження її ефективності та безпеки тривають.

ПБТ у хворих на СВ

Ритуксимаб

Ефективність ритуксимабу при СВ вивчена в низці РКД (RAVE, RITUXVAS, MAINRITSAN та ін.), у 8 відкритих дослідженнях і близько 30 клінічних спостереженнях.

Дослідження RAVE – це багаторівневе рандомізоване подвійне сліпе дослідження з перехресним дизайном, яке проводили з метою підтвердження ефективності ритуксимабу в порівнянні з циклофосфаном для індукції ремісії АНЦА-асоційованих системних васкулітів з наступною підтримувальною терапією азатиоприном у пацієнтів з гіперпродукцією АНЦА і діагнозом гранулематозу Вегенера або мікрополіангіту. Хворим проводили 1–3 пульсових введення метилпреднізолону з наступним щоденним прийомом всередину з поступовим зниженням дози і переходом на циклофосфан і азатиоприн (n = 197) або ритуксимаб (n = 99). Вік хворих коливався від 15 до 92 років. Включали пацієнтів з вперше виявленим або рецидивним захворюванням, наявністю АНЦА (до мієлопероксидази або протеїнази-3) в активній стадії захворювання за BVAS ≥ 3 і загальною оцінкою стану лікарем.

Первинна кінцева точка ефективності ритуксимабу була досягнута через 6 міс (p < 0,001) у пацієнтів з різними формами АНЦА-васкулітів (гранулематоз Вегенера і мікрополіангіт). Повна ремісія після I курсу лікування ритуксимабом досягнута в 64% пацієнтів. Небажані явища через

6 міс терапії ритуксимабом не відрізнялися від групи порівняння. Отримані дані свідчать, що як препарат першого ряду ритуксимаб може бути обраний у випадках небажаного призначення циклофосфану (через потенційну тератогенність, канцерогенність, гепатотоксичні та нефротоксичні ефекти) або при супутній інфекції.

Оскільки ритуксимаб продемонстрував високу ефективність у хворих з рецидивним перебігом АНЦА-СВ, рецидив АНЦА-СВ у пацієнтів з високою кумулятивною дозою циклофосфану (> 25 г) також може розглядатись як показання для призначення ритуксимабу. У разі розвитку рецидиву після ремісії, індукованої ритуксимабом, рекомендований його повторний курс, при цьому можуть бути ефективні зменшені дози (500–1 000 мг) 1 раз на 6 міс.

У 2001 р. ритуксимаб затверджений для лікування гранулематозу Вегенера та мікрополіангіту.

Згідно з рекомендаціями EULAR (2012), у хворих з дебютом АНЦА-СВ ритуксимаб як індукційна терапія порівняний за ефективністю з циклофосфаном (РД 1В). В першу чергу його призначають при рефрактерному або рецидивному перебігу АНЦА-СВ (РД 1В), в тому числі при локальній формі (РД 2В) і синдромі Чарга – Стросс (РД 4); як препарат першого ряду він може бути розглянутий у випадках, коли в дебюті захворювання з різних причин небажане призначення циклофосфану.

Оскільки порівняльного дослідження різних варіантів застосування ритуксимабу не проводили, можуть бути рекомендовані два режими: 375 мг/м² на тиждень протягом 4 тиж або 1000 мг двічі з інтервалом в 2 тиж (РД 4). Для зниження ризику інфузійних реакцій введення ритуксимабу здійснюють на тлі премедикації довшим метилпреднізолоном у дозі 250–500 мг і антигістамінними препаратами. У дебюті АНЦА-СВ лікування ритуксимабом поєднують з призначенням ГКС. Для прискорення ефекту від лікування при проведенні першого курсу можуть бути призначені високі дози ГКС (РД 4). Слід уникати рутинного поєднання циклофосфану та ритуксимабу для запобігання інфекціям. Обґрунтовано його поєднання з призначенням азатіоприну або мофетилу мікофенолату.

Пацієнтам, які отримали ритуксимаб, необхідно 1 раз на 2–4 міс визначати вміст В-клітин у циркуляції. При розвитку рецидиву СВ рекомендується повторний курс ритуксимабу, при цьому можуть бути ефективні нижчі дози (500–1000 мг; РД 4). Для зниження ризику рецидиву можна розглядати превентивне призначення повторного курсу ритуксимабу.

Таким чином, показанням до застосування ритуксимабу при СВ є подолання стероїдної залежності на пізніх термінах хвороби (в разі неефективності цитостатичних препаратів). Протипоказаннями для призначення ритуксимабу є: гіперчутливість, гострі інфекційні захворювання, виражений первинний або вторинний імунodefіцит, вік до 18 років (ефективність і безпека не встановлені), тяжка серцева недостатність.

Російський реєстр НОРМА узагальнив результати застосування ритуксимабу в 50 хворих з різними нозологічними формами АНЦА-СВ, з яких 36% хворих мали високу активність, 34% – рефрактерність або непереносимість попереднього лікування. У 92% хворих, за якими спостерігали більше ніж 12 міс, була досягнута ремісія, у решти відзначено стійке зниження активності хвороби.

У зв'язку з хорошим терапевтичним ефектом ритуксимабу планується вивчення інших інгібіторів В-лімфоцитів (окрелізумабу й офатумумабу, епратузамабу

й белімумабу), що показали свою ефективність при інших аутоімунних захворюваннях. Спроби використання інгібіторів ФНП- α , таких як інфліксимаб і адаліумаб, не увінчалися значним успіхом. В даний час існує позитивний клінічний досвід застосування меполізумабу (інгібітора ІЛ-5) і алемтузумабу (моноклональні антитіла, що спричинюють руйнування Т-лімфоцитів за рахунок зв'язування з антигеном CD52) при СВ. Однак після скасування даних препаратів у 72% пацієнтів протягом 9 міс виникало повторне загострення.

За останніми рекомендаціями EULAR, альтернативну імуносупресивну терапію призначають хворим з рефрактерним або рецидивним перебігом СВ. Можливе успішне застосування антитимоцитарного глобуліну та меполізумабу при синдромі Чарга – Стросс. У разі рефрактерного перебігу артеріїту Такаюсу може бути ефективно призначення інгібітора ФНП- α – інфліксимабу. Дані про таких пацієнтів слід передавати до експертних центрів для визначення тактики їх наступного ведення (РД 3, сила рекомендації С).

Перед призначенням ГІБТ обов'язково проводиться скринінгове обстеження пацієнта на наявність активного або перенесеного туберкульозу, онкопатології та неврологічних захворювань, серологічних ознак гепатиту В і С. На підставі його результатів лікар може оцінити доцільність проведення біологічної терапії. Вибір біологічних препаратів для лікування ревматологічних захворювань відбувається індивідуально з урахуванням потреб пацієнта та його способу життя. Прийняття рішення про початок ГІБТ у хворих і відбір пацієнтів відповідно до критеріїв повинен відбуватися за рішенням спеціальної комісії в ревматологічних центрах.

Під час лікування пацієнт оглядається ревматологом кожні 1–3 міс. Через 6 міс терапії оцінюється її ефективність. Батьки пацієнта мають бути проінформовані про ризики, пов'язані з даним видом лікування, необхідність раннього розпізнавання симптомів інфекційних ускладнень. При появі відповідних ознак (озноб, лихоманка, симптоми інфекції сечостатевої шляхів, верхніх дихальних шляхів, гепатиту, герпесу, неврологічні порушення) їм необхідно негайно звертатися до лікаря.

З моменту появи біологічної терапії аутоімунних захворювань пройшли вже десятиліття. У зв'язку з кращим розумінням механізмів імунної регуляції при різних хворобах розширюється використання біологічних препаратів при лікуванні ревматичних захворювань. На жаль, жоден з протиревматичних препаратів біологічної дії не зареєстрований в Україні з такими показаннями для дітей, і існуючі спроби їх використання є призначенням off label за життєвими показаннями, що часто вже є запізно. Безумовно, доцільним є обговорення шляхів впровадження біологічних препаратів у реальну вітчизняну клінічну практику Асоціацією дитячих ревматологів України.

Список літератури

1. Асеева Е.А. и др. Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки. ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. акад. В.А. Насоновой» РАМН, Москва. Научная библиотека КиберЛенинка: <http://cyberleninka.ru/article/n/genno-inzhenernye-biologicheskie-preparaty-v-terapii-sistemnoy-krasnoy-volchanki#ixzz30vAVGbnP>
2. Насонов Е.Л. Беллимуаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. / Е.Л.Насонов, Т.М. Решетняк, Л.Н. Денисов, М.Л. Станислав, С.К. Соловьев. Науч.-практ. ревматол 2012. № 54 (5). С. 13–19.
3. Бекетова Т.В. Перспективы применения Ритуксимаба при васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Научно-практическая ревматология. 2010; 4 (приложение 1): 80–90. <http://mirvracha.ru>
4. Баранов А.А. Рекомендации по ведению больных васкулитами (по материалам Рекомендаций Европейской антиревматической лиги). Современная ревматология. № 2. 09. Современные рекомендации: диагностика, лечение. 5. С. 5–9.

5. Беляева И.Б., Чуудинов А.Л., Мазуров В.И., Шемеровская Т.Г. Современный взгляд на проблему фармакотерапии АНЦА-ассоциированных системных васкулитов.
6. Журавлева Л.В., Федоров В.А., Александрова Н.К., Олейник М.А., Еракторина Н.В. Биологическая терапия в ревматологии – преимущества и недостатки.
7. Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:740–9. doi:10.1002/art.38270
8. Bader-Meunier B, Decaluwe H, Barnerias C, et al. Safety and efficacy of rituximab in severe juvenile dermatomyositis: results from 9 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *J Rheumatol* 2011;38:1436–40.
9. Chiu Y.E., Co D.O. Juvenile Dermatomyositis: Immunopathogenesis, Role of Myositis-Specific Autoantibodies, and Review of Rituximab Use. *Pediatric Dermatology*. 2011;28(4):357–367.
10. Enders F.B., Bader-Meunier B., Baildam E., et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2016;0:1–12. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209247 Downloaded from <http://ard.bmj.com/> on December 23, 2016 – Published by group.bmj.com <http://group.bmj.com/>
11. Cooper M.A., Willingham D.L., Brown D.E., et al. Rituximab for the Treatment of Juvenile Dermatomyositis A Report of Four Pediatric Patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(9):3107–3111.
12. Dasa O, Ruzieh M. Oraibi OSO Successful Treatment of Life-Threatening Interstitial Lung Disease Secondary to Antisynthetase Syndrome Using Rituximab: A Case Report and Review of the Literature. *AJ Am J Ther*. 2016;23(2):e639.
13. Haroon M., Devlin J. Rituximab as a first-line agent for the treatment of dermatomyositis. *Rheumatol Int*. 2012;32:1783–1784. DOI 10.1007/s00296-010-1458-6.
14. Lambotte O, Kotb R, Maigne G, Blanc FX, Goujard C, Delfraissy JFSO Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. *AJ J Rheumatol*. 2005;32(7):1369.
15. Andersson H, Sem M, Lund MB, Aal kken TM, Günther A, Walle-Hansen R, Garen T, Molberg SO. AU Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(8):1420–8. Epub 2015 Mar 3.
16. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:314–24.
17. Riley P, McCann LJ, Maillard SM, et al. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:877–80.
18. Zou J, Li T, Huang X, Chen S, Guo Q, Bao C SO Basiliximab may improve the survival rate of rapidly progressive interstitial pneumonia in patients with clinically amyopathic dermatomyositis with anti-MDA5 antibody. *AJ Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1591–3. Epub 2014 Apr 16.
19. An openlabel pilot study of infliximab therapy in diff use cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1433–9.
20. Denton CP, Engelhart M, Tvede N, et al. Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab.
21. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1217–1220.
22. Khanna D, Denton CP, van Laar JM, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis: week 24 data from a Phase 2/3 trial. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(suppl):S386.
23. Khanna D, Denton CP, van Laar JM, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab (TCZ) in adults with systemic sclerosis (SSc): week 24 data from a hase 2/3 trial. Presented at the American College of Rheumatology in Boston, Massachusetts; November 14–19, 2014. ACR Oral presentation.
24. Kondo M, Murakawa Y, Matsumura T, et al. A case of overlap syndrome successfully treated with tocilizumab: a hopeful treatment strategy for refractory dermatomyositis? *Rheumatology*. 2014;53:1907–1908.
25. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study on behalf of EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research group) ISSN: 1439–7595 (Print) 1439–7609 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ijmor20>
26. McGonagle D, Tan AL, Madden J, Rawstron AC, Rehman A, Emery P, Thomas S. Successful treatment of resistant scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:552–3.
27. Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2408–2412.
28. Yoshihito Shima, Yusuke Kuwahara, Hiroyuki Murota, et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology*. 2015;54:371–372. doi: 10.1093/rheumatology/keu435
29. Yoshihito Shima, Naoki Hosen, Toru Hirano, et al. Expansion of range of joint motion following treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology*. 2014;53:1907–1908. doi: 10.1093/rheumatology/keu234 Advance Access publication 23 May 2014
30. Bertias G., Ioannidis J.P.A., Boletis J., et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67:195–205.
31. Edwards CJ, Lian TY, Badsha H, Teh CL, Arden N, Chng HH. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. *Lupus*. 2003;12:672.
32. Andrea Doria et al. Optimizing outcome in SLE: treating-to-target and definition of treatment goals. Division of Rheumatology, University of Padova, Padua, Italy. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13:770–777.
33. Wen Xiong, Robert G. Lahita. Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus. *Nature reviews Rheumatology*. 2014;10:97–107.
34. Jaime Calvo et al. SER Consensus Statement on the Use of Biologic Therapy for Systemic Lupus Erythematosus. *Reumatol Clin*. 2013;9(5):281–296.
35. Belimumab for Systemic Lupus Erythematosus. American College of Rheumatology. Hotline March 15, 2011. https://www.rheumatology.org/publications/hotline/2011_03_15_belimumab.asp
36. Sandra V Navarra et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. www.thelancet.com Vol 377 February 26, 2011.
37. Pons-Estel G.J., Alarcon G.S., Scofield L., et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthr Rheum*. 2010;39(257):68.
38. Giraldo W.A.S., Villanueva, Boteanu M.J.G., et al. New Therapeutic Targets in Systemic Lupus. *Reumatol. Clin*. 2012;8(4):201–207.
39. Furie R, Petri M, Zamani E, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3918–3930.
40. Wallace D., Stohl W., Furie R.A., et al. A phase II randomized, double blinded, placebo controlled, dose-ranging study of belimumab, in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1168–1178.
41. Navarra S.V., Guzman R.M., Gallacher A.E., et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721–731.
42. Booth A., Harper L., Hammad T., et al. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:717–721.
43. Cartin- Ceba R., Keogh K., Specks U., Sethi S., Fervenza F. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2865–2871.
44. Dørvik K., Ømdal R. Churg-Strauss syndrome successfully treated with rituximab. *Rheum Int*. 2009;31:89–91.
45. Guerry M.-J., Brogan P., Bruce I., D’Cruz D., Harper L., Luqmani R., Pusey C., et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2012;51:634–643.
46. Hoffman G., Merkel P., Brasington R., et al. Antitumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2296–2304.
47. Jones R., Cohen Tervaert J., Hauser T., Luqmani R., et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:211–220.
48. Molloy E., Langford C., Clark T., et al. Antitumor necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1567–1569.
49. Moosig F., Gross W., Herrman K., et al. Targeting IL-5 in refractory/relapsing Churg-rauss syndrome. *Ann Intern Med*.
50. Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M.C., et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;3:310–7.
51. Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M.C., et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;3:318–23.
52. Shelhamer J., Volkman D., Parrillo J., Lawley T., Johnston M., Fauci A. Takayasu’s arteritis and its therapy. *Ann Intern Med*. 1985;103:121–126.
53. Stone J., Merkel P., Spiera R., et al. RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:221–232.

К ВОПРОСУ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

Е.А. Ошлянская

Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Резюме

В статье приведен краткий обзор существующего в мире применения средств генно-инженерной биологической терапии при ревматических болезнях (системная красная волчанка, системная склеродермия, ювенильный дерматомиозит и системные васкулиты) и отражены попытки их использования у детей. Подчеркнута их таргетная направленность и ведущие патогенетические принципы выбора препаратов. Описаны основные нежелательные явления и принципы мониторинга, предложенные в предварительных исследованиях.

Ключевые слова: дети, ревматические болезни, биологическая терапия.

MAIN QUESTIONS ABOUT BIOLOGICS IN SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES IN CHILDREN (REVIEW)

O.A. Oshlianska

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine

Abstract

The article gives a brief overview of the world-wide application of the means of genetic engineering biological therapy in rheumatic diseases (systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, juvenile dermatomyositis and systemic vasculitis) and reflects attempts to use them in children. Their targeted orientation is underlined and the main pathogenetic principles of the choice of drugs are emphasized. The main undesirable phenomena and monitoring principles described in previous studies are described.

Key words: children, rheumatic diseases, biological therapy.