

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

И.Д.Чижевская, Л.М.Беляева, Е.К.Хрусталева

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
ул. П.Бровки, 3 корп.3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь

В статье представлены результаты исследований эффективности и безопасности основных генно-инженерных биотехнологических лекарственных средств, используемых для лечения ювенильного идиопатического артрита у детей. Дана обзорная характеристика генно-инженерных биологических лекарственных средств, используемых в детской ревматологии. Описаны основные нежелательные явления при применении биологической терапии.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит; биологическая терапия; дети.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является наиболее частым ревматическим заболеванием в детском возрасте и характеризуется преимущественным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности [1]. Высокая распространенность и тяжелое течение заболевания, тенденция к ранней инвалидизации, вовлечение в патологический процесс внутренних органов делают ЮИА актуальной медико-социальной проблемой. Достижение контроля над заболеванием возможно благодаря патогенетическому лечению, направленному на различные механизмы его развития. До недавнего времени современная терапия ЮИА основывалась на применении трех групп лекарственных средств – нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВЛС), глюкокортикоидов (ГК) и цитостатических иммунодепрессантов (в частности, метотрексата). Однако, у ряда пациентов достижение стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов не представляется возможным, что побуждает врачей к поиску новых возможностей лечения ЮИА [1].

Научные достижения последних лет в вопросах клинической ревматологии и иммунологии привели к разработке и внедрению новых методов диагностики и лечения ревматических заболеваний как у взрослых, так и у детей. Были разработаны принципиально новые противовоспалительные лекарственные средства, которые относятся к классу фармакологических агентов, созданных с помощью современных биотехнологий и реализующих свой терапевтический потенциал

путем точной адресной модуляции иммунного ответа. По химической природе они являются белками или другими макромолекулами, специфически воздействующими на определенные этапы развития воспалительного процесса. Данный механизм действия включает блокирование цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкины (ИЛ) 1, 6, подавление Т-клеточной активации и деплеции В-клеток [2]. Эти лекарственные средства объединены общим термином «генно-инженерные биотехнологические лекарственные средства» (ГИБЛС).

ГИБЛС обладают чертами, характерными для базисных противовоспалительных лекарственных средств (подавление воспалительной активности, торможение деструкции суставов, возможное индуцирование ремиссии), но их эффект, как правило, развивается значительно быстрее и значительно более выражен, в том числе, в отношении торможения деструкции суставов, чем при использовании «стандартных» противоревматических лекарственных средств [2].

После того, как была продемонстрирована высокая эффективность ГИБЛС в лечении ревматоидного артрита (РА) у взрослых в ходе крупных клинических испытаний, фармацевтические компании начали изучать их действие при артрите у детей. FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств, США), принимая решение по поводу этих лекарств, взвешивало возможные риски и ту огромную пользу, которую они могут принести детям с ЮИА [2].

Одной из наиболее значимых для патогенеза ЮИА мишеней является ФНО- α – цитокин, вы-

полняющий очень важные функции в формировании системного воспалительного процесса [3]. Биологические функции ФНО- α включают индукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 и ИЛ-6, увеличение подвижности лейкоцитов и их миграции из кровеносного русла в ткани путем повышения проницаемости эндотелиального слоя кровеносных сосудов микроциркуляторного русла и усиления экспрессии молекул клеточной адгезии [3]. ФНО- α играет очень важную роль в генезе деструктивных процессов при ревматических заболеваниях, в которые вовлечены остеокласты, синовиальные фибробласты и хондроциты, и с его гиперпродукцией связаны такие клинические проявления, как боль, отек, формирование костных эрозий и сужение суставной щели. Ингибирование действия ФНО- α позволяет рассчитывать на устранение указанных патологических процессов и обеспечить предупреждение необратимых структурных изменений суставов. Поэтому среди широкого спектра ГИБЛС ингибиторы ФНО- α занимают особое место.

Первым препаратом этой группы стал инфликсимаб, представляющий собой химерные IgG1 моноклональные антитела к ФНО- α , состоящие на 75% из человеческого белка и на 25% – из мышинового [2]. В мае 1999 г. в США, затем в феврале 2000 г. в Европейском Союзе первым из ГИБЛС для лечения ЮИА был зарегистрирован этанерцепт – растворимые рецепторы к ФНО- α . Позднее, прогресс генной инженерии позволил синтезировать полностью человеческие моноклональные антитела к ФНО- α – адалимумаб, который селективно связывается с ФНО- α и нейтрализует его биологические функции, блокирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО- α . В результате происходит лизис клеток, содержащих ФНО- α на своей мембране. Этанерцепт и адалимумаб были одобрены FDA и EMA (European Medicines Agency – Европейское агентство по лекарственным средствам) для применения при ЮРА с полиартикулярным течением в возрасте старше 2 лет [2].

Однако, согласно данным международных клинических исследований, применение ингибиторов ФНО- α в терапии детей с системной формой ЮИА далеко не всегда позволяет достичь желаемого результата. Это связано, прежде всего, с разными патогенетическими механизмами развития системной и суставной форм ЮИА. Известно, что развитие системных проявлений, в основном, обусловлено гиперпродукцией ИЛ-6, а также ИЛ-1 [2].

Прорывом в терапии ревматоидного артрита стал синтез антител к рецептору интерлейкина-6. Лекарственным средством, блокирующим ИЛ-6, является тоцилизумаб, который селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6. На сегодняшний день опубликовано большое число исследований, подтверждающих эффективность и безопасность лечения тоцилизумабом детей с полиартикулярным и системным вариантами ювенильного артрита [2].

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность применения биотехнологических лекарственных средств (адалимумаб и тоцилизумаб) у детей с ювенильным идиопатическим артритом.

Материалы и методы. Обследование пациентов проводилось в Республиканском детском кардиоревматологическом центре на базе учреждения здравоохранения «4-я городская детская клиническая больница» г. Минска (далее – УЗ «4 ГДКБ») и научно-исследовательской лаборатории (далее – НИЛ) учреждения образования «Белорусская медицинская академия последиplomного образования» (далее – БелМАПО). Исследование было одобрено локальными этическими комитетами (ЛЭК) БелМАПО и УЗ «4 ГДКБ».

Диагностика ЮИА проводилась в соответствии с классификационными критериями Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, далее – ILAR) (Durban, 1997; Эдмонтон, 2001) [4].

До начала терапии ГИБЛС всем пациентам проводилось стандартное комплексное клинколабораторное обследование, принятое в детской ревматологии. Дополнительно проводили рентгенологическое обследование легких, туберкулодиагностику и осуществляли консультацию фтизиатра для исключения туберкулеза. Критерием для назначения терапии ГИБЛС явилась стойкая высокая активность заболевания, сохраняющаяся несмотря на адекватное применение базисных противовоспалительных лекарственных средств, быстрое прогрессирование суставного синдрома с нарастанием функциональной недостаточности суставов, активные системные проявления заболевания. Обязательным условием для включения в исследование были нормальные показатели биохимического анализа крови, такие как мочевины и креатинин, билирубин, АЛТ и АСТ. Любые активные или часто рецидивирующие инфекции, серьезные сопутствующие заболевания, которые могли повлиять на участие в исследовании, а так-

же противопоказания, указанные в инструкции по применению лекарственного средства, явились критериями исключения из исследования. Перед началом терапии ГИБЛС для каждого пациента было получено информированное согласие от родителей на проведение биологической терапии, текст которого, а также протокол исследования были одобрены ЛЭК БелМАПО и УЗ «4 ГДКБ». Продолжительность исследования составила 2 года. Средняя длительность наблюдения – 48 (24; 96) недель. Безопасность оценивалась путем регулярного контроля (каждые 2 недели) гематологических и биохимических показателей крови, общего анализа мочи, уровня общих иммуноглобулинов А, М, G, а также учета нежелательных явлений. Активность ЮИА определялась с помощью интегрального индекса JADAS71 [4]. Функционирование пациента в повседневной жизни определялось количественно с использованием педиатрической версии опросника качества жизни SНАQ [4]. Оценка эффективности терапии проводилась по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACRpedi) [4].

Контрольное обследование с определением параметров активности болезни и функционального статуса проводилось до назначения терапии ГИБЛС, через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после начала терапии, далее 1 раз в 6 месяцев. Основным критерием эффективности лечения по критериям ACRpedi считали достижение как минимум 50%-ного улучшения по сравнению с исходными значениями не менее 3 из 6 показателей при возможном наличии ухудшения на 30% не более чем одного из 6 показателей ACRpedi. Критерием ремиссии являлись отсутствие суставов с признаками активного воспаления, отсутствие лихорадки, нормальные показатели СОЭ и сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ), отсутствие активности болезни по общей оценке врача. Клиническая ремиссия устанавливалась в случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 последовательных месяцев.

Статистическую обработку данных, полученных в результате исследований, проводили традиционными методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы Statsoft Statistica 8.0 (Serial Number: STA862D175437Q), пакета прикладной программы «Microsoft Excel Office 2010» (лицензия №101 МН 1854232X100054).

Результаты и обсуждение. В соответствии с установленными критериями для проведения терапии ГИБЛС были отобраны 45 детей с высокой активностью ЮИА. Адалimumаб был препаратом

выбора для 18 детей в возрасте от 4 до 16 лет с полиартикулярным вариантом ЮИА (13 девочек и 5 мальчиков), которые составили 1-ю основную группу. Лекарственное средство назначали в соответствии с зарегистрированной инструкцией по применению: детям с массой тела 30 кг и более по 40 мг подкожно 1 раз в 2 недели, детям с массой тела менее 30 кг в дозе 24 мг/м² поверхности тела подкожно 1 раз в 2 недели. При этом все пациенты продолжали получать метотрексат в дозе от 10 до 15 мг/м² поверхности тела.

В группу сравнения были включены 18 детей с полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита, получавших монотерапию метотрексатом в дозе от 10 до 15 мг/м² в неделю. Обе сравниваемые группы были сопоставимы по полу, возрасту и по основным изучаемым параметрам. До начала терапии адалimumабом у пациентов основной группы и группы сравнения отмечались высокие лабораторные показатели активности заболевания (СРБ, СОЭ), плохое самочувствие, активный суставной синдром, функциональная недостаточность разной степени выраженности и высокая активность болезни по мнению пациентов или их родителей.

Средняя продолжительность заболевания на момент включения в исследование составила 22 месяца. Большинство детей заболели в раннем возрасте (от 1 года до 5 лет) – 11 (61,1%) человек, в возрасте от 6 до 10 лет заболевание началось у 5 (27,8%) детей, дебют заболевания в возрасте 11 лет и старше отмечен у 2 (11,1%) детей.

Активность заболевания по оценке врача у пациентов обеих групп соответствовала средней и высокой степени и достоверно не отличалась. Выраженная функциональная недостаточность по данным опросника SНАQ (индекс >1,6) отмечена у 5 (27,8%) детей основной группы и у 4 (22,2%) детей группы сравнения, умеренная функциональная недостаточность (индекс SНАQ 0,64–1,6) – у 10 (55,6%) детей основной группы и у 11 (61,1%) детей группы сравнения.

До начала терапии адалimumабом все дети с ЮИА получали базисную противовоспалительную терапию: НПВЛС – 100% детей обеих групп, преднизолон назначался в дозе от 0,5 до 1 мг/кг массы тела в сутки в связи с высокой активностью и тяжелым течением заболевания 8 (44,4%) детям основной группы и 7 (38,8%) детям группы сравнения, внутрисуставные инъекции ГК проводили 10 (55,6%) детям основной группы и 11 (61,2%) детям группы сравнения в среднем от 3 до 6 раз в год, из группы иммунодепрессантов метотрексат получали все пациенты обеих групп.

Развитие клинического эффекта на фоне терапии адалимумабом отмечалось у большинства пациентов с ЮИА в течение первых 12 недель (как правило, 4–8 недель) от начала терапии, при этом адалимумаб обеспечивал стойкое снижение индивидуальных и интегральных показателей активности ЮИА.

Активность ЮИА, измерявшаяся с помощью индекса JADAS71, быстро снижалась у большинства пациентов, получавших комбинированную терапию (адалимумаб и метотрексат). Через 1 месяц после первой инъекции адалимумаба индекс JADAS71 снизился от 14,7 [7,9; 23,9] баллов до 8,6 [4,1; 11,6] баллов. К 3 месяцам наблюдалось полное развитие противовоспалительного эффекта, когда среднее значение индекса JADAS71 составило 4,2 [2,1; 7,7] балла, к 6 месяцам оно еще снизилось – до 2,3 [1,5; 3,2] баллов (динамика на всех указанных этапах статистически достоверна ($p < 0,01$)). Через 1 год наблюдения установлена неактивная стадия заболевания, индекс активности болезни JADAS71 был 1 [0,8; 1,2] балл. У детей, получавших монотерапию метотрексатом (группа сравнения), индекс активности болезни JADAS71 в динамике был достоверно выше, чем у детей, получавших комбинированную терапию ($p < 0,01$).

Уровень СРБ, который до начала терапии адалимумабом был высоким (37,7 [29,9; 72] мг/л), значительно снизился после первых инъекций лекарственного средства и составил к концу первого месяца лечения 23,3 [11,4; 36,8] мг/л ($p < 0,001$). К 3-м месяцам наблюдалось дальнейшее снижение СРБ до 11,8 [6,8; 21,3] мг/л, а к 6 месяцам он снизился до 6 [4,5; 9,1] мг/л, динамика по сравнению с начальным уровнем статистически достоверна ($p < 0,001$). К концу первого года лечения сывороточная концентрация СРБ была в пределах нормы у всех пациентов основной группы – 2,9 [2,4; 5,1] мг/л. У детей, получавших монотерапию метотрексатом, сывороточная концентрация СРБ на протяжении всего периода наблюдения была достоверно выше по сравнению с детьми, получавшими комбинированную терапию адалимумабом и метотрексатом.

При сравнении с детьми, получавшими монотерапию метотрексатом, у детей, получавших адалимумаб и метотрексат, установлено достоверное ($p < 0,001–0,05$) снижение числа активных, болезненных, отежных суставов, числа суставов с нарушением функции, уменьшение утренней скованности. Достоверное снижение отмечено также при сравнении этих показателей с исходными значениями ($p < 0,001$). Наблюдалось также улучшение

функциональной способности пациентов, измерявшееся с помощью индекса СНАQ. Индекс СНАQ понизился с базового уровня 1,6 (1,2–2,8) балла до 1,2 (1,0–1,9) балла ($p < 0,01$) к 4-й неделе лечения и в дальнейшем прогрессивно снижался: к 12-й неделе до 1,06 (0,9–1,3) балла, к 24-й неделе до 0,75 (0,5–1,0) балла и к 48-й неделе до 0 баллов (динамика на всех указанных этапах статистически достоверна).

Оценка эффективности лечения адалимумабом по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACRpedi) показала, что через 6 месяцев терапии 30%-ное улучшение зарегистрировано у 88,8% пациентов, через 1 год терапии – у 100% пациентов, 50%-ное улучшение было отмечено через 6 месяцев терапии у 83,3% пациентов, через 1 год – у 94,4% пациентов, 70%-ное улучшение через 6 месяцев терапии было зафиксировано у 66,7% детей с ЮРА, через 1 год – у 88,9% детей, 90%-ное улучшение через 6 месяцев отмечено у 38,9% пациентов, через 1 год – у 44,4% пациентов.

Использование терапии адалимумабом позволило отменить всем детям глюкокортикоиды, после чего уменьшились проявления гиперкортицизма, возобновился рост. В целом, исследование показало, что адалимумаб быстро и эффективно снижал воспалительную активность ЮИА, повышал функциональную активность пациентов, кроме того, лекарственное средство обладает хорошей переносимостью. При проведении исследования имело место 3 случая временной отмены терапии из-за инфекций (бронхиты, пневмонии).

Тоцилизумаб был назначен 27 детям в возрасте от 4 до 17 лет (17 девочек и 10 мальчиков) с высокой активностью ЮИА, которые составили 2-ю основную группу. У 18 детей (средний возраст $13,2 \pm 4,7$ лет) диагностирован полиартикулярный ЮИА, у 9 детей – системный ЮИА (средний возраст $12,3 \pm 3,8$ лет). На момент включения в исследование все дети получали метотрексат в средней дозе $14,9 \text{ мг/м}^2$ поверхности тела 1 раз в неделю, ГК локально и/или системно, эпизодически НПВЛС. Назначение лекарственного средства тоцилизумаб осуществлялось в соответствии с зарегистрированными показаниями: детям с массой тела 30 кг и более из расчета 8 мг/кг на одну инфузию, детям с массой тела менее 30 кг из расчета 12 мг/кг на одну инфузию. Кратность введения составляла для детей с полиартикулярным вариантом ЮИА 1 раз в 4 недели, детям с системным вариантом ЮИА – 1 раз в 2 недели.

В качестве группы сравнения обследовано 26 детей с разными формами ЮИА (системный ЮИА

– 8 человек, полиартикулярный ЮИА – 18 человек), которые получали стандартную противоревматическую терапию.

Общеклиническое улучшение в виде купирования лихорадки, уменьшения количества системных проявлений отмечалось после первой инфузии у 6 (66,7%) детей с системным вариантом ЮИА основной группы исследования и у 3 (37,5%) детей с системным ЮИА группы сравнения. Через 1 месяц от начала терапии тоцилизумабом число пациентов без активного артрита составило в основной группе 22,2% детей с системным ЮИА и 38,8% детей с полиартикулярным ЮИА, в группе сравнения – 12,5 и 16,7% соответственно. Через 6 месяцев терапии без активного артрита в основной группе было 44,4% детей с системным ЮИА и 61,1% детей с полиартикулярным ЮИА, в группе сравнения – 25% и 38,8% соответственно. Через 12 месяцев терапии число пациентов без активного артрита составляло в основной группе 66,7% детей с системным ЮИА и 72,2% детей с полиартикулярным ЮИА, в группе сравнения – 37,5 и 55,6% соответственно. Через 24 месяца терапии в основной группе у 77,7% детей с системным ЮИА и у 83,3% детей с полиартикулярным ЮИА отмечена клиническая ремиссия, в группе сравнения – у 62,5 и 72,2% соответственно.

При длительном наблюдении отмечена положительная динамика функционального статуса: до начала терапии у 3 (16,7%) детей с полиартикулярным ЮИА отмечен I функциональный класс, у 14 (77,7%) – II функциональный класс и у 1 (5,6%) – III функциональный класс; в группе детей с системным ЮИА II функциональный класс имели 3 (33,3%) ребенка, III функциональный класс – 5 (55,6%) детей и IV функциональный класс – 1 (11,1%). Через 12 месяцев после начала терапии тоцилизумабом I функциональный класс имели 8 (44,4%) детей с полиартикулярным ЮИА и 4 (44,4%) пациента с системным ЮИА, II функциональный класс имели 9 (50%) детей с полиартикулярным ЮИА и 4 (44,4%) пациента с системным ЮИА, III функциональный класс – 1 (5,6%) ребенок с полиартикулярным ЮИА и 1 (11,1%) ребенок с системным ЮИА, через 24 месяца I функциональный класс имели 10 (55,6%) детей с полиартикулярным ЮИА и 6 (66,7%) пациентов с системным ЮИА, II функциональный класс – 8 (44,4%) детей с полиартикулярным ЮИА и 3 (33,3%) пациента с системным ЮИА.

На фоне терапии тоцилизумабом отмечалась значительная положительная динамика таких лабораторных показателей, как СОЭ, уровень ге-

моглобина, лейкоцитов и тромбоцитов. Уровень СРБ, который до начала терапии тоцилизумабом был высоким ($58,7 \pm 12,3$ мг/л), значительно снизился после первых инфузий и составил к 1 месяцу лечения $21,4 \pm 6,2$ мг/л, при этом, несмотря на большой разброс показателей, снижение было достоверным ($p < 0,05$). К 3-му месяцу лечения практически у всех пациентов уровень СРБ нормализовался.

Оценка эффективности лечения тоцилизумабом по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACRPedi) показала, что у всех пациентов, которым была инициирована биологическая терапия тоцилизумабом, было получено улучшение уже после первой инфузии лекарственного средства. Через 1 месяц после начала терапии 30%-ное улучшение по критериям ACRpedi отмечено у 88,9% пациентов. Через 12 месяцев терапии 30%-ное, 50%-ное, 70%-ное и 90%-ное улучшение по критериям ACRpedi зафиксировано у 92,6%, 85,1%, 70,3% и 37,1% пациентов соответственно. Стадия неактивной болезни зафиксирована к 12 месяцам у 7 (25,9%) пациентов. Через 24 месяца терапии 30%-ное, 50%-ное, 70%-ное и 90%-ное улучшение по критериям ACRpedi зафиксировано у 100%, 92,6%, 88,9% и 48,2% пациентов соответственно.

Следует отметить, что использование терапии тоцилизумабом позволило отменить ГК у большинства детей (23 пациента, 85,2%), после чего возобновился их рост. В целом, исследование показало, что тоцилизумаб быстро и эффективно снизил воспалительную активность ЮИА, повысил функциональную активность пациентов, обладает хорошей переносимостью.

При проведении оценки безопасности лечения тоцилизумабом инфузионных реакций не было отмечено ни в одном случае. Отклонения лабораторных показателей были зарегистрированы у 10 детей (37,1%). Чаще всего отмечалась нейтропения, причем все эпизоды нейтропении разрешились самостоятельно (без применения колоние-стимулирующего фактора). В единичных случаях отмечались незначительная гипербилирубинемия и повышение уровней трансаминаз. При длительном лечении у 8 (29,6%) пациентов отмечалось снижение уровня общего IgG. Метаболические нарушения в виде дислипидемии и гипертриглицеридемии отмечены у 3 детей (11,1%). Случай отмены терапии из-за аллергической реакции в виде крапивницы отмечен у 1 ребенка. В течение всего периода наблюдения отмечались острые респираторные инфекции у 14 (51,8%) пациентов. Частота этих инфекций носила сезонный харак-

тер и не превышала среднестатистическую. Случаев туберкулеза у пациентов выявлено не было.

Заключение и выводы. Результаты исследования показали, что ГИБЛС позволили достичь снижения активности заболевания у большинства детей с ЮИА, что проявилось в быстрой и выраженной положительной динамике показателей, отражающих активность воспалительного процесса.

Эффективность адалимумаба и тоцилизумаба была связана с длительностью их применения, поскольку с увеличением длительности лечения увеличивалось количество пациентов с хорошим ответом на терапию.

Быстрое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, восстановление функциональной способности суставов у большинства пациентов свидетельствуют о целесообразности назначения данных лекарственных средств детям на ранних стадиях ЮИА в случае неэффективности или непереносимости базисных противоревматических лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детская кардиология и ревматология: Практическое руководство / под общ. ред. Л.М.Беляевой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 584 с.
2. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. акад. РАМН Е.Л.Насонова. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. – 552 с.: ил.
3. *Beutler, B.A.* The role of tumor necrosis factor in health and disease / B.A.Beutler // *J Rheumatol.* – 1999. – 26 (Suppl.) 57. – P.16–21.
4. *Беляева, Л.М.* Болезни суставов у детей: учеб.-метод. пособие / Л.М.Беляева, И.Д.Чижевская. – Минск: БелМАПО, 2015. – 84 с.
5. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features / T.Beukelman [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2011. – 63. – P.465–482.
6. *Klein, A.* Treatment strategies for juvenile idiopathic arthritis / A.Klein, G.Hornef // *Expert Opin Pharmacother.* – 2009. – 10 (18). – P.3049–3060.

EXPERIENCE WITH BIOTECH DRUGS IN PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

I.D.Chizhevskaya, L.M.Beliaeva, E.K.Khrustaleva

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 3, building 3, P.Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus

The article presents the results of studies on the effectiveness and safety of the major biologic disease-modifying antirheumatic drugs used for the treatment of juvenile idiopathic arthritis in children. Characterization of biologic disease-modifying antirheumatic drugs used in pediatric rheumatology are given. The basic adverse events in the application of biological therapy are described.

Keywords: juvenile rheumatoid arthritis; biological therapy; children.

Сведения об авторах:

Чижевская Ирина Дмитриевна, канд. мед. наук, доцент; ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», зав. кафедрой педиатрии; главный внештатный детский кардиоревматолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь; тел.: (+37517) 3411722.

Беляева Людмила Михайловна, д-р мед. наук, профессор; ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», профессор кафедры педиатрии.

Хрусталева Елена Константиновна, канд. мед. наук, доцент; ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доцент кафедры педиатрии; главный внештатный детский кардиоревматолог Комитета по здравоохранению Минского горисполкома.