

Національний університет
охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика,
Київ

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТИЧНІ ХВОРОБИ ДІТЕЙ

Ключові слова: діти,
ревматичні хвороби, ведення,
військовий стан.

Стаття присвячена обговоренню рекомендацій міжнародних наукових спільнот 2019–2021 рр. з менеджменту та лікування ревматичних захворювань у дітей в світлі можливостей їх виконання в умовах воєнного стану в Україні.

Протягом останнього десятиліття в Україні активно впроваджуються сучасні досягнення медичної науки, в тому числі з лікування та моніторингу ревматичних захворювань у дітей, неухильно продовжується робота з надання нашим пацієнтам медичної допомоги згідно з міжнародними стандартами найкращої медичної практики, адаптація різноманітних настанов та імплементація їх у галузеві вітчизняні стандарти. У цьому напрямку дитяча ревматологія України досягла певних успіхів. Проте 24 лютого 2022 р. наша країна прокинулася в умовах нової страшної реальності. Внаслідок особливостей масивного неконтрольованого пересування населення суттєво порушилася система спостереження дітей із хронічною соматичною патологією, в тому числі з ревматичними захворюваннями, які зазвичай потребують особливо ретельного моніторингу.

В умовах воєнного стану з'явилися нові проблеми їх лікування, серед яких як медичні (зумовлені недостатністю лікарського контролю та відсутністю ліків, що відмічається переважно в південних та східних регіонах України), так і соціальні (недостатність ресурсів батьків для забезпечення фізіологічних потреб дітей, віддаленість від медичної допомоги, концентрація медикаментозних засобів державної закупівлі та гуманітарної допомоги в західних регіонах країни, висока вартість лікування, адже виникла негайна потреба в його придбанні за власний рахунок тощо).

Зазначене призвело до необхідності видозміни роботи з батьками пацієнтів з ревматичною патологією дитячого віку та її спрямування за трьома основними напрямками: опублікування рекомендацій батькам щодо перших дій відносно спостереження та лікування у воєнний час; інформування їх про реально працюючі місця надання медичної допомоги та її обсяги з оприлюдненням контактів практикуючих лікарів та даних про наявність високовартісних ліків у медичних закладах системи охорони здоров'я різних регіонів; інтенсифікація інтерактивних комунікацій з пацієнтами та проведення онлайн-консультування із застосуванням різних ресурсів (телеграм, вайбер, скайп, зум, листування тощо).

Під час виконання цих задач фахівці Асоціації дитячих ревматологів України стикнулися з низкою

проблем. Однією з них була недостатня інформованість батьків та дітей про їх захворювання. У випадках втрати медичної документації, особливо якщо лікуючий лікар також опинився в умовах неможливості доступу до бази даних пацієнтів, батьки дітей із ревматичними захворюваннями не завжди могли озвучити повний діагноз дитини та отримувати дитиною лікування. Тому першим завданням лікарів було сповістити пацієнтів через соціальні мережі та пацієнтські громадські організації про необхідність збереження медичної документації, доцільність її постійного знаходження разом з дитиною. Крім того, ми вважали важливим рекомендувати батькам розповісти дітям про їх діагноз та лікування. Особливою проблемою в перші тижні війни стала необхідність мати запас ліків на руках та забезпечення їх знаходження безпосередньо разом з дитиною. В якості першої інформаційної платформи застосовані сторінка Асоціації дитячих ревматологів України у соціальній мережі Фейсбук (www.facebook.com/childrheumatologyukraine/) та сайт Української асоціації педіатричних спеціальностей (uaps.org.ua/).

У міру упорядкування державою переміщення населення до західних регіонів значна частина пацієнтів (близько третини консультованих протягом місяця) опинилися за межами України. Для них була запропонована інформація щодо місцезнаходження спеціалізованих медичних центрів в інших країнах Європи та проводилися термінові скорочені переклади основної інформації з медичної документації.

Більша частина пацієнтів — дітей із ревматичними захворюваннями сконцентрувалися в західних регіонах країни. Згідно з наказом МОЗ України від 03.03.2022 р. № 404 «Про забезпечення пацієнтів лікарськими засобами у стаціонарних закладах охорони здоров'я» [1] медичним закладам рекомендовано сформувати запаси лікарських засобів для організації амбулаторного лікування пацієнтів, які виписані зі стаціонару; забезпечити безоплатно видачу лікарських засобів пацієнтам, які виписані з відповідного закладу охорони здоров'я та потребують продовження лікування в амбулаторних умовах, тому в закладах охорони здоров'я всіх регіонів України проводилося лікування пацієнтів ревматичного профілю незалежно від місця їх ре-

естрації та попереднього лікування, про що інформація збиралася, оновлювалася та надавалася пацієнтам. Проте частина хворих дітей залишилися в місцях їх мешкання, відрізані від можливості трансферу та надання високоспеціалізованої медичної допомоги. У першу чергу це стало проблемою для хворих на ювенільний ідіопатичний артрит та інші захворювання, які отримували високоартісні лікарські засоби для лікування згідно з галузевими стандартами за національною бюджетною програмою КПКВК 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» за напрямом «Закупівля лікарських засобів, імунологічних препаратів (вакцин), медичних виробів, інших товарів і послуг» [2] та регіональними програмами їх закупівель. Спроби надання пацієнтам адресної гуманітарної допомоги частіше залишалися невдалими внаслідок неможливості передання ліків на баланс медичного закладу за місцем мешкання (згідно з наказом МОЗ від 12.03.2022 р. № 474 [3]), тому що деякі медичні заклади були фактично знищені, не було змоги забезпечити транспортування, були відсутні на робочому місці відповідальні особи або утруднене пересування самої хворої дитини до даного медичного закладу. Зазначене призвело до необхідності обговорення з батьками пацієнтів термінової зміни тактики лікування для збереження попередньо досягнутих результатів та запобігання рецидивам захворювання.

Водночас у березні 2022 р. Американським коледжем ревматології (American College of Rheumatology — ACR) опубліковані рекомендації, які стосувалися стандартів ведення пацієнтів дитячого віку з ревматичними захворюваннями [4]. Зазначені рекомендації відображали як моніторинг пацієнтів, які отримують лікарські засоби, так і нефармакологічне лікування. Вони підкреслили відсутність необхідності дотримання дитиною будь-якої спеціальної дієти, оскільки немає доведених доказів її ефективності [4], крім випадків, коли уражені темпоромандибулярні суглоби та пацієнту необхідна механічно щадна їжа, або випадків з ураженням певних органів, які потребують призначення дієтичного харчування [5]. Також було умовно рекомендоване виконання фізичних вправ дітьми, що сприятиме суттєвому поліпшенню якості їх життя, сну та збереженню функціональних можливостей [6].

Оскільки останніми рекомендаціями [4] були доповнені переліки нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), засобів біологічної терапії, які можуть застосовуватися у педіатричних пацієнтів з ревматичними хворобами, та отримані нові дані щодо їх безпеки, загальний моніторинг був також дещо видозмінений (таблиця).

Так, частота моніторингу може бути дещо нижчою порівняно з традиційними рекомендаціями, які використовуються в Україні, коли пацієнти зобов'язані госпіталізуватися для кожного планового введення ліків та кожного разу їм проводиться лабораторне обстеження (див. таблицю).

Проте необхідно зауважити, що це не може свідчити про можливість тривалої відсутності призначення хворим на ревматичні захворювання дітям лабораторних та інструментальних досліджень, які необхідні для раннього виявлення небажаних ефектів лікування. Але враховуючи певні труднощі з повною імплементацією зазначених міжнародних рекомендацій у клінічну практику охорони здоров'я в Україні сьогодні, вважаємо за доцільне обговорити можливості їх варіації.

У рекомендаціях ACR (2022 р.) зазначено відносно всіх НПЗП, що ризик кровотеч шлунково-кишкового тракту та порушення функції нирок у дітей значно нижчий, ніж у дорослих [7], тому якщо немає можливості, то рекомендоване раніше щорічне проведення фіброгастроуденоскопії з біопсією можна не проводити в умовах воєнного стану [4]. Якщо у дитини є чинники ризику розвитку гастропатії (перш за все попередні хронічні захворювання органів шлунково-кишкового тракту), то можливо запропонувати дитині профілактику гастропатії шляхом призначення інгібіторів протонної помпи в разі необхідності продовження курсу НПЗП або (за їх відсутності) запропонувати фітопрофілактику. У рекомендаціях ACR наголошено на нагальній необхідності активного виявлення лікарями симптомів з боку шлунково-кишкового тракту. Також у разі необхідності тривалого застосування (місяці) НПЗП зберігається необхідність регулярного проведення біохімічних досліджень та загального аналізу крові, які доступні скрізь в Україні.

Багато уваги рекомендації ACR (2022 р.) з ведення хворих на ревматичні захворювання дітей приділяють засобам базисної хворобомодифікуючої терапії (БХМТ), серед яких найчастіше лікарями призначається метотрексат, оскільки він входить

Таблиця

Частота спостережень пацієнтів дитячого віку з ревматичними хворобами, які отримують відповідні лікарські засоби

	МТКС	СС	Лефлу- номід	Тоцилізумаб	Анакінра	Тофа- цитиніб	Кана- кінумаб	НПЗП	Хінолонові	іФНП	Абата- цепт
Загальний аналіз крові та печінкові маркери	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	н/р
	1 та 2 міс після старту, далі – 1 раз на 3–4 міс							Далі 1 раз на 6 міс	Далі 1 раз на рік	Далі 1 раз на рік	
Ліпідна панель на старті та в подальшому				x						x	
				1 раз на 6 міс					1 раз на рік		
Окуліст									1 раз на рік		
МТКС – метотрексат; СС – сульфасалазин; іФНП – інгібітори фактора некрозу пухлин α .											

до більшості гайдлайнів з лікування ревматичних хвороб у дітей [8].

Рекомендації ACR підкреслюють, що метотрексат у дітей, за даними останніх досліджень [9–12], має нижчу токсичність, ніж у дорослих, проте з урахуванням періоду переходу до дорослої служби та широкого застосування даного лікарського засобу збережена досить висока частота моніторингу пацієнтів, які отримують метотрексат. Зазначено, що при виявленні у дитини, яка його отримує, нейтропенії та тромбоцитопенії доцільно розглянути його відміну (умовна рекомендація). Проте консенсусної угоди щодо частоти визначення печінкових проб не досягнуто [4]. Як і раніше, рекомендується зниження дози метотрексату при підвищенні активності трансаміназ до 3 разів від межі референтних значень та його відміна при вищому ступені їх зростання. Експертами відмічена можливість тимчасового підвищення показників функції печінки при дослідженні протягом перших 2 днів після введення метотрексату, яка не потребує корекції. Збережені без змін рекомендації щодо застосування фолатів для профілактики небажаних ефектів метотрексату.

Лефлуномід майже не застосовується в клінічній практиці дитячих ревматологів України на відміну від міжнародної спільноти фахівців у галузі дитячої ревматології. Звертає на себе увагу, що сьогодні рекомендується моніторинг печінкових проб та загального аналізу крові (див. таблицю) рідше, ніж за інструкцією, оскільки у більшості дітей відмічають менше супутніх захворювань і поліпрагмазії, ніж у дорослих. Так само, як і при застосуванні метотрексату, показана тимчасова відміна лефлуноміду, якщо активність аланінамінотрансферази більше ніж у 3 рази перевищує верхню межу нормальних значень. Зазначено, що в разі необхідності виведення лефлуноміду можна прискорити за допомогою призначення холестираміну або активованого вугілля [4, 13].

Як і при застосуванні лефлуноміду, у випадках, коли дитина отримує *сульфасалазин*, рекомендований моніторинг у дітей проводиться рідше, ніж за інструкцією [14]. Зниження дози сульфасалазину або припинення прийому умовно рекомендоване при підвищенні рівня печінкових проб або нейтропенії. Вважається, що кількість даних щодо синдрому Стівенса — Джонсона або лікарських реакцій з еозинofilією і синдромом системних симптомів обмежена [4].

Призначення *гідроксихлорохіну* не потребує частого моніторингу лабораторних показників. Рекомендуються проведення загального аналізу крові та дослідження маркерів функції печінки щорічно. Проте у дітей з ревматичними хворобами потрібно частіше, ніж у дорослих, виявляти очні ураження (перш за все з боку заднього відрізка ока), оскільки при кумулятивному ефекті гідроксихлорохіну може суттєво порушуватися зір дитини [4]. Таким чином, застосування зазначених засобів базисної терапії ревматичних хвороб у дітей є досить безпечним та певний час

моніторингування може бути призупинене без очікуваної шкоди для здоров'я дитини, що важливо пояснювати батькам.

Засоби біологічної терапії в останні десятиліття стали значно поширеними при лікуванні ревматичних хвороб у дітей. Серед них найбільше у світовій та вітчизняній дитячій ревматології застосовуються інгібітори фактора некрозу пухлин α (іФНП- α). Тому дані рандомізованих клінічних досліджень були суттєво доповнені даними реальної клінічної практики за оцінкою реєстрів пацієнтів з ревматичними хворобами, що дозволило встановити їх безпеку при тривалому застосуванні [15]. Зазначені рекомендації ACR (2022 р.) з ведення дітей з ревматичними хворобами підкреслюють, що *інгібітори ФНП- α (усі)* так само потребують моніторингу лише 1 раз на рік [4]. Призначення *абатацепту* вимагає індивідуальних рішень у зв'язку з недостатньою кількістю даних про його безпеку [16].

На відміну від цього, призначення *тоцилізумабу* потребує більш частого моніторингу загального аналізу крові та біохімічних досліджень крові (спочатку 1 раз на 1–2 міс, а потім кожні 3–4 міс) та моніторингу ліпідного профілю. Підкреслюється доцільність взагалі не починати лікування тоцилізумабом у випадку підвищених показників печінкових проб більше ніж в 1,5 раза. Умовно рекомендовано при перевищенні активності трансаміназ в межах до 3 разів вище референтних значень знизити дозу або збільшити інтервал між введеннями тоцилізумабу; тоді як у випадках, коли активність трансаміназ більше ніж у 3 рази перевищує норму, необхідно пропустити введення; якщо більше ніж у 5 разів — припинити лікування тоцилізумабом. Так само згідно з інструкцією для застосування тоцилізумабу наявність нейтропенії ($500\text{--}1000/\text{мм}^3$) або тромбоцитопенії ($50\,000\text{--}100\,000/\text{мм}^3$) у пацієнта вимагає призупинення лікування [17].

Інгібітори інтерлейкіну-1 (анакіра та канакінумаб) мають лише умовні рекомендації, що базуються на даних рандомізованих клінічних випробувань.

Призначення інгібіторів янус-кінази (*тофацитинібу*) сьогодні є вкрай важливою можливістю застосування таблетованих таргетних базисних препаратів, що набуває особливого значення в умовах меншої доступності стаціонарної медичної допомоги для дітей з ревматичними захворюваннями. Проте рекомендуючи тофацитиніб, лікарю необхідно пам'ятати, що загальний моніторинг не має відрізнятися від такого для тоцилізумабу, крім того, прийом тофацитинібу слід припинити, якщо рівень гемоглобіну у дитини є нижчим за 80 г/л або знизився під час його застосування більше ніж на 20 г/л, або у хворої дитини виявлені тяжка нейтропенія ($<500/\text{мм}^3$) чи лімфопенія ($<500/\text{мм}^3$) [4].

Таким чином, сьогодні рекомендації з ведення дитини з ревматичним захворюванням загалом передбачають можливість певного зниження часто-

ти та зменшення кількості необхідних досліджень, що має велике значення в умовах воєнного стану в країні. Це надає змогу лікарям досліджувати гемограму, загальний аналіз крові та сечі, копрограму у дитини в стійкій ремісії рідко, проте залишається необхідність проведення біохімічних досліджень крові не рідше 1 разу на 3 міс.

У пацієнтів з ревматичними хворобами, які довготривало отримують системні кортикостероїди та/або засоби біологічної терапії, можуть відмічатися й інші порушення. Проте врахування їх різноманітних метаболічних ефектів дозволяє в надзвичайних ситуаціях запропонувати відтермінувати необхідність моніторингу ліпідного профілю, проте зберегти обов'язковість при кожному відвідуванні пацієнтом будь-якого лікаря з'ясувати, чи є у дитини *симптоми цукрового діабету*, такі як поліурія, полідипсія та зменшення маси тіла [17], та проводити дослідження рівня глюкози в крові в перші 2 доби після призначення системних кортикостероїдів, а в подальшому — кожні 3–6 міс. Крім того, якщо у дитини наявні фактори ризику розвитку порушень обміну вуглеводів (ожиріння), зберігається необхідність проведення дослідження глікемічного профілю.

Рекомендації ACR 2022 р. стосувалися й моніторингу інфекцій під час проведення лікування з приводу ревматичних хвороб. Особливу увагу було приділено питанням *моніторингу туберкульозу* у пацієнтів з ревматичними хворобами, які отримують імуносупресивну терапію. Незважаючи на те що у випадках виключення латентної туберкульозної інфекції у дітей з ревматичними хворобами експерти не дійшли згоди щодо доцільності щорічного моніторингу, ми вважаємо за потрібне підкреслити, що в Україні ситуація із захворюваністю на туберкульоз залишається загалом несприятливою. Тому в умовах великої міграції населення зростає вірогідність контакту дитини з хворим на туберкульоз, тобто при першій можливості доцільно відновити планове проведення туберкулінового шкірного тесту або γ -інтерферонового аналізу [4, 18]. Єдиним винятком, який дозволяє відтермінувати скринінг дитини на туберкульоз під час початку лікування, згідно з рекомендаціями є наявність у неї активного системного ювенільного артриту з синдромом активації макрофагів [4].

Думка експертів ACR також узгоджена, що *скринінг на гепатити В та С* є обов'язковим перед призначенням дитині з ревматичною хворобою хімічних БХМТ та/чи засобів біологічної терапії, проте дослідження для виключення гепатиту В у дітей молодшої вікової групи може не проводитися, якщо дитина попередньо була імунізована [4].

Хотілося б підкреслити, що *моніторинг інфекцій* у пацієнтів із ревматичними захворюваннями і в умовах воєнного стану має бути не менш ретельним. Вважаються за необхідне раннє визнання нетиповою або серйозною будь-якої інфекції та раннє призначення антибактеріальних/протигрибкових/антивірусних препаратів [19]. Також слід враху-

вати загальну захворюваність дитини, побічно оцінюючи за її динамікою відсутність або наявність клінічних проявів вторинного імунodefіциту.

Рекомендації ACR 2022 р. торкнулися і питань *щеплення* дітей з ревматичними хворобами. Загальні їх принципи, опубліковані у 2011 р. [20], не були змінені. Діти з ревматичною патологією в разі можливості відтермінування лікування мають завершити планові щеплення до початку терапії, неживими вакцинами та анатоксинами мають вакцинуватися за актуальним календарем, обов'язково рекомендується додаткова вакцинопрофілактика грипу та пневмококу, живі вакцини під час лікування БХМТ рекомендовані умовно і можуть бути відкладені на термін до 6 міс після його закінчення. Пацієнтам, які отримують біологічну терапію, призначається лише вакцинація неживими вакцинами. Враховуючи утрудненість під час воєнного стану моніторингу небажаних ефектів вакцинопрофілактики або неможливість її своєчасного продовження, вирішення питання про планові щеплення дитини з ревматичним захворюванням може бути відтерміноване. У разі контакту з інфекцією пацієнта з високим ризиком загострення хвороби або розвитку ускладнень можливо розглянути пасивну імунізацію шляхом введення внутрішньовенно імуноглобулінів.

Загальні положення спостереження дітей з ревматичними хворобами передбачали *мультидисциплінарне спостереження* для зниження ризиків розвитку коморбідних станів. Проте результати попередніх досліджень підкреслюють, що мультидисциплінарна команда не обов'язково має бути локальною [21]. Таким чином, для узгодження рекомендацій можуть бути використані ресурси телемедицини або будь-які інші, що дозволить спростити маршрутизацію хворих у надзвичайних ситуаціях. Контроль небажаних подій під час лікування в умовах воєнного стану має бути покладений на первинну ланку надання медичної допомоги за умови чіткого прописування відповідних рекомендацій ревматологом в медичній документації або під час листування з пацієнтом.

Вважаємо за доцільне навести допустимі види зміни рекомендацій щодо тривалого моніторингу ендокринних порушень та інших супутніх хвороб у пацієнтів із ревматичними захворюваннями. Можливо відтермінувати консультування дитини в *ендокринолога* в разі затримки росту, проте воно має бути обов'язково призначене при підозрі на цукровий діабет або гіпокортицизм. В останньому випадку до консультації ендокринолога не рекомендується продовжувати зниження дози або відмінити кортикостероїдну терапію.

Проведення профілактичних оглядів *офтальмолога* може бути рідшим, проте це не стосується випадків, коли у дитини були попередньо виявлені порушення з боку органа зору.

Моніторинг *стану кісткової тканини* також може бути відтерміноване, проте профілактика остеопорозу вітаміном D має бути виконана в повному обсязі [22].

Рекомендації ACR 2022 р. дозволяють не проводити рентгенологічне дослідження для візуалізації суглобово-м'язових уражень, також лише умовною рекомендацією вважається необхідність використання ультразвукової діагностики для контролю інтраартикулярних введень [4]. Таким чином, під час воєнного стану в разі неможливості використання інструментальних досліджень достатньо оцінювати стан опорно-рухового апарату за клінічними показниками.

Оскільки найбільш поширеним серед ревматичних хвороб у дітей є ювенільний ідіопатичний артрит, на його прикладі можливе обговорення загальних рекомендацій видозміни лікування пацієнтів із ревматичними хворобами.

У 2021 р. ACR були узагальнені рекомендації лікування ювенільних артритів, які суттєво розширили перелік НПЗП, які можливо застосовувати (ібупрофен, напроксен, толметин, індометацин, мелоксикам, набуметон, диклофенак, піроксикам, етодолак, целекоксиб). Незважаючи на те що дитячі форми більшості з перелічених НПЗП не затверджені в Україні [23], вважаємо за необхідне підкреслити можливість застосування будь-яких з вказаних в ACR-рекомендаціях, особливо в умовах дефіциту ліків. Слід нагадати пацієнтам про доцільність формування резерву різних НПЗП для можливості їх ситуаційного самостійного призначення (в разі розвитку інфекційної інфекції, болювого синдрому, нетяжкого загострення суглобового синдрому). Їх призначення може бути альтернативою проведенню інтраартикулярних введень тріамцінолону, якщо воно не буде доступним.

Рекомендації передбачають також раннє призначення БХМТ (метотрексат, сульфасалазин, хінолонові препарати, лефлуномід, циклоспорин-А, такролімус, азатіоприн) навіть у пацієнтів з олігоартикулярним ураженням [23].

Враховуючи потенційні логістичні труднощі доставки ліків під час воєнного стану, пацієнтам, які отримують БХМТ, необхідно повідомити, що за наявності стійкої ремісії тривалий час (1,5–2 роки), призупинення БХМТ може не бути ризиковим [24]. Якщо ремісія триває більш короткий термін, можна запропонувати за відсутності певного лікарського засобу заміну торгової марки препарату, форми випуску або одного препарату на інший, рекомендований за цими показаннями БХМТ. У випадках призупинення БХМТ із ризиком загострення пацієнтам можна запропонувати тимчасове додавання НПЗП або низької дози кортикостероїдів, чи її незначне підвищення, якщо безпосередньо перед цим проводилося планове звуження глюкокортикоїдної терапії.

Згідно із сучасними рекомендаціями [25] у дітей та підлітків з поліартикулярним ураженням біологічна терапія може бути запропонована як індукційна (етанарцепт, адаліумаб, голіумаб, абатацепт, тоцилізумаб, ритуксимаб) в комбінації з БХМТ або в разі неефективності БХМТ, причому їй надається перевага перед призначенням іншого БХМТ. Вва-

жається, що будь-який ступінь активності запального процесу потребує ескалації терапії.

При системному артриті без синдрому активації макрофагів може бути застосована або комбінація системних кортикостероїдів з БХМТ, або одразу призначена біологічна терапія (інгібітором інтерлейкіну-1 або інтерлейкіну-6) [23], а при досягненні ремісії доцільно розглянути потенціал звуження терапії або переходу на БХМТ.

Хотілося б нагадати також про доцільність стресового додавання кортикостероїдів дітям з ревматичними хворобами, які отримують їх тривалий час, під час будь-якого оперативного втручання (якщо застосовувалися більше ніж 1 міс до операції, проводиться ін'єкція гідрокортизону 50–100 мг/м², потім 25 мг/м² кожні 6 год) та у випадках інфекційного захворювання, яке супроводжується лихоманкою вище 38,5 °С або блюванням (призначити в дозі, еквівалентній гідрокортизону 30 мг/м²/добу парентерально) [26].

На жаль, лікування засобами біологічної терапії хворих на ревматичні захворювання дітей у воєнний час спонукає обговорити наступні особливі питання. По-перше, нагадати, що досягнення ефекту лікування при її тривалому використанні може бути показанням до відміни [23]. Таким чином, у пацієнтів, які більше 2 років отримують генно-інженерну біологічну терапію (ГІБТ), ризики загострення при її відміні можуть бути незначними, і у разі відсутності препаратів вони можуть бути відмінені. Якщо кількість препаратів обмежена, а відмінити їх зараз не можна, то може бути рекомендоване збільшення інтервалів між введеннями [27].

Якщо ризик загострення захворювання високий, а попередньо призначений біологічний препарат відсутній, то бажано провести його заміну або на біосиміляр (чи навпаки), або на препарат тієї ж групи в разі попередньо задовільного ефекту [24] (наприклад серед препаратів іФНП- α , які зареєстровані за схожими показаннями, — інфліксимаб, адаліумаб, голіумаб, цертолізумаб — може бути проведена їх заміна за відсутності протипоказань (наприклад ураження шлунково-кишкового тракту або очей є протипоказанням до призначення етанарцепту тощо)).

За відсутності препарату з аналогічним механізмом дії можна запропонувати заміну на препарат з іншої групи, який має аналогічні показання (наприклад для лікування поліартриту в світі зареєстровані інгібітори інтерлейкіну-6, іФНП- α , інгібітори янус-кінази, інтерлейкіну-17; для лікування системного артриту — інгібітори інтерлейкіну-1, -6, інгібітори янус-кінази). Незважаючи на неповне співпадіння реєстраційних свідоцтв зазначених ліків в Україні, в умовах надзвичайного стану за наявності їх в аптечній мережі можливо їх призначити за спрощеною схемою off label в Євросоюзі [28]: рішенням консиліуму за умови письмової згоди батьків.

При відсутності препаратів біологічної терапії взагалі для попередження загострення захворювання можливо розглянути наступні опції: підвищен-

ня дози БХМТ, заміна препарату БХМТ, додавання другого препарату БХМТ, додавання системних кортикостероїдів або НПЗП, оскільки стратегія терапії до досягнення мети в педіатрії в пункті 7 передбачає необхідність лікування до досягнення ремісії із застосуванням *будь-яких доступних методик* [29].

Загальні принципи ведення дітей із системними захворюваннями сполучної тканини не будуть суттєво відрізнятися від вищеописаних. У кожному випадку можливе застосування консиліумного обговорення індивідуалізації тактики терапії за допомогою використання сучасних методик комунікації.

Питання переведення пацієнта під спостереження дорослого ревматолога доцільно відкласифікувати до стабілізації ситуації в країні.

Великою проблемою в умовах воєнного стану стала залежність лікарських призначень від централізованих постачань медикаментозних препаратів, відсутність системи реімбурсації в галузі дитячої ревматології, що зараз подекуди унеможливує надання своєчасної допомоги хворим дітям окремих східних, північних та південних регіонів. Безумовно, в подальшому необхідно посилити роботу експертів та організацій батьків пацієнтів для уникнення залежності від централізованих закупівель та закріплення пацієнтів за медичним закладом для отримання лікування.

Лікування хворих на ревматичні захворювання дітей залишається важкою задачею, особливо сьогодні, в надзвичайних умовах, що потребує подальшого обговорення спільноту дитячих ревматологів України. Проте використання усіх сучасних досягнень медичної науки дозволяє отримати відповіді на багато запитань та обрати альтернативну схему лікування й оптимальний спосіб спостереження для максимального збереження якості подальшого життя наших маленьких пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Наказ МОЗ України від 03.03.2022 р. № 404 «Про забезпечення пацієнтів лікарськими засобами у стаціонарних закладах охорони здоров'я» від 3 березня 2022 р. zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0404282-22#Text.
2. Наказ МОЗ України від 04.01.2021 р. № 2 «Про затвердження номенклатури лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за напрямками використання бюджетних коштів у 2021 році за бюджетною програмою КПКВК 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру». www.dls.gov.ua/for_subject/%D0%BD%D0%B0%D0%BA%D0%B0%D0%B7-%D0%BC%D0%BE%D0%B7-%D1%83%D0%BA%D1%80%D0%B0%D1%97%D0%BD%D0%B8-%D0%B2%D1%96%D0%B4-04-01-2021-%D1%80-%E2%84%96-2-%D0%BF%D1%80%D0%BE-%D0%B7%D0%B0%D1%82%D0%B2%D0%B5%D1%80/.
3. Наказ МОЗ від 12.03.2022 р. № 474 «Деякі питання отримання гуманітарної та благодійної допомоги в умовах воєнного стану». zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0474282-22#Text.
4. Onel K.B., Horton D.B., Lovell D.J. et al. (2022) 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for Nonpharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging. *Arthritis & Rheumatology* Vol. 0, No. 0: 1–16. DOI 10.1002/art.42036.
5. Daien C., Czernichow S., Letarouilly J.-G. et al. (2022) Dietary recommendations of the French Society for Rheumatology for patients with chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine* 89: 105319.
6. Tarakci E., Arman N., Tarakci D. et al. (2020) Motion Controller-based training for upper extremity rehabilitation in children and adolescents with physical disabilities: a randomized controlled trial. *J. Hand Ther.*; 33: 220–8.
7. Vora S.S., Bengtson C.E., Syverson G.D. et al. (2010) An evaluation of the utility of routine laboratory monitoring of juvenile idiopathic arthritis (JIA) patients using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a retrospective review. *Pediatr. Rheumatol. Online J.*; 8: 11.
8. Kevat S. et al. (1988) Hepatotoxicity of methotrexate in rheumatic diseases. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.* May-Jun; 3(3): 197–208. doi: 10.1007/BF03259882.
9. Kremer J.M. (2017) Hepatotoxicity associated with chronic low-dose methotrexate for nonmalignant disease. *V. SOJ Hepatol. Dec*; 53(6): 1035–40.
10. Conway R.J.C., Carey J.J. (2017) Risk of liver disease in methotrexate treated patients. *World J. Hepatol.*, 9(26): 1092–1100.
11. Lalevé S., Lebrun-Vignes B., Simon C. et al. (2019) Cytopenia induced by low-dose methotrexate: An analysis of 433 cases from the French pharmacovigilance database Author links open overlay panel the French Network of Regional Centres of Pharmacovigilance Cytopenias among patients with rheumatic diseases using methotrexate: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *European Journal of Internal Medicine* Volume 67, September: 97–101.
12. Anders H.J., Vielhauer V. (2011) Renal co-morbidity in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res. Ther.*; 13(3): 222. doi: 10.1186/ar3256.
13. Baker C., Feinstein J.A., Ma X. et al. (2019) Variation of the prevalence of pediatric polypharmacy: a scoping review. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*; 28: 275–87.
14. Sulfasalazine (2021) New York: Pfizer. URL: labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=524.
15. Kuntze G., Nesbitt C., Whittaker J.L. et al. (2018) Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*; 99: 178–93.
16. Abatacept prescribing information (2017) Princeton (NJ): BristolMyers Squibb. URL: packageinserts.bms.com/pi/pi_orencia.pdf.
17. Malaviya A.P., Ledingham J., Bloxham J. et al. (2014) The 2013 BSR and BHRP guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*; 53: 1344–1346. doi:10.1093/rheumatology/keu168.
18. Ringold S., Weiss P.F., Beukelman T. et al. (2013) 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.*; 65: 2499–512.
19. Beukelman T., Xie F., Chen L. et al. (2012) Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum.*; 64: 2773–80.
20. Heijstek M.W., Ott de Bruin L.M., Bijl M. et al. (2011) EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*; 70: 1704–1712. doi:10.1136/ard.
21. Cassidy S., Coda A., West K. et al. (2018) Confidence amongst Multidisciplinary Professionals in Managing Paediatric Rheumatic Disease in Australia. *Arthritis*: 1–4. doi: 10.1155/2018/7807490.
22. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. (2012) Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency and Insufficiency Revisited. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 97, Issue 4: 1153–1158. doi.org/10.1210/jc.2011-2601.
23. Horton D.B., Lovell D.J. et al. (2022) 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* Vol. 0, No. 0, Month: 1–17. DOI 10.1002/art.42037.

24. Horton D.B., Onel K.B., Beukelman T. et al. (2017) Attitudes and approaches for withdrawing drugs for children with clinically inactive non-systemic JIA: a survey of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. *J. Rheumatol. Mar*; 44(3): 352–360.

25. Ringold S., Angeles-Han S.T., Beukelman T. et al. (2019) 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Entesitis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. June; 71(6): 717–734.

26. Smith E.M.D., Foster H.E., Beresford M.W. (2013) Adding to complexity: comorbidity in paediatric rheumatic disease. *Rheumatology*, Vol. 52, Issue 1, January: 22–33.

27. Asma R., Albaker A.R. (2020) Current Review of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: What Do Paediatricians Need to Know? *Open Journal of Pediatrics* 10(04): 769–801.

28. Stafford R.S. (2008) Regulating off-label drug use--rethinking the role of the FDA. *N. Engl. J. Med. Apr* 3; 358(14): 1427–9. doi: 10.1056/NEJMp0802107.

29. Hinze C., Gohar F., Dirk Foell D. (2015) Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. *Nature Reviews Rheumatology*, 11: 290–300.

THE CURRENT ISSUES OF OBSERVATION OF CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASES

O.A. Oshlianska

PL Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv

Abstract. The article is devoted to the discussion of the recommendations of the international scientific communities 2019–2021 on the management and treatment of rheumatic diseases in children in light of the possibilities of their implementation under military status in Ukraine.

Key words: children, rheumatic diseases, management, military status.

Адреса для листування:

Ошлянська Олена Анатоліївна

E-mail: eoshljanskaja17@gmail.com

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Наскільки безпечно тривале застосування біосимілярів при лікуванні ревматоїдного артриту?

Підготувала Ю.В. Жарікова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Ревматоїдний артрит (РА) — поширене хронічне запальне захворювання, клінічно включає симптоми синовіїту з послідовним прогресуючим пошкодженням суглобів та поліморфізмом позасуглобових уражень. Актуальність прийняття клінічного рішення при лікуванні РА зумовлена високою частотою інвалідизації та значного зниження якості життя пацієнтів. Сучасна стратегія лікування пацієнтів з РА базується на застосуванні хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів синтетичного (сХМАРП) та біологічного походження (бХМАРП). Однак набутий практичний досвід свідчить про неможливість досягнення стійкої ремісії або зниження активності аутоімунного запалення на тлі застосування ХМАРП у всіх пацієнтів з ряду причин, часто відмінних. Аби з'ясувати безпеку тривалого застосування бХМАРП при лікуванні РА, міжнародна команда дослідників з університетів США та Нідерландів проаналізувала ймовірний зв'язок між гематологічними показниками та частотою ускладнень за умови тривалого застосування бХМАРП при РА. У статті, яка надрукована в Британському медичному журналі (*British Medical Journal*), наведено аналіз гематологічних порушень на тлі тривалого застосування інгібітора янус-кінази барицитинібу у пацієнтів з РА.

У дослідження включили 3492 пацієнти з РА, середнього віку 53 роки, переважно жінок, з тривалістю застосування бХМАРП 2,5 року. Пацієнтів було поділено на три групи. Інтервенційні групи застосовували барицитиніб у дозі 2 та 4 мг. Результати порівнювали з контрольною групою. Аналіз даних показав наступне.

1. Застосування барицитинібу пов'язане зі зменшенням нейтрофільного числа на $1,36 \cdot 10^9$ /л наприкінці 4-го тижня лікування зі стабілізацією до кінця 12-го тиж-

ня. Подальше дослідження гематологічних показників надало результати стабілізації кількості нейтрофілів в межах референтних значень при застосуванні барицитинібу впродовж 128 тиж. Підвищення частоти серйозних інфекційних ускладнень у пацієнтів з РА за умови застосування барицитинібу впродовж 24 тиж не виявлено. 2. Наприкінці 4-го тижня застосування барицитинібу виявлено незначне підвищення показника лімфоцитів на $0,3 \cdot 10^9$ /л в інтервенційних групах з послідовним поверненням до референтного значення впродовж наступних 12–24 тиж застосування препарату. 3. В перші 2 тиж застосування барицитинібу кількість тромбоцитів підвищувалася вище верхнього референтного значення на $51 \cdot 10^9$ /л з послідовним зниженням. У 16,9% пацієнтів віком <60 років з групи барицитинібу 2 мг та 24,9% пацієнтів з групи барицитинібу 4 мг тромбоцитарне число $>400 \cdot 10^9$ /л відмічали впродовж усього періоду дослідження. І хоча підвищення тромбоцитарного числа впродовж перших 2 тиж не асоційоване з підвищеним ризиком розвитку тромбоемболізму, вікозалежна коморбідність залишається ізольованим фактором підвищення ризику тромбоемболічних ускладнень. 4. На початку дослідження встановлена вища частота анемії легкого ступеня у пацієнтів, які застосовували комбінацію метотрексату та бХМАРП. Дослідники виявили зниження концентрації гемоглобіну на початку лікування барицитинібом на 1,12 ммоль/л. 5. Клінічно значущі гематологічні порушення виникли у 0,2% пацієнтів, анемія — у 0,5% пацієнтів.

Транзиторна нейтропенія виникала в перші 2 тиж після застосування барицитинібу та не була пов'язана з вищою частотою серйозних інфекційних ускладнень. Виявлено незначні зворотні коливання концентрації гемоглобіну на тлі тривалого застосування барицитинібу. Таким чином, прийняття клінічного рішення щодо застосування бХМАРП при лікуванні РА залежить від клінічних характеристик пацієнта та залишається на розсуд лікаря.