

Валиева Сания Ириковна

**НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ
СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО
ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА**

14.01.08 – педиатрия

14.01.22 – ревматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр здоровья детей» Российской академии медицинских наук

Научные консультанты:

Академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор Баранов Александр Александрович

доктор медицинских наук, профессор Алексеева Екатерина Иосифовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой факультетской

педиатрии №2 ГБОУ ВПО «Российский

национальный исследовательский медицинский

университет» имени Н. И. Пирогова Минздрава РФ

Продеус Андрей Петрович

доктор медицинских наук, профессор,

заведующая кафедрой педиатрии

с курсом детской хирургии

Национального исследовательского

Мордовского государственного

университета им. Н.П.Огарева

Балыкова Лариса Александровна

доктор медицинских наук, профессор,

заведующая отделом клинической

фармакологии отделения ранних

артритов ФГБУ «НИИ ревматологии

им. В.А. Насоновой» РАМН

Лукина Галина Викторовна

Ведущая организация: ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава РФ.

Защита диссертации состоится «24» июня 2014 г. в «13-00» часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН по адресу: 119296, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН по адресу: 119296, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр.1. и на сайте <http://www.nczd.ru>.

Автореферат разослан

« » _____ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

И.В.Винярская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) — наиболее тяжелый вариант ювенильного артрита, характеризующийся развитием широкого спектра внесуставных проявлений, наличием воспаления синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани (Алексеева Е.И., 2000, Grom A., 2011, Martini A., 2011). Хроническое неуклонно прогрессирующее течение сЮИА приводит к быстрому развитию инвалидизации, снижению качества жизни, социальной и психологической дезадаптации больных детей (Ravelli A., Martini A., 2007, Cassidy J.T., 2011).

Развитие и прогрессирование сЮИА определяется сложным сочетанием генетически детерминированных и приобретенных дефектов иммунорегуляторных механизмов, запускающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные, а нередко и физиологические стимулы (Frosch M., Roth J., 2008, Mellins E., MacAubas A., Grom A., 2011). Это приводит к быстрой трансформации физиологической острой воспалительной реакции в хроническое прогрессирующее воспаление, которое является неотъемлемой чертой сЮИА. Для этого заболевания характерна гиперпродукция провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 17, фактора некроза опухоли (ФНО) α и др. (De Benedetti F., 1998, Martini A., 2007, Woo P., 2011).

Лечение одним или даже двумя традиционными иммуносупрессивными препаратами, включая метотрексат в стандартных дозах (15 мг/м²/нед), в большинстве случаев не влияет на сложный многоплановый механизм развития болезни, на динамику клинических и лабораторных показателей активности воспаления и скорость прогрессирования костно-хрящевой деструкции (Speckmaier M., Findeisen J., Woo P., 1989, Lang B., 1995, Spiegel L. et al. 2000, Prakken B., Albani S., 2011). Недостаточная эффективность метотрексата в дозах ≤ 15 мг/м²/нед при системном ЮИА объясняется, вероятно, особенностями механизма действия препарата в разных дозах (Niedel J., Sova L., 1998, Visser K., van der Heijde D., 2009). В стандартных дозах, применяемых в ревматологии, метотрексат в большей мере обладает противовоспалительным, а не иммуноподавляющим эффектом, соответственно применение метотрексата в более высоких дозировках могло бы быть перспективным у определенного контингента больных. Длительное применение глюкокортикоидов, которые до настоящего времени являются препаратами выбора для лечения сЮИА, приводит к развитию тяжелых осложнений – отставанию в физическом развитии, ожирению, нанизму, тяжелому остеопорозу (Алексеева Е.И., 2000, Бзарова Т.М., 2004, Sandborg C., 2006). Прогресс в биологии и медицине в конце XX века расширил возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и ЮИА. Были разработаны принципиально новые противовоспалительные лекарственные средства, объединяющиеся общим термином «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП) (Sawhney S., 2006, Sandborg C., 2012). Мишенями для ГИБП являются цитокины и их рецепторы, ко-стимулирующие и CD-молекулы и др. ГИБП применяются для терапии болезней, патогенез которых включает воспаление, лихорадку, иммунопатологические синдромы, опухолевый процесс

(Frosch M., Roth J., 2008, Vastert S., Wietse K., Grom A., 2009). Первыми препаратами для лечения ревматоидного артрита взрослых и ЮИА стали ингибиторы ФНО α (инфликсимаб – химерные моноклональные антитела к ФНО α и этанерцепт – человеческий рецептор к ФНО α). В многочисленных исследованиях было доказано, что ингибиторы ФНО α высоко эффективны при ЮИА без внесуставных проявлений (олиго-, полиартрите) (Lovell D., 2008, Otten M., Prince F., Twilt M. et al., 2010, Lovell D., 2011). Попытки применять препараты этой группы для лечения сЮИА с активными внесуставными проявлениями не увенчались успехом. Было показано, что ингибиторы ФНО α не контролируют течение этого варианта ЮИА, а также могут спровоцировать ухудшение состояния ребенка. Вместе с тем, использование этих препаратов у пациентов с сЮИА с активным суставным синдромом и ремиссией системных проявлений может быть перспективным (Kimura Y., 2005, Алексеева А.М., 2008, Russo R., 2009).

По мере изучения патогенеза иммунноагрессивных заболеваний было показано, что В лимфоциты наряду с Т клетками принимают активное участие в развитии событий при иммуноопосредованных болезнях (Silverman G., Weisman S., 2003, Mease P., 2008). Учитывая немаловажную роль В лимфоцитов в развитии ревматоидного артрита взрослых, в 2006г FDA зарегистрировало препарат ритуксимаб для лечения этого заболевания.

Ритуксимаб представляет собой генно-инженерное химерное моноклональное антитело, состоящее из человеческого (на 75%) и мышиноного белка (на 25%). Антитело направлено против антигена CD 20, находящегося на поверхности пре-В клеток и зрелых В клеток, но не на развивающихся из них плазматических клетках, которые являются продуцентами антител. На сегодняшний день в мире проведено несколько крупных контролируемых клинических испытаний, подтвердивших достаточно высокую эффективность и безопасность ритуксимаба при ревматоидном артрите у взрослых (Van Vollenhoven R., Emery P., 2005, Hierse F., Strangfeld A., 2008, Cohen S., Emery P., 2008, Keystone E., Emery P., 2009). Исследования эффективности ритуксимаба у больных детей с сЮИА не проводились.

Иммунопатогенез системного ЮИА очень многоплановый. Одним из основных механизмов развития этого заболевания является гиперпродукция ИЛ6 активированными клетками (De Benedetti F., 1998, Mellins E., 2011, Rossi-Semerano L., 2012). ИЛ 6 является одним из центральных провоспалительных цитокинов в развитии сЮИА. Такие системные проявления заболевания, как усталость, депрессия, лихорадка, высокая концентрация белков острой фазы, снижение концентрации железа, анемия, тромбоцитоз, а также такое грозное осложнение, как амилоидоз, связываются с гиперпродукцией этого цитокина (De Benedetti F., Fishman D., 1998, Faulds G., 1998, Woo P., Wilkinson N., 2005, Fonseca J., Santos M., 2009). ИЛ 6 также стимулирует костную резорбцию и активацию остеокластов (De Benedetti F., 1998).

Ингибирование эффектов этого цитокина является перспективным направлением в фармакотерапии сЮИА. Важным достижением стал синтез антител к рецептору ИЛ 6 (Yokota S., Imagawa T., Mori M., 2008). Тоцилизумаб — человеческое моноклональное

антитело к рецептору ИЛ 6. Тоцилизумаб селективно и конкурентно связывает растворимый и мембранный рецептор ИЛ 6 и блокирует трансмиссию сигнала цитокина в клетку.

Проведено несколько крупных исследований оценки эффективности и безопасности лечения тоцилизумабом детей с полиартикулярным и системным вариантами ЮИА (*Yokota S., Imagawa T., 2008, De Benedetti F. et al., 2012*). В результате исследований была показана высокая эффективность препарата как в отношении купирования системных проявлений заболевания, так и активности суставного синдрома. Препарат зарегистрирован в Европе, Японии и в Российской Федерации — для лечения ревматоидного, полиартикулярного и системного вариантов ЮИА с возраста 2 года.

Таким образом, анализ данных мировой литературы показал, что достигнуты несомненные успехи в изучении механизмов развития сЮИА, а также в области фармакотерапии этого заболевания. Несмотря на это, сЮИА остается заболеванием с неуклонным прогрессированием у 50-80% пациентов. В соответствии с рекомендациями Американского колледжа ревматологов глюкокортикоидные гормоны (2 мг/кг per os) по-прежнему остаются препаратами первого выбора для лечения сЮИА. ГИБП назначаются лишь в случае неэффективности ГК. Несмотря на высокую эффективность тоцилизумаба, он применяется как препарат второй линии после анакинры (ингибитор ИЛ 1), которая не зарегистрирована по показанию сЮИА (*Beukelman T. et al., 2011, Ringold S., Weiss P., 2013*). Ритуксимаб в протокол лечения пациентов с сЮИА не включен.

Учитывая агрессивное течение системного ЮИА, неэффективность метотрексата в стандартных дозах и ингибиторов ФНО α , развитие тяжелых, часто необратимых побочных эффектов ГК, необходимости разработки и внедрения протокола лечения сЮИА в детскую ревматологическую практику с дифференцированным назначением ГИБП без применения ГК per os в качестве препаратов первого выбора, было предпринято настоящее исследование.

Цель работы: разработать и внедрить в детскую ревматологическую практику новые эффективные технологии лечения системного ювенильного идиопатического артрита.

Задачи:

1. Оценить эффективность новых технологий лечения сЮИА – пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м²/нед и генно-инженерных биологических препаратов (моноклональных антител к CD20+ В лимфоцитам, рецептору ИЛ 6 и ФНО α) у наиболее тяжелого контингента больных системным ювенильным идиопатическим артритом.
2. Проанализировать частоту ремиссии болезни, сроки ее индукции и длительность у пациентов сЮИА в условиях лечения с применением новых технологий (пульс-терапии метотрексатом и ГИБП).
3. Оценить безопасность новых терапевтических технологий (пульс-терапии метотрексатом и ГИБП) у пациентов с сЮИА.

4. Исследовать эффективность и безопасность переключения на противоревматический препарат с другим механизмом действия в случае неэффективности или непереносимости препарата первого выбора.
5. Разработать алгоритм лечения сЮИА с применением новых технологий.

Научная новизна

Впервые в детской ревматологической практике проведено комплексное исследование эффективности и безопасности новых терапевтических технологий с применением генно-инженерных биологических препаратов (моноклональных антител к CD 20+ В лимфоцитам, рецептору ИЛ6, ингибиторов ФНО α) и пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м²/нед у наиболее тяжелого контингента пациентов с сЮИА. Доказано, что дифференцированное назначение ГИБП и метотрексата в высокой дозе обеспечивает контроль над течением сЮИА, резистентного к мега-дозам глюкокортикоидов и противоревматическим препаратам с другим механизмом действия у 2/3 пациентов.

Установлено, что выраженность и скорость развития терапевтического эффекта ГИБП (ритуксимаба и тоцилизумаба) и метотрексата в дозе 50 мг/м²/нед у пациентов с сЮИА не равнозначны. Наиболее быстро эффект развивается при применении анти ИЛ6 терапии. У 96% пациентов фебрильная лихорадка купировалась на следующие сутки после инфузии тоцилизумаба. Лабораторные показатели (СОЭ, СРБ) у 75% больных нормализовались через 3 мес. Стадия неактивной болезни, ремиссия и восстановление функции суставов зарегистрированы у 25 %, 58% , 90% пациентов через 3 и 6 мес, соответственно. Срок индукции ремиссии болезни у 75 % больных составил 3 (1;5) мес, длительность – 21 (19;23) мес.

Доказано, что анти В клеточная терапия ритуксимабом высоко эффективна у наиболее тяжелого контингента больных с сЮИА с опасными для жизни системными проявлениями (40%) и выраженной инвалидизацией (80%). Опасные для жизни системные проявления (кардит, серозит, пневмонит) купировались у всех пациентов без назначения преднизолона per os через 3 мес, ремиссия болезни и восстановление функционального статуса зарегистрированы у 55% и 80% пациентов, соответственно через 8 (3;10) мес. Длительность ремиссии без применения ритуксимаба составила 17 (14;21) мес, максимальная – 5 лет.

Доказано, что пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м²/нед достоверно менее эффективна, чем лечение генно-инженерными биологическими препаратами. Эффект лечения метотрексатом в высокой дозе развивается медленно. Пульс-терапия метотрексатом индуцировала ремиссию болезни длительностью 16 (14;19) мес у 40% пациентов и обеспечила восстановление функции суставов у 60% пациентов в среднем через 8 (4;11) месяцев лечения.

Установлено, что новые терапевтические технологии с применением ГИБП и пульс-терапии метотрексатом обладают гормонсберегающим эффектом. Достижение контроля над течением заболевания позволило не назначить преднизолон de novo ни одному больному; прекратить внутривенное и внутрисуставное введение глюкокортикоидов у 89% и 85% больных; снизить дозу преднизолона для перорального приема в 2 раза у

75%; и его отменить у 11% пациентов. Достоверно более быстрый и выраженный гормонсберегающий эффект обеспечивают ГИБП. Внутривенные инфузии и внутрисуставные инъекции ГК через 6 месяцев наблюдения прекращены у 100% пациентов, получавших ритуксимаб и тоцилизумаб, и у 72% и 43% – метотрексат в высокой дозе.

Показано, что лечение метотрексатом в дозе 50 мг/м²/нед, антителами к CD 20+ В лимфоцитам и ИЛ6 относительно хорошо переносится у 40% пациентов с сЮИА. Нежелательные явления проявляются инфузионными реакциями, изменениями лабораторных показателей, инфекционными осложнениями с частотой 1,3, 2,7 и 2,6 на 100 пациенто-лет. Инфузионные реакции достоверно чаще развиваются при применении пульс-терапии метотрексатом и ритуксимаба (1,7, 2,0, 0,1 на 100 пациенто-лет); изменения лабораторных показателей – тоцилизумаба (1,9, 1,2,5,0 на 100 пациенто-лет); инфекционные осложнения – ритуксимаба (2,0, 3,3, 2,4 на 100 пациенто-лет); серьезные инфекционные нежелательные явления – генно-инженерных биологических препаратов (0,3, 0,7, 0,6 на 100 пациенто-лет). Инфекционные и не инфекционные нежелательные явления контролируются этиотропной и патогенетической терапией и не являются причиной отмены препаратов у 99% пациентов.

Установлено, что переключение на второй противоревматический препарат, в том числе ГИБП с другим механизмом действия, обеспечивает преодоление первичной, вторичной и парциальной неэффективности препарата первого выбора без увеличения частоты нежелательных явлений у 70% пациентов с сЮИА. «Переключение» при первичной и вторичной неэффективности пульс-терапии метотрексатом на ритуксимаб индуцировало ремиссию болезни у 58% больных, с ритуксимаба на тоцилизумаб – у 68%; при парциальной неэффективности ритуксимаба и тоцилизумаба – на ингибиторы ФНО α – у 65% пациентов с сЮИА.

Практическая значимость

В ходе проведенного исследования изучено влияние пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м²/нед, анти В клеточной и анти ИЛ6 терапии на системные проявления, активность артрита и лабораторные показатели активности болезни у пациентов с сЮИА.

Проведен анализ индивидуальной эффективности метотрексата в высокой дозе, ритуксимаба и тоцилизумаба по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) и критериям ремиссии болезни (С.Wallace).

Установлены сроки развития ремиссии внесуставных и суставных проявлений болезни на фоне лечения каждым из препаратов, а также проведена сравнительная оценка эффективности лечения метотрексатом в высокой дозе, ритуксимабом и тоцилизумабом. Установлено оптимальное число курсов лечения ритуксимабом для индукции ремиссии. Изучена динамика функциональной способности больных в условиях пульс-терапии метотрексатом, анти В клеточной и анти ИЛ6 терапии.

Изучено влияние пульс-терапии метотрексатом, ритуксимабом и тоцилизумабом на фоновую терапию сЮИА. Установлено, что все 3 препарата обладают выраженным гормонсберегающим эффектом.

Проанализирована частота возникновения и характер нежелательных явлений при применении пульс-терапии метотрексатом, моноклональных антител к CD20+ В лимфоцитам и рецептору ИЛ6.

Доказано, что своевременное применение этиотропной и патогенетической терапии обеспечивает разрешение НЯ и продолжение лечения противоревматическим препаратом.

Оценена эффективность «переключения» на второй противоревматический препарат, в том числе ГИБП с другим механизмом действия, для преодоления первичной, вторичной и парциальной неэффективности препарата первого выбора без увеличения частоты нежелательных явлений у пациентов с сЮИА.

Впервые разработан алгоритм назначения ГИБП у пациентов с сЮИА, не предусматривающий применение пероральных и внутрисуставных глюкокортикоидов в качестве препаратов первого выбора.

Доказано, что в качестве препарата первого ряда целесообразно применение тоцилизумаба сразу после верификации диагноза; «переключение» на ритуксимаб в случае первичной неэффективности через 3-6 месяцев, а также на любом сроке при вторичной неэффективности; переключение на ингибитор ФНОα в случае парциальной неэффективности тоцилизумаба и ритуксимаба, проявляющейся персистированием или рецидивом артрита при ремиссии внесуставных проявлений не менее 1 года.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации настоящего исследования используются в научной и клинической работе ревматологического отделения НИИ Педиатрии, а также отделения восстановительного лечения детей с болезнями опорно-двигательного аппарата НИИ Профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБУ «Научный центр здоровья детей». Разработанный и опубликованный в центральной печати протокол лечения системного ювенильного артрита утвержден Союзом Педиатров России.

Результаты работы используются в педагогической работе кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Апробация работы

Основные положения и результаты исследования доложены на X, XI, XII, XIV, XVI, XVII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» в 2006, 2007, 2008, 2010, 2012, 2013 гг, XIII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 2009г, 3rd Europaediatrics в 2008г (Турция), научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» в 2009г (г.Томск), «Annual European Congress of Rheumatology EULAR» в 2009г (Дания), 4-ом

ежегодном Конгрессе Euroaediatics в 2009г (г.Москва), «Annual European Congress of Rheumatology EULAR» в июне 2010г. (Италия), 17-ом международном конгрессе детских ревматологов (17 Pediatric Rheumatology European Society Congress) в 2010г (Испания), XIV конференции «Актуальные проблемы педиатрии» в 2010г (г.Ханты-Мансийск), научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» в 2010г (г.Ставрополь), 15th Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) в 2011г (Китай), Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology в 2011г (США), научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской кардиологии» в 2012г (г.Саратов), II Конгрессе педиатров Урала «Актуальные проблемы педиатрии» в 2012г (г.Екатеринбург), «Annual European Congress of Rheumatology EULAR» в 2013г (Испания), на 13 конгрессе Американского Колледжа Ревматологов в 2013г (США).

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 50 работах, включая 27 статей в рецензируемых ВАК РФ журналах, 3 статьи в иностранной печати.

Объем и структура диссертации

Диссертация выполнена на 364 страницах, включает введение, 8 глав, обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, 87 таблиц, 52 рисунка, список литературы, включающий 11 отечественных и 227 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в специализированном ревматологическом отделении НИИ Педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН. Под наблюдением находилось 184 пациента (215 случаев) с системным ЮИА (102 девочки и 82 мальчика) в возрасте от 1 до 18 лет. Средний возраст составил 8 (4;12,5) лет, средняя длительность болезни – 3,5 (1;6,4) года (табл. 1).

Таблица 1.

Демографическая характеристика пациентов с сЮИА, включенных в исследование.

Показатель	I группа (метотрексат) (n=80)	II группа (ритуксимаб) (n=60)	III группа (тоцилизумаб) (n=75)	Всего (n=184/215)*
Девочки (абс.)	50	33	35	102/118
Мальчики (абс.)	30	27	40	82/97
Возраст, годы Me (25;75)	7 (3;10)	9 (3;16)	9 (6;12)	8 (4;12)
Длительность заболевания, годы Me (25;75)	3 (0,6;4)	5 (0,6;11)	3 (2;5)	4 (1;6)
Возраст дебюта заболевания (годы) Me; (25;75)	4 (1;6)	3 (2;6)	6 (2;8)	5(3;6)

Примечание: *n=число пациентов/число случаев

Соотношение мальчиков и девочек – 1:1,8. Большинство детей - 128 (60%) заболели в раннем возрасте (от 1 года до 5 лет), 56 (26%) – от 5 до 10 лет, 31 (14%) – от 10-ти до 16 лет (табл. 1).

На момент включения в исследование у всех пациентов отмечались экстраартикулярные проявления болезни: у 169/184 (92%) - фебрильная лихорадка (от 1 до 4 подъемов в сутки), протекавшая с ознобом, миалгиями и артралгиями; у 96/184 (52%) - пятнистая, линейная сыпь, локализованная преимущественно на коже туловища и конечностей, усиливавшаяся на высоте лихорадки; у 160/184 (87%) - лимфаденопатия, у 108/184 (59%) пациентов - гепатомегалия и/или спленомегалия (табл. 2).

Таблица 2.

Характер системных проявлений у пациентов с сЮИА до начала исследования.

Показатель Me; (25;75)	I группа (метотрексат) (n=80)	II группа (ритуксимаб) (n=60)	III группа (тоцилизумаб) (n=75)	Всего (n=184/215)*
Лихорадка	72 (90%)	57 (95%)	68 (91)	169/197 (92%)
Сыпь	40 (50%)	41 (68%)	30 (40%)	96/111 (52%)
Лимфаденопатия	68 (85%)	55 (92%)	64 (85%)	160/187 (87%)
Гепато- спленомегалия	32 (40%)	39 (65%)	56 (75%)	108/127 (59%)
Кардит	18 (23%)	24 (40%)	5 (7%)	41/47 (22%)
Пневмонит	10 (13%)	14 (23%)	2 (3%)	22/26 (12%)
Серозит	5 (6%)	7 (12%)	-	11/12 (6%)

Примечание: *n=число пациентов/число случаев

У 74/184 (40%) детей диагностировались тяжелые, жизнеугрожающие внесуставные проявления болезни: у 41/184 (22%) - кардит, (подтвержденный данными ЭХО-КГ), у 21/184 (12%) – пневмонит (подтвержденный данными КТ-ОГК), у 11/184 (6%) – полисерозит (табл. 2).

Перед началом исследования у 171/184 (93%) пациента выявлялся активный артрит, из них: у 133/171 (78%) – полиартрит, у 38/171 (22%) – олигоартрит. У 13/171 (7%) больных были выраженные артралгии (табл. 3).

У 41/184 (22%) детей поражение суставов не сопровождалось функциональными нарушениями (ФК I); у 143/184 (78%) были функциональные нарушения различной степени выраженности: у 85/184 (46%) они не приводили к ограничению способности к самообслуживанию (ФК II); у 41/184 (22%) – наблюдалось выраженное ограничение способности к самообслуживанию (ФК III); у 17/184 (10%) - нарушение функции, приводящее к полной потере возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки (ФК IV) (табл. 3).

По специальному вопроснику СНАQ у 80% пациентов наблюдалась выраженная (индекс СНАQ>1,5), у 20% – умеренная функциональная недостаточность (индекс СНАQ<1,5) (табл. 3).

Высокая клиническая активность болезни сопровождалась значительными сдвигами лабораторных показателей активности у пациентов всех групп (табл. 3). В клиническом анализе крови показатель СОЭ был повышен у 165/184 (90%), гипохромная анемия отмечалась у 119/184 (65%) пациентов, тромбоцитоз - у 132/184 (72%), лейкоцитоз - у

101/184 (55%) детей; повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови - у 174/184 (95%) больных.

Наиболее тяжело на момент включения в исследование заболевание протекало у пациентов, которым был назначен ритуксимаб. В этой группе наблюдалось достоверно большее число системных проявлений (включая опасные для жизни – кардит, пневмонит, полисерозит) на одного больного и суставов с активным артритом, чем у пациентов I и III группы, соответственно (табл. 2,3).

Таблица 3.

Клиническая характеристика пациентов с сЮИА, включенных в исследование.

Показатель Me; (25;75)	I группа (метотрексат) (n=80)	II группа (ритуксимаб) (n=60)	III группа (тоцилизумаб) (n=75)	Всего (n=184)
Число системных проявлений на одного больного	3 (2;4)	5 [□] ‡ (2;5)	3 (3;4)	3,5 (1;5)
Число припухших суставов	7 (4;12)	11 (8; 17)	5 (0;10)	8 (6;13)
Число суставов с активным артритом	10 (6; 14)	11 (8; 17)	8,0 (4;17)	10 (6;16)
Число болезненных суставов	12 (10;18)	12 (7;18)	9 [#] * (6;12)	11 (6;16)
Характер суставного синдрома полиартрит олигоартрит артралгии	52 (65%) 16 (20%) 12 (15%)	49 (82%) 9 (15%) 2 (3%)	37 (50%) 19 (25%) 19 (25%)	138 (64%) 44 (20%) 33 (16%)
Число суставов с нарушением функции	11 (7;18)	13 (8;18)	9 (3;17)	11 (6;17)
Длительность утренней скованности (мин.)	70 (60;90)	70 (60;90)	50 (30; 90)	60 (50;85)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы	75 (70;80)	70 (50;80)	80 (60; 90)	75 (60; 85)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	70 (60;80)	80 (70;90)	80 (70; 80)	75 (65;85)
Функциональный класс I абс., % II абс., % III абс., % IV абс., %	9 (11%) 36 (45%) 23 (28%) 12 (16%)	9 (15%) 24 (40%) 18 (30%) 9 (15%)	29 (39%) 38 (51%) 7 (9%) 1 (1%)	47 (22%) 98 (46%) 48 (22%) 22 (10%)
Функциональная способность по CHAQ	1,6 (1,4;1,7)	1,7 (1,5;1,7)	1,5 (1;2)	1,6 (1,3;1,8)
Гемоглобин, г/л	92 (87;109)	89 (82; 102)	88 (80;97)	90 (83;103)
Число тромбоцитов 10 ⁹ /л	670 (510;715)	601 (495;805)	640 (498;800)	637 (501; 773)
Число лейкоцитов, 10 ⁹ /г	21 (16;31)	23 (18;28)	12 (10;15)	18 (15;25)
СОЭ, мм/ч (норма до 20 мм/ч)	56 (45;60)	48 (40;65)	52 (22;62)	52 (36;62)
Уровень СРБ, мл/л (норма до 5 мг/л)	79 (51;120)	85 (48;158)	78 (40;98)	81 (46;125)

□ p<0,05 II-I, ‡ p<0,05, II-III, # p<0,05 III-I, * p<0,05 III-II

Функциональные нарушения были наиболее выражены у пациентов I и II группы, у 44% и 45% больных, функциональная недостаточность суставов сопровождалась ограничением способности к самообслуживанию и практически полным обездвиживанием.

До начала исследования всем больным проводилась противоревматическая терапия в различных режимах (табл. 4).

Таблица 4.

Предшествующая терапия у пациентов с сЮИА до назначения пульс-терапии метотрексатом, ритуксимаба и тоцилизумаба.

Препарат	I группа (метотрексат) (n=80)	II группа (ритуксимаб) (n=60)	III группа (тоцилизумаб) (n=75)	Всего (n=184/215)*
Преднизолон per os	38 (47%)	36 (60%)	44 (58%)	118 (64%)
Пульс-терапия ГК	74 (92%)	56 (93%)	74 (98%)	178 (97%)
ГК в/с	51 (63%)	54 (90%)	43 (57%)	147 (80%)
Метотрексат	38 (47%)	11 (18%)	26 (35%)	72 (40%)
Метотрексат +циклоспорин	32 (40%)	49 (82%)	44 (63%)	97 (53%)
Мофетила микофенолат	-	-	1 (2%)	1 (1%)
Лефлуномид	2 (2,5%)	-	2 (3%)	4 (2%)
Сульфасалазин	4 (5%)	-	2 (3%)	6 (3%)
НПВП	80 (100%)	60 (100%)	75 (100%)	184 (100%)

Примечание: *n=число пациентов/число случаев

Иммунодепрессанты получали 180/184 (98%) пациентов. В дебюте заболевания по месту жительства, в территориальном медицинском учреждении 118/184 (64%) детей был назначен преднизолон для перорального приема в средней дозе $0,9 \pm 0,25$ мг/кг массы тела в сутки; 178/184 (97%) пациентам проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном с кратностью от 1 до 22 раз в год (Me – 7 (3;10), 147/184 (80%) - внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов от 1 до 10 раз в год (Me - 5(2;7)). Также все дети лечились НПВП.

Наряду с классическими иммунодепрессантами, 78/184 (42%) пациентов получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (табл. 5).

Таблица 5.

Предшествующая терапия ГИБП у пациентов с сЮИА, включенных в исследование.

Препарат	I группа (метотрексат) (n=80)	II группа (ритуксимаб) (n=60)	III группа (тоцилизумаб) (n=75)	Всего (n=184)
Всего	7 (9%)	24 (40%)	47 (53%)	78 (42%)
Инфликсимаб	7	19	17	43
Ритуксимаб	-	-	22	22
Тоцилизумаб	-	5	-	5
Адалимумаб	-	-	6	6
Этенерцепт	-	-	2	2
Число ГИБП				
1	5	24	15	44
2	-	-	20	20
3	-	-	5	5

Исследуемые препараты назначались на фоне приема иммунодепрессантов: метотрексата - у 77/184 (42%), метотрексата с циклоспорином - у 107/184 (58%) пациентов. Преднизолон per os получали 90/184 (49%) детей (табл. 6). Дозы фоновых препаратов оставались стабильными в течение 1 месяца до назначения пульс-терапии метотрексатом, ритуксимаба и тоцилизумаба.

Таблица 6.
Характеристика фоновой терапии у пациентов с сЮИА на момент включения в исследование.

Препарат	I группа (метотрексат) (n=80)	II группа (ритуксимаб) (n=60)	III группа (тоцилизумаб) (n=75)	Всего (n=184)
Преднизолон per os	25 (31%)	27 (45%)	38 (51%)	90 (49%)
Метотрексат (мг/м ² /нед)	48 (60%) 17,4±3,4	11 (18%) 18,3±6,1	29 (39%) 18,5±1,5	77 (42%) 18,0±3,5
Метотрексат +циклоспорин, (мг/м ² /нед, мг/кг/сут)	32 (40%) 16,5±3,5 4,25±0,25	49 (82%) 19,2±4,8 4,0±0,5	46 (61%) 14,5±2,5 4,2±0,75	107 (58%) 16,7±3,6 4,15±05

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, принятое в детской ревматологии. Оценивали следующие показатели: системные проявления (лихорадка, сыпь, органомегалия, лимфаденопатия, кардит, пневмонит, серозит); активность суставного синдрома (число припухших суставов, число суставов с болью при пальпации и движении, число суставов с нарушением функции), функциональный класс пациентов оценивали в соответствии с критериями Штейнброккера: функциональный класс (ФК) I – полная сохранность выполнения ежедневной нагрузки без ограничения, ФК II – адекватная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, несмотря на определенные трудности, ФК III – ограниченная возможность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, ФК IV – полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки; функциональную активность пациентов определяли по данным специального вопросника CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire).

Оценка клинической активности проводилась до начала терапии, далее через 3,6,12 и 24 мес.

Лабораторные показатели активности (содержание гемоглобина в эритроцитах, число эритроцитов, тромбоцитов, лимфоцитов и лейкоцитов крови, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов), иммунологические показатели (сывороточные концентрации С-реактивного белка (СРБ), иммуноглобулинов классов G, M, A), биохимические показатели (общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевая кислота, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, электролиты) определялись до начала терапии и далее каждые 2 недели.

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, ЭХО-кардиография, рентгенологическое исследование пораженных суставов, обследование на туберкулезную инфекцию (кожные туберкулиновые пробы, компьютерная томография органов грудной клетки) перед назначением каждого из препаратов и далее 1 раз в 6 месяцев.

Индивидуальная эффективность терапии оценивалась по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) через 6,12, 24 месяца после начала лечения. Данные критерии включают общую оценку пациентом (родителями) состояния здоровья, глобальную оценку активности болезни врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале ВАШ (баллы), функциональную способность по вопроснику SNAQ, число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции, СОЭ или СРБ.

АКР 30/50/70 и 90 означают, как минимум 30/50/70 или 90% улучшение не менее 3 из 6 критериев, при возможном ухудшении на 30% не более чем одного показателя по сравнению с исходным значением.

Целевыми показателями эффективности проводимой терапии считалась частота достижения стадии неактивной болезни и лекарственной ремиссии заболевания в соответствии с критериями *C.Wallace (2011)*.

Статус неактивной болезни регистрировался исходя из следующих критериев:

- 1) отсутствие суставов с активным артритом;
- 2) отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, органомегалии, генерализованной лимфаденопатии, нормальные значения СОЭ и СРБ;
- 3) отсутствие активности болезни по оценке врача (по ВАШ);
- 4) длительности утренней скованности менее 15 минут.

Если статус неактивной болезни сохранялся в течение 6 последовательных месяцев наблюдения, то регистрировалась лекарственная ремиссия болезни.

Эффективность лечения оценивалась у всех пациентов, которым был проведен как минимум один курс лечения исследуемыми препаратами.

Критерии включения в исследование

1. Наличие системных проявлений заболевания (фебрильная лихорадка и/или кардит, и/или серозит, и/или пневмонит).
2. Активный артрит и/или артралгии.
3. Неэффективность метотрексата и/или комбинированной терапии метотрексатом с циклоспорином (в том числе в сочетании с глюкокортикоидами для перорального приема, и/или внутривенного, и/или внутрисуставного введения).
4. Неэффективность генно-инженерных биологических препаратов с другим механизмом действия.

Критерии исключения: туберкулезная инфекция, обострение очагов хронической инфекции, гепатит С и В, сахарный диабет, почечная или печеночная недостаточность, иммунодефицитное состояние, в том числе ВИЧ-инфекция, нейтропения, повышенная чувствительность к белковым препаратам.

Препараты, использованные в исследовании

1. **Метотрексат** - антагонист фолиевой кислоты, иммунодепрессант.

Схема пульс-терапии метотрексатом

Препарат вводился внутривенно капельно в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю (минимум 25 мг/нед, максимум 75 мг/нед) на протяжении 8-ми последовательных недель. Препарат разводился в 200 мл физиологического раствора и вводился через инфузомат со

скоростью 100 мл/час. Перед пульс-терапией метотрексатом вводились противорвотные средства (трописетрон).

После окончания пульс-терапии метотрексатом, всем пациентам продолжилось внутримышечное введение препарата в дозе 25 мг/м² поверхности тела в неделю. Пульс-терапия метотрексатом проводилась у 80 пациентов с сЮИА. В течение 6 месяцев наблюдались 69 пациентов, 12 месяцев – 51, 24 месяцев – 42 ребенка.

2. Ритуксимаб - синтетическое (генно-инженерное) химерное моноклональное антитело мыши/человека, обладающее специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов.

Схема терапии ритуксимабом

Ритуксимаб вводился внутривенно капельно через инфузомат по стандартной схеме в дозе 375 мг/м² поверхности тела на введение, один раз в неделю на протяжении четырех последовательных недель. Скорость инфузии составляла 2 мл/мин. С целью предотвращения развития постинфузионных реакций проводилось предварительное внутривенное введение глюкокортикоидов, анальгетиков, а также противорвотного препарата (трописетрон). Повторное введение ритуксимаба проводилось через 16-24 недели или в другие сроки, при сохранении или рецидиве системных проявлений, и/или суставного синдрома, и/или высоких лабораторных показателей активности болезни, и/или при необходимости снижения дозы пероральных глюкокортикоидов. Терапия ритуксимабом проводилась 60 пациентам. В течение 6 месяцев наблюдались 60 больных, 12 месяцев – 45, 2-х лет – 39, 3-х лет – 32, 4-х лет – 27, 5 лет - 9 пациентов.

3. Тоцилизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG1.

Схема терапии тоцилизумабом

Тоцилизумаб вводился внутривенно капельно в дозе 12 мг/кг на инфузию - детям с массой тела <30 кг, 8 мг/кг – детям с массой тела ≥30. Все дети в течение 1-2 месяцев получали препарат 1 раз в 2 недели, затем интервал увеличивали до 4 недель между введениями. Инфузии осуществлялись в течение 1 часа со скоростью 10 мл/час в течение первых 15 мин, затем скорость увеличивалась до 130 мл/час. Терапия тоцилизумабом проводилась 75 пациентам. Терапия ритуксимабом проводилась 75 пациентам. В течение 6 месяцев наблюдались 72 больных, 12 месяцев – 61, 2-х лет – 52 пациента.

4. Адалимумаб – рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО α , пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека.

Схема терапии адалимумабом

Препарат вводился в дозе 40 мг (1 шприц) 1 раз в 2 недели подкожно в область живота, после обработки кожи спиртовой салфеткой. Доза и режим введения адалимумаба оставались неизменными на всем сроке наблюдения. Терапия адалимумабом проводилась 10 пациентам. В течение 6 месяцев наблюдались 7 больных, 12 месяцев – 4, 2-х лет – 2 пациента.

5. Этанерцепт - гибридная димерная белковая молекула, состоящая из ФНО рецептора с молекулярной массой 75 kD, соединенная с Fc фрагментом (CH2 и CH3 области) человеческого IgG1.

Схема терапии этанерцептом

Доза препарата определялась из расчета 0.4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводился 2 раза в неделю с интервалами 3-4 дня между инъекциями. Доза корректировалась в соответствии с изменениями массы тела пациентов. Терапия этанерцептам проводилась 4 пациентам. Терапия адалимумабом проводилась 10 пациентам. В течение 6 месяцев наблюдались 4 больных, 12 и 24 месяцев – 3 пациента.

Оценка безопасности терапии проводилась методом регистрации числа нежелательных явлений.

Под нежелательным явлением (НЯ) понималось любое неблагоприятное изменение в медицинском состоянии пациента, получающего лекарственный препарат, независимо от причинной связи с лечением.

Регистрировались следующие нежелательные явления:

- 1) инфузионные и инъекционные реакции, возникшие в момент инфузии/инъекции препарата и в течение 24 часов после нее;
- 2) изменения лабораторных показателей, по данным клинического, биохимического и иммунологического анализов крови;
- 3) инфекционные (отдельно выделялись серьезные инфекционные НЯ).

Среди серьезных НЯ отдельно выделялось развитие синдрома системного воспалительного ответа.

Синдром системного воспалительного ответа диагностировался при изменении как минимум двух из следующих четырех параметров: температуры тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД), числа лейкоцитов в сочетании с повышением сывороточного уровня прокальцитонина выше 2 мг/мл.

Отдельно учитывались случаи необходимости прекращения терапии из-за возникшего НЯ.

Число нежелательных явлений рассчитывалось по формуле $\text{число НЯ/пациенто-год} \times 100 = \text{число НЯ на 100 пациенто-лет}$. Под пациенто-годом понимался суммарный срок наблюдения за пациентами в годах.

Дизайн исследования – проспективное когортное исследование в течение 10 лет. При сравнении групп использовались ретроспективные данные.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере в пакете программ Statistica 6.0. (StatSoftInc.,Tulsa,Ok,USA). Для выборок, не подчинявшихся нормальному распределению, приводились в качестве описательных статистик медиана (50-й перцентиль), а также 25-й и 75-й перцентили (нижний и верхний квартиль). Для нормально распределенных выборок были представлены выборочное среднее и стандартное отклонение. Статистический анализ зависимых переменных, не подчинявшихся нормальному распределению, проводился методом Friedman ANOVA and Kendalls concordance. Полученные результаты считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Из методов параметрической статистики использовался расчет средних величин (M), средней ошибки средней арифметической (m), отклонения от среднеарифметической (σ) и критерия достоверности разницы средних величин (t) и χ^2 . Результаты считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим и Формулярным Комитетами, Ученым Советом ФГБУ «НЦЗД» РАМН. Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на введение препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная оценка влияния пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом на клинические и лабораторные показатели активности заболевания у пациентов с сЮИА через 6 месяцев

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Лихорадка

У 96% пациентов III группы лихорадка купировалась после первой инфузии тоцилизумаба. До начала лечения фебрильная лихорадка наблюдалась у 169/184 (92%) больных (90%, 95%, 91% в I, II, III группе, соответственно).

Через месяц лихорадка купировалась у 23%, 37%, 100% пациентов, через 3 месяца - у 47%, 55%, 100%, через 6 месяцев – у 65%, 75%, 100% пациентов I, II, III групп, соответственно.

Сыпь

Высыпания на коже на момент включения в исследование отмечались у 96/184 (52%) пациентов (50%, 68%, 40% в I, II, III группе, соответственно). Через месяц сыпь купировалась у 10%, 13%, 45% пациентов, через 3 месяца – у 30%, 37%, 60%, через 6 месяцев – у 46%, 50%, 85% пациентов I, II, III группы, соответственно.

Опасные для жизни внесуставные проявления и органомегалия

До начала лечения опасные для жизни системные проявления (кардит, пневмонит, полисерозит) диагностировались у 74/184 (40%) пациентов (33%, 63%, 3% в I, II, III группе, соответственно). Учитывая жизнеугрожающее состояние больным I и II группы проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10-15 мг/кг на инфузию в течение 3-5 последовательных дней. Через 1 месяц висцериты купировались у 85%, 100%, 100% пациентов I, II, III групп, соответственно. К 3 месяцу ни в одной группе жизнеугрожающие системные проявления не диагностировались.

До начала лечения гепато- и/или спленомегалия выявлялась у 108/184 (59%) пациентов (40%, 38%, 55% в I, II, III группе, соответственно).

К 6 месяцу умеренная гепато- и спленомегалия сохранялись у 5%, 6%, 5% пациентов, лечившихся высокими дозами метотрексата, ритуксимабом и тоцилизумабом, соответственно.

Число системных проявлений на одного больного

Через 1 месяц во всех трех группах наблюдалось уменьшение числа системных проявлений на одного больного. У пациентов, лечившихся метотрексатом в высокой дозе и ритуксимабом, отмечалась положительная тенденция, у детей, получавших тоцилизумаб - статистически значимая динамика по сравнению с фоновым значением и показателями у больных I и II группы (рис. 1). У пациентов, лечившихся ритуксимабом и метотрексатом, динамика стала статистически достоверной через 3 месяца (рис. 1).

Через 6 месяцев число системных проявлений значительно уменьшилось во всех трех группах (рис. 1). У пациентов, лечившихся тоцилизумабом, этот показатель был достоверно меньше, чем у больных, получавших метотрексат в высокой дозе и ритуксимаб. Ремиссия внесуставных проявлений была достигнута у 55%, 45%, 84% пациентов I, II, III группы, соответственно (табл. 8).

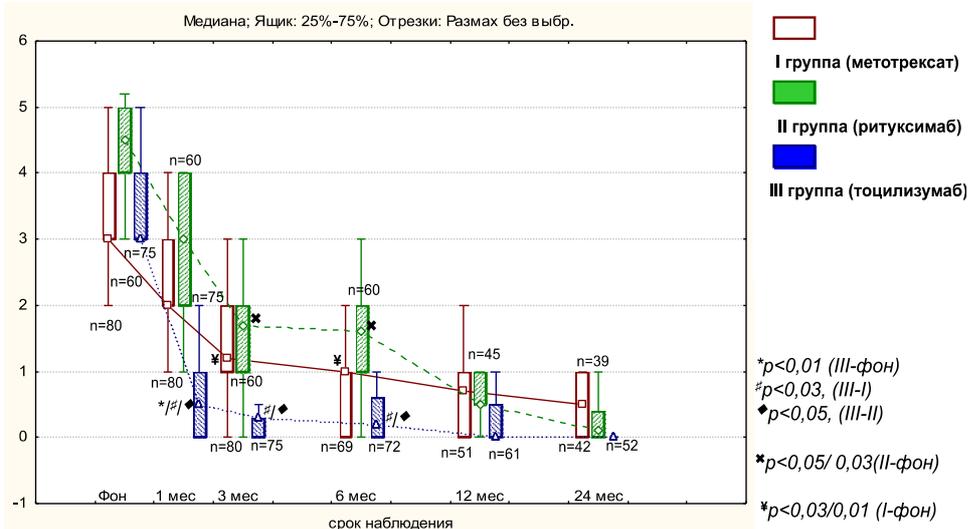


Рис. 1. Динамика числа системных проявлений на одного больного у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом.

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Уже через месяц у детей, лечившихся тоцилизумабом (III группа), число суставов с активным артритом достоверно уменьшилось, у больных I и II группы отмечалась лишь положительная динамика (рис. 2).

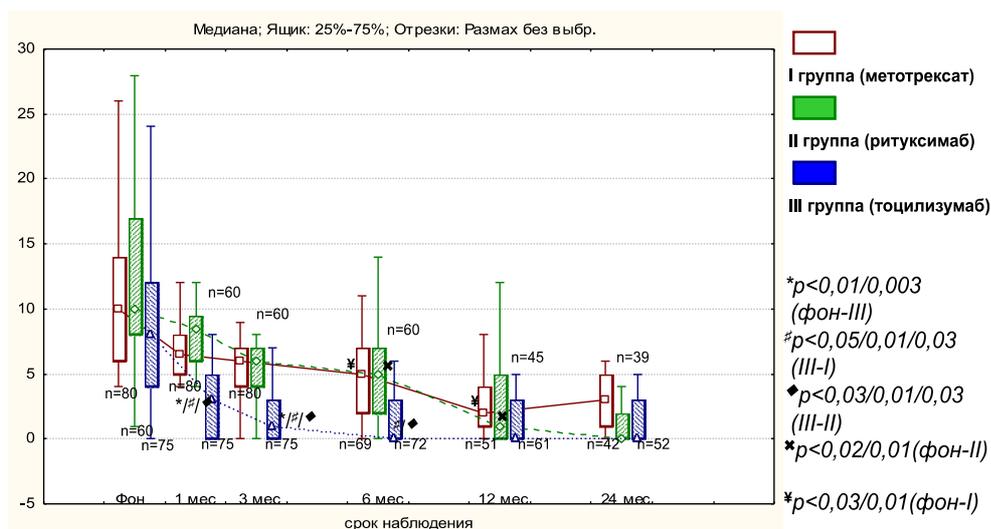


Рис. 2. Динамика числа суставов с активным артритом у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом.

Через 6 месяцев у пациентов I и II группы динамика стала статистически значимой, медиана числа суставов с активным артритом уменьшилась в 2 и 2,2 раза; у детей,

получавших тоцилизумаб – в 7 раз (рис. 2). Число суставов с активным артритом у пациентов, получавших тоцилизумаб, было достоверно меньше, чем у детей I и II группы.

Распространенность суставного синдрома сократилась у пациентов всех групп. Полиартрит сохранялся у 29% и 46% больных I и II группы, соответственно (до – у 65% и 82%), и купировался у всех пациентов III группы. По типу олигоартрита суставной синдром протекал у 36%, 29%, 28% пациентов в 3-х группах. Ремиссия суставного синдрома через 6 месяцев констатирована у 35%, 25%, 65% больных, лечившихся метотрексатом в высокой дозе, ритуксимабом и тоцилизумабом, соответственно (табл. 10).

Динамика функционального статуса

До включения в исследование функциональная недостаточность суставов и инвалидизация наблюдалась у 143/184 (78%) пациентов.

Через 6 месяцев функциональные нарушения в суставах (I ФК) отсутствовали уже у 40%/40%/70% пациентов (до начала лечения - у 10%,15%/38%); умеренные функциональные нарушения (II ФК) наблюдались у 45%/45%/35% (до начала лечения – у 15%/40%/51%); тяжелая функциональная недостаточность (III ФК) регистрировалась у 15%/10%/3% пациентов I, II, III групп, соответственно (до начала лечения – 15%/30%/9%), обездвиженность сохранялась (IV ФК) у 5% больных второй группы (до начала лечения - 15%/15%/1% пациентов I, II, III групп соответственно).

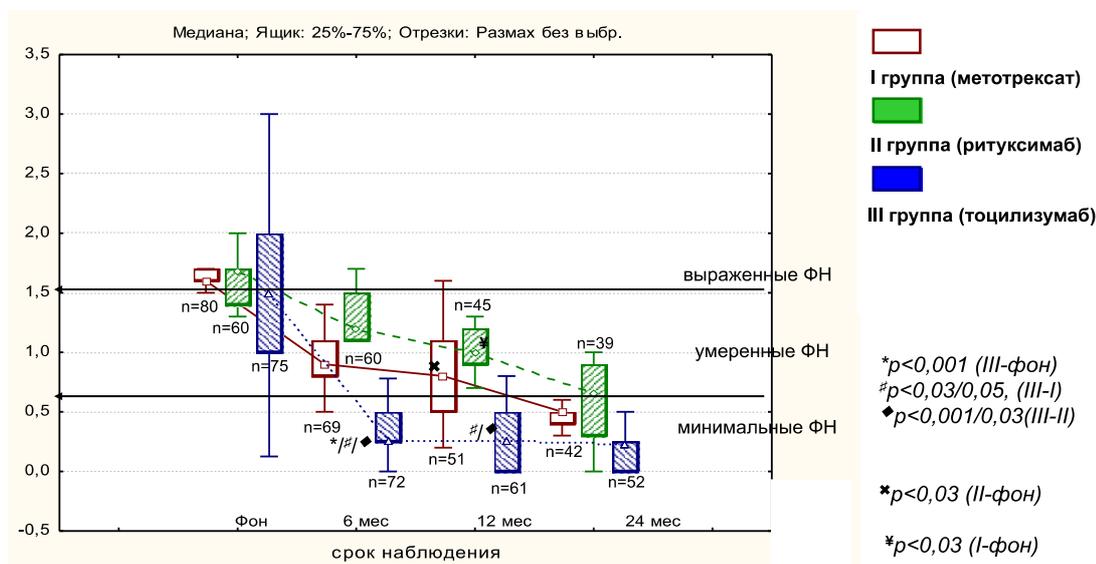


Рис. 3. Динамика индекса функциональной недостаточности (CHAQ) у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом.

У всех детей также улучшилась функциональная активность по индексу CHAQ. У пациентов, получавших тоцилизумаб, эта динамика была статистически значимой по сравнению с фоновым значением и по сравнению с показателями в I и II группе (рис. 3). У пациентов, лечившихся метотрексатом в высокой дозе и ритуксимабом, отмечалась тенденция к улучшению.

У всех больных I группы и у 65% пациентов II группы показатель индекса СНАQ стал <1,5, что свидетельствовало об умеренной функциональной недостаточности; у 75% больных III группы - <0,5, что отражало минимальную функциональную недостаточность (рис. 3).

Через 3 месяца медиана показателей субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и активности болезни по мнению врача по ВАШ уменьшилась во всех трех группах. У пациентов, лечившихся тоцилизумабом, динамика была статистически значимой по сравнению с фоновым значением и достоверно более выраженной в сравнении с показателями в I и II группе (табл. 7).

Таблица 7.

Динамика показателей субъективной оценки общего самочувствия и активности болезни по мнению пациента (или его родителя) и врача по ВАШ у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом

Препарат	I группа (метотрексат) (n=80)	II группа (ритуксимаб) (n=60)	III группа (тоцилизумаб) (n=75)
Фон			
ВАШ врача	70 (60;80)	80 (70;90)	80 (70;80)
ВАШ пациента	75 (70;80)	75 (50;80)	80 (60;90)
Через 3 мес			
ВАШ врача	50 (30;60)	60 (40;70)	35 [#] / [#] (30;50)
ВАШ пациента	45 (25;50)	55 (40;65)	30 [#] / [#] (20;40)
Через 6 мес			
ВАШ врача	40 [¥] (20;45)	40 [*] (20;60)	20 [#] / [#] (10;25)
ВАШ пациента	35 [¥] (15;35)	45 [*] (40;55)	15 [#] / [#] (10;25)
Через 12 мес			
ВАШ врача	25 [¥] (10;25)	18 [*] (15;25)	7 (5;15)
ВАШ пациента	20 [¥] (10;20)	15 [*] (5;20)	10 (5;15)
Через 24 мес			
ВАШ врача	15 (10;15)	10 (5;20)	5 (4;10)
ВАШ пациента	10 (5;15)	7 (5;15)	5 (0;10)

[#]p<0,03/0,05, p<0,05/0,03 - III-I, [□]p<0,05/0,03, p<0,03/0,01 - III-II

[¥]p<0,05/0,05, p<0,03/0,01 - I-фон, ^{*}p<0,05/0,05, p<0,03/0,01 - II-фон, ^{*}p<0,03/0,01, p<0,01/0,001 - III-фон

Статистически значимой динамика этих показателей у больных, которым проводилась пульс-терапия метотрексатом и анти В клеточная терапия, стала через 6 месяцев.

Динамика лабораторных показателей активности

Наиболее быстро лабораторные показатели активности снижались у пациентов, лечившихся тоцилизумабом.

Через 1 месяц у всех больных III группы показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ достоверно снизились и стали соответствовать нормальным значениям; у детей, лечившихся метотрексатом в высокой дозе и ритуксимабом, наблюдалась лишь положительная динамика, которая стала статистически значимой через 6 месяцев (рис. 4,5). Достоверной разницы между I и II группами на этом сроке наблюдения не зарегистрировано. Через 6 месяцев показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ нормализовались у 70%,50%/100% и 40%, 30%, 100% пациентов I, II, III групп, соответственно.

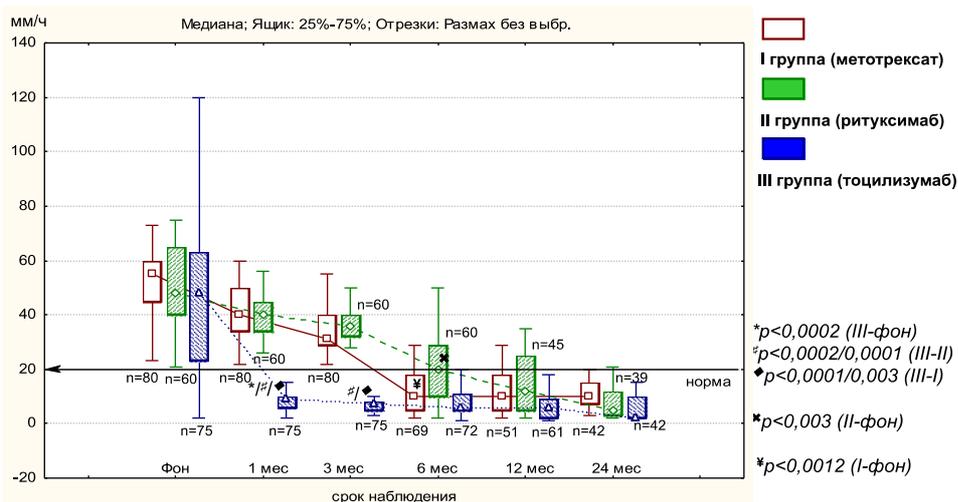


Рис. 4. Динамика показателя СОЭ у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом.

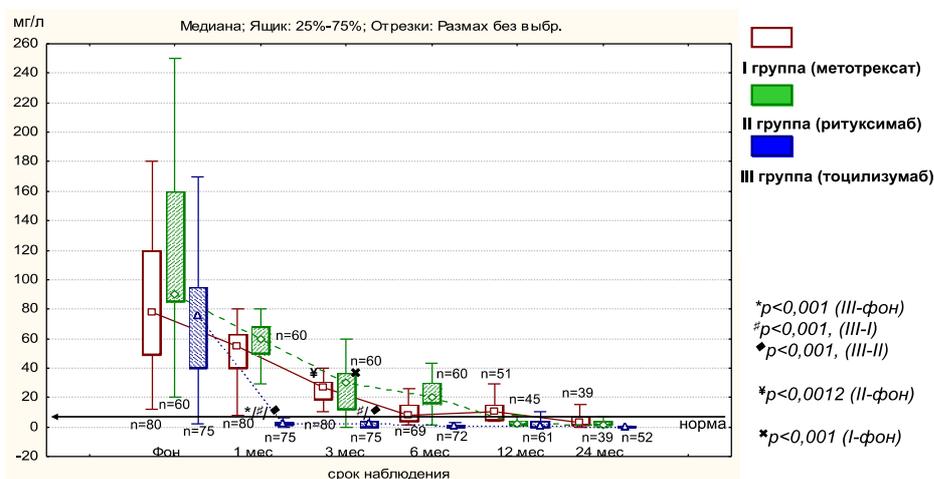


Рис. 5. Динамика показателя сывороточной концентрации СРБ у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом.

До начала исследования у 138/184 (75%) пациентов выявлялась гипохромная анемия. Через месяц уровень гемоглобина достоверно повысился до нижней границы нормы у 65% пациентов, лечившихся тоцилизумабом, у больных I и II группы отмечена положительная тенденция (рис. 6).

Через 3 месяца у пациентов, получавших тоцилизумаб, уровень гемоглобина, по-прежнему, был достоверно выше по сравнению с фоновым значением и соответствующим показателем у детей, лечившихся метотрексатом в высокой дозе и ритуксимабом (рис. 6).

Через 6 месяцев у пациентов I и II группы динамика уровня гемоглобина стала статистически значимой, а у 65% детей, лечившихся тоцилизумабом, он стал соответствовать нормальным значениям (рис. 6).

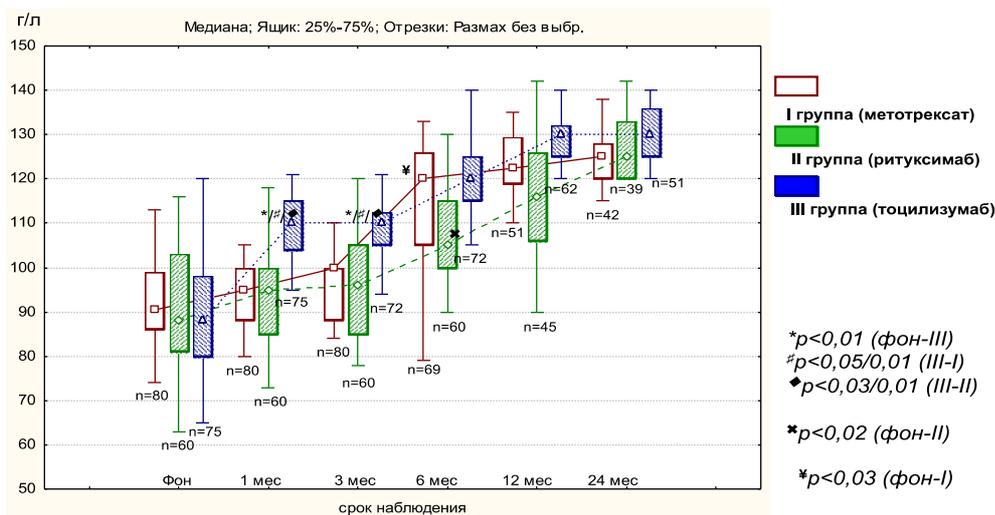


Рис. 6. Динамика показателя уровня гемоглобина у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом.

Тромбоцитоз и лейкоцитоз до начала исследования регистрировались у 132/184 (72%) и у 101/184 (55%) пациентов, соответственно (табл. 3). Наиболее выражен лейкоцитоз был у пациентов I и II группы.

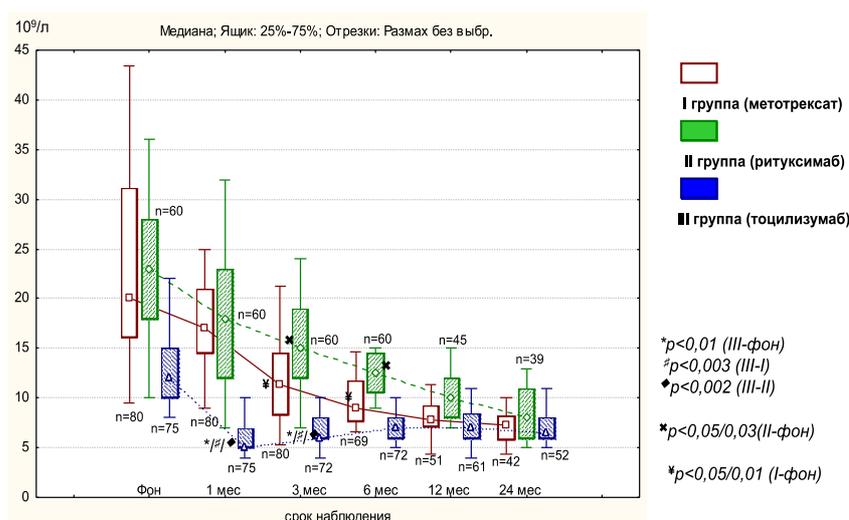


Рис. 7. Динамика числа лейкоцитов в периферической крови у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом.

Через 1 месяц число лейкоцитов и тромбоцитов нормализовалось у 100% и 80% пациентов III группы, и было достоверно ниже, чем у больных I и II группы; у пациентов, лечившихся метотрексатом в высокой дозе и ритуксимабом, наблюдалась тенденция к снижению этих показателей (рис.7,8).

Через 3 месяца у больных I и II группы динамика числа лейкоцитов в периферической крови стала статистически значимой, и сохранилась тенденция к снижению числа тромбоцитов. Число лейкоцитов нормализовалось у 30%, 15%, 95%, число тромбоцитов – у 25%, 15%, 85% пациентов I, II, III группы, соответственно.

Через 6 месяцев число лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови находилось в пределах нормы у всех детей, лечившихся тоцилизумабом, и у 55%/45% и 60%/50% пациентов, получавших метотрексат в высокой дозе и ритуксимаб, соответственно.

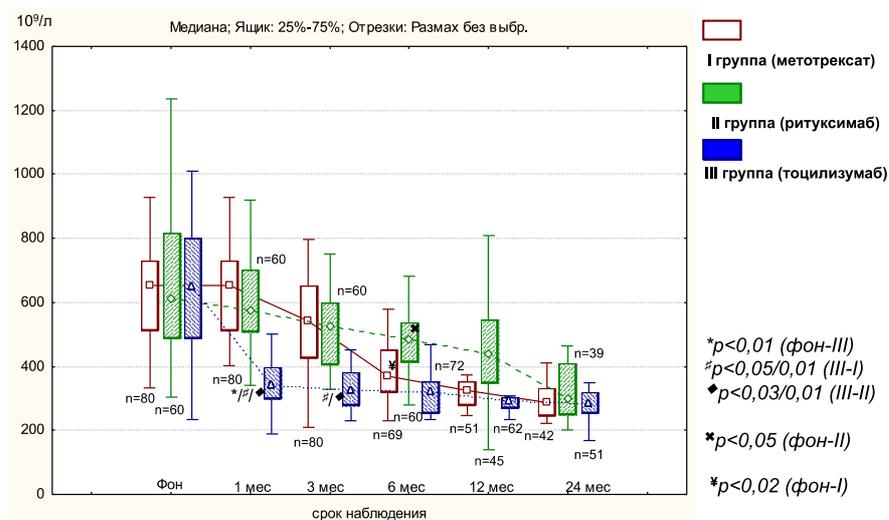


Рис. 8. Динамика числа тромбоцитов в периферической крови у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом.

Сравнительная оценка влияния пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом на клинические и лабораторные показатели активности заболевания у пациентов с сЮИА через 12 месяцев

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Периодические подъемы температуры сохранялись у 15% и 9% пациентов I и II группы; высыпания на коже - у 10%, 5%, 5% больных I, II, III группы, соответственно.

Жизнеугрожающие системные проявления не рецидивировали; незначительное увеличение размеров печени и селезенки сохранялось у 2% детей II группы.

Число системных проявлений на одного больного

Число системных проявлений достоверно уменьшилось во всех трех группах (рис. 1); у пациентов, лечившихся тоцилизумабом, медиана этого показателя через год стала равна 0.

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Число суставов с активным артритом статистически значимо уменьшилось у всех детей, оставшихся в исследовании, достоверной разницы между группами не было (рис. 2).

Полиартрит сохранялся у 25% и 14% пациентов I и II группы, олигоартрит - у 30%, 31%, 28% больных 3-х групп (табл. 9).

Динамика функционального статуса

Полная функциональная способность (ФК I) регистрировалась у 50%/70%/70%; умеренное ограничение функциональной способности (ФК II) - у 45%/25%/30% пациентов I, II, III групп, соответственно. Выраженные ограничения функциональной активности (ФК III) сохранялись у 5%/5% пациентов I и II группы. Ограничения функциональной способности, приводящие к полной потере возможности выполнения

нормальной ежедневной нагрузки, не были зарегистрированы ни у одного больного (до начала лечения – у 15%/15%/1% в I, II, III группе, соответственно).

Выраженные функциональные нарушения (показатель индекса СНАQ>1,5) сохранялись у 5% пациентов, лечившихся метотрексатом, умеренные (показатель индекса СНАQ<1,5) - у 70%, 100%, 15% у пациентов I, II, III группы, соответственно; минимальные (показатель индекса СНАQ<0,5) – у 25% и 85% больных, лечившихся метотрексатом и тоцилизумабом, соответственно (рис. 3).

Показатели субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и общей активности болезни врачом (по данным ВАШ) достоверно улучшились у всех наблюдаемых больных. Статистически значимой разницы по этим показателям в 3-х группах детей на этом сроке наблюдения не было (табл. 7).

Динамика лабораторных показателей активности

Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали нормальным значениям у 85%, 70%, 100% и 50%, 100%, 98% пациентов (рис. 4,5); показатель уровня гемоглобина - у 80%, 65%, 100% больных I, II, III группы, соответственно (рис. 6).

Число лейкоцитов соответствовало нормальным значениям у 75%, 65%, 95%, число тромбоцитов в периферической крови – у всех больных, получавших метотрексат и тоцилизумаб и у 75% - ритуксимаб (рис. 7,8).

Лабораторные показатели полностью нормализовались у 50%, 70% и 95% пациентов I, II, III группы, соответственно.

Сравнительная оценка влияния пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом на клинические и лабораторные показатели активности заболевания у пациентов с сЮИА через 24 месяца

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Лихорадки, висцеритов и органомегалии не было ни у одного пациента, оставшегося в исследовании. Высыпания на коже сохранялись у 5% и 2% больных I и III группы, соответственно.

Число системных проявлений на одного больного

Число системных проявлений на одного больного составило 0,5 (0;1), 0,2 (0;0,2), 0,05 (0;0,5) во I, II и III группе, соответственно). У больных, получавших метотрексат в высоких дозах, этот показатель был достоверно выше, чем у пациентов, II и III группы, соответственно (рис. 1).

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Число суставов с активным артритом статистически значимо уменьшилось у всех детей, оставшихся в исследовании, достоверной разницы между группами не было (рис. 2).

Полиартрит сохранялся у 10% пациентов I и II групп, олигоартрит - у 30%, 18%, 25% больных 3-х групп (табл. 9).

Динамика функционального статуса

Полная функциональная способность суставов (ФК I) регистрировалась у 75%/80%/90% детей, ограничения функциональной активности, не влияющие на способность к самообслуживанию (ФК II) – у 25%/20%/10% пациентов I, II, III групп, соответственно.

На этом сроке наблюдения ни у одного больного не было зарегистрировано выраженного ограничения способности к самообслуживанию и обездвиженности (ФК III и IV).

Выраженные функциональные нарушения по вопроснику СНАQ (показатель индекса СНАQ>1,5) не регистрировались ни в одной из групп, умеренные (показатель индекса СНАQ<1,5) - у 40% пациентов, лечившихся ритуксимабом, минимальные (показатель индекса СНАQ<0,5) – у 100%, 60% и 100% больных I, II, III группы, соответственно (рис. 3). По данным визуальных аналоговых шкал через 24 месяца общее самочувствие всех пациентов, оставшихся в исследовании, не страдало, а активность болезни либо полностью отсутствовала, либо была минимальной (табл. 7).

Динамика лабораторных показателей активности

Показатель СОЭ был в пределах нормы у всех больных I и III группы и 98% пациентов II группы; показатель сывороточной концентрации СРБ - у всех детей, получавших ГИБП и у 90% - метотрексат в высокой дозе (рис. 4,5).

Частота, длительность и сроки наступления ремиссии внесуставных проявлений

Через 6 и 12 месяцев частота развития ремиссии внесуставных проявлений составила 55%, 45%, 84%, и 65%, 75%, 93%, в I, II, III группах, соответственно (табл. 8).

Через 24 месяца частота индукции ремиссии внесуставных проявлений у детей, лечившихся ГИБП, достоверно не отличалась - составила 95% и 96% во II (ритуксимаб) и в III (тоцилизумаб) группе, соответственно, и была достоверно выше, чем у пациентов, которым проводилась пульс-терапия метотрексатом (76%) (табл. 8).

Таблица 8.

Частота развития ремиссии системных проявлений у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом

Препарат	I группа (n=80)	II группа (n=60)	III группа (n=75)
Через 6 мес	38/69 (55%)	27/60 (45%)	61/72 (84%)
Через 12 мес	33/51 (65%)	34/45 (75%)	57/61 (93%)
Через 24 мес	32/42 (76%)	37/39 (95%)	50/52 (96%)
Срок наступления ремиссии	8 (3;10)	7 (2;9)	2 ^{#*} (1;3)
Длительность ремиссии	16 (14;21)	17 (15;22)	22 ^{#*} (21;23)

[#]p<0,05/p<0,03 - III-I

^{*}p<0,05/p<0,03 - III-II

Лечение тоцилизумабом индуцировало ремиссию системных проявлений в достоверно более короткие сроки, чем терапия ритуксимабом и метотрексатом в высокой дозе (через 8 (3;10), 7 (2;9), 2 (1;3) мес) (табл. 8).

В течение 2-х лет наблюдения длительность ремиссии внесуставных проявлений у пациентов, лечившихся тоцилизумабом, была достоверно продолжительнее, чем у детей, получавших метотрексат в высокой дозе и ритуксимаб (16, 17, 22 мес в I, II, III группе, соответственно (табл. 9). У пациентов I и II группы сроки развития ремиссии системных проявлений и ее продолжительность достоверно не отличались (табл. 8).

Частота развития и длительность ремиссии суставного синдрома

Через 6 и 12 месяцев частота развития ремиссии артрита составила 35%, 25%, 67% и 45%, 55%, 72% в 3-х группах пациентов, соответственно (табл. 9).

Через 24 месяца частота достижения ремиссии артрита у пациентов, лечившихся ГИБП, уже достоверно не отличалась и составила 72% и 85% во II (ритуксимаб) и III (тоцилизумаб) группе, соответственно; и была достоверно выше, чем в I группе (пульс-терапия метотрексатом) (60%) (табл. 9).

Тоцилизумаб индуцировал ремиссию артрита в достоверно более короткие сроки, чем метотрексат в высоких дозах и ритуксимаб (через 8, 7, 3 мес в I, II, III группе, соответственно) (табл. 9).

Таблица 9.
Динамика характера суставного синдрома у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом

Препарат	I группа (n=80)	II группа (n=60)	III группа (n=75)
Фон			
- полиартрит	52 (65%)	49 (82%)	37 (50%)
- олигоартрит	16 (23%)	9 (15%)	19 (25%)
- артралгии	12 (15%)	2 (3%)	19 (25%)
Через 6 мес			
- полиартрит	29%	46%	-
- олигоартрит	36%	29%	28%
- артралгии	-	-	5%
- ремиссия	35%	25%	67%
Через 12 мес			
- полиартрит	25%	14%	-
- олигоартрит	30%	31%	28%
- артралгии	-	-	-
- ремиссия	45%	55%	72%
Через 24 мес			
- полиартрит	10%	10%	-
- олигоартрит	30%	18%	15%
- артралгии	-	-	-
- ремиссия	60%	72%	85%
Срок наступления ремиссии	8 (4;10)	7 (3;10)	3 ^{#*} (1;5)
Длительность ремиссии	16 (14;20)	17 (15;21)	21 ^{#*} (19;23)

[#]p<0,03/p<0,05 - III-I, * p<0,05/p<0,05 - III-II

Частота развития и длительность ремиссии болезни

Терапия тоцилизумабом индуцировала развитие стадии неактивной болезни/ремиссии у 44/75 (58%) пациентов в среднем через 3 месяца (мин. 2 мес, макс. 7 мес.) (табл.10). Максимальный эффект лечения наблюдался в течение первых 3-х месяцев. У 25/44 (57%) и у 36/44 (84%) пациентов стадия неактивной болезни и ремиссия были констатированы через 3 и 6 месяцев терапии. После 12 месяцев темп нарастания эффекта лечения тоцилизумабом значительно снизился: на втором году наблюдения ремиссия была констатирована у 7/43 (17%) пациентов.

Терапия ритуксимабом индуцировала ремиссию болезни у 55% (33/60) пациентов (у 9/33 (27%) — после 1-го курса, у 16/33 (48%)— после 2-го, у 5/33 (15%) — после 3-го, у 2/33 (6%) — после 4-го, у 1/33 (3%) — после 5-го), в среднем через 8 месяцев (табл. 10). Эффект ритуксимаба развивался медленно. Через 3 месяца наблюдения терапевтический эффект антител к CD 20+ В лимфоцитам был минимальным. Стадия неактивной болезни была зарегистрирована лишь у 6/33 (18%) пациентов. К 6 месяцу эффект нарастал и стадия неактивной болезни и ремиссия после проведения первого курса лечения ритуксимабом были достигнуты у 15/33 (45%) пациентов. Максимальный эффект анти В клеточной терапии наблюдался через год, после проведения второго курса. Ремиссия была констатирована у 25/33 (76%) пациентов. После 3 и 4 курсов лечения темп нарастания эффекта снизился, и ремиссия болезни через 24 месяца была зарегистрирована у 7/33 (20%) пациентов. Через 24 месяца разница по частоте индукции ремиссии при применении тоцилизумаба и ритуксимаба нивелировалась (58% и 55%, соответственно). В течение 3,4,5 лет наблюдались 34, 27 и 9 пациентов. Ремиссия болезни сохранялась у 72%, 74%, и 100% пациентов, соответственно.

Наименее эффективной была пульс-терапия метотрексатом. Она индуцировала ремиссию сЮИА у 36/80 (45%) пациентов, что достоверно меньше, чем при лечении ГИБП. Максимальный эффект лечения метотрексатом в высокой дозе наблюдался в течение первых 6 месяцев. У 12/36 (33%) и 24/36 (67%) стадия неактивной болезни и ремиссия были зарегистрированы через 3 и 6 месяцев болезни.

После 24 недель наблюдения темп нарастания эффекта пульс-терапии метотрексатом снизился, через 12 и 24 месяца ремиссия была достигнута у 4/36 (11%) и у 8/36 (22%) пациентов, соответственно.

Таблица 10.

Срок наступления и длительность стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом.

Показатель	I группа (n=80)	II группа (n=60)	III группа (n=75)
Срок наступления ремиссии	8 (4;11)	8 (3;10)	3 ^{#/·} (1;5)
Длительность ремиссии	16 (14;19)	17 (14;21)	21 ^{#/·} (19;23)

[#]p<0,03/p<0,01 - III-I, [·]p<0,03, p<0,05 - III-II

Через 24 месяца частота индукции ремиссии при применении пульс-терапии метотрексатом была достоверно меньше, чем на фоне лечения ритуксимабом и тоцилизумабом (45, 55, 58%).

Сравнительный анализ выживаемости пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

На протяжении 24 месяцев наблюдения метотрексат был отменен 38 (48%), ритуксимаб – 20 (33%), тоцилизумаб – 23 (31%) пациентам. Через 6 месяцев выживаемость терапии была сопоставима и составляла 86%/100%/96% в I, II, III группе, соответственно (рис. 9).

В первые 6 месяцев наблюдения метотрексат был отменен 11 (14%) пациентам в связи с первичной неэффективностью; тоцилизумаб - 3 (4%) больным, из них 2 - в связи анафилактической реакцией на введение препарата, 1 – из-за отказа родителей от продолжения терапии.

Через 12 месяцев выживаемость терапии уменьшилась во всех 3-х группах. У пациентов, получавших ритуксимаб и тоцилизумаб, она была сопоставима и составляла 75% и 82%, у больных, которым проводилась пульс-терапия метотрексатом, - 63% и была достоверно меньше, чем у пациентов, лечившихся ГИБП (рис. 9). Через 12 месяцев препараты были отменены 44 (24%) пациентам: 18 (23%), 15 (25%) и 11 (17%) из I, II и III группы, соответственно.

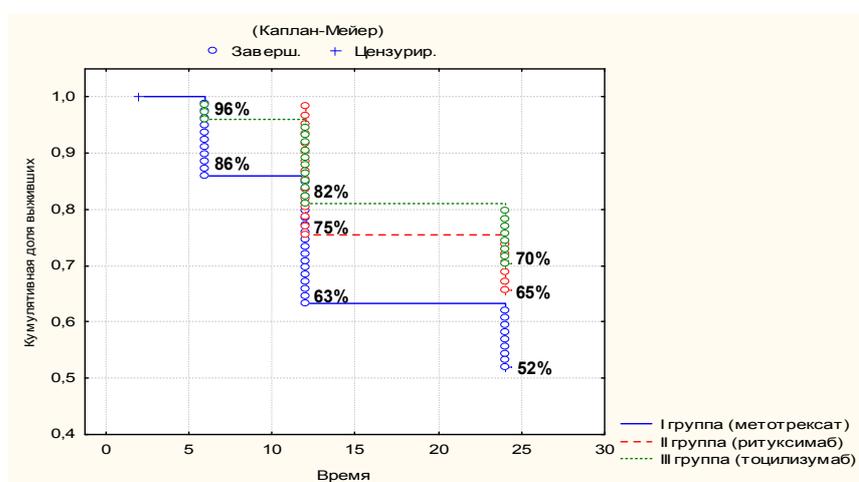


Рис. 9. Сравнительная выживаемость пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом у пациентов с сЮИА.

Причины отмены: первичная неэффективность – у 15 (25%) пациентов II группы, парциальная неэффективность у 4 (5%) и 5 (8%) больных I и III группы; вторичная неэффективность у 14 (18%) и 5 (7%) детей I и III группы, соответственно. У 1-го больного из III группы тоцилизумаб был отменен в связи с развитием болезни Крона (табл. 11).

Таблица 11.
Причины отмены метотрексата, ритуксимаба и тоцилизумаба у пациентов с сЮИА

Причина отмены	I группа (метотрексат) (n=80)	II группа (ритуксимаб) (n=60)	III группа (тоцилизумаб) (n=75)
Всего	38 (48%)	20 (33%)	23 (31%)
Первичная неэффективность	11 (14%)	15 (25%)	-
Парциальная неэффективность	8 (10%)	3 (5%)	7 (9%)
Вторичная неэффективность	16 (20%)	2 (3%)	8 (11%)
Отказ родителей	-	-	1
Инфузионные реакции	-	-	2
Дебют болезни Крона	-	-	1
Низкая комплаентность	-	-	2
Возраст 18 лет	3	-	2

Через 24 месяца кумулятивная выживаемость терапии у детей II и III группы составила 65% и 70%, и была сопоставима, у пациентов, лечившихся метотрексатом в высокой дозе - 52% и была достоверно меньше, чем у пациентов, получавших ГИБП (рис. 9).

Основной причиной отмены всех трех препаратов была неэффективность: первичная, парциальная и вторичная (табл. 11).

Влияние пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом на фоновую терапию ГК у пациентов с сЮИА

До включения в исследование 90/184 (49%) пациентов получали преднизолон для перорального приема в дозе 0,5 (0,5; 0,7) мг/кг/сут; 147/184 (80%) больным проводились внутрисуставные инъекции ГК с кратностью 5 (2;7) раз в год; 178/184 (97%) - пульс-терапия метилпреднизолоном с кратностью 7 (3;10) раз в год (табл. 12).

На фоне лечения доза преднизолона была снижена у 69/90 (77%) (18 (72%), 17 (63%), 33 (87%) пациентов 3-х групп, соответственно) в 2, 2,5 и 10 раз. Преднизолон был отменен 10 (11%) пациентам (у 2 (8%), 3 (5%) и 5 (7%) больных I, II, III группы, соответственно) (табл. 13).

Таблица 12.
Терапия глюкокортикоидами у пациентов с сЮИА до назначения пульс-терапии метотрексатом, ритуксимаба и тоцилизумаба.

Препарат	I группа (метотрексат) (n=80)	II группа (ритуксимаб) (n=60)	III группа (тоцилизумаб) (n=75)	Всего (n=184)
Преднизолон per os доза, мг/кг/сут	25 (31%) 0,6 (0,5;0,7)	27 (45%) 0,5 (0,5;0,7)	38 (51%) 0,5 (0,4;0,7)	90 (49%) 0,5 (0,5;0,7)
Пульс-терапия ГК	69 (86%)	51 (85%)	58 (77%)	178 (97%)
ГК в/с	50 (63%)	54 (90%)	43 (57%)	147 (80%)

Таблица 13.
Динамика снижения суточной дозы преднизолона у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом.

Препарат	I группа (метотрексат) (n=80)	II группа (ритуксимаб) (n=60)	III группа (тоцилизумаб) (n=75)	Всего (n=184)
Фон, мг/кг/сут	0,6 (0,5;0,7)	0,5 (0,5;0,7)	0,5 (0,4;0,7)	0,5 (0,5;0,7)
Через 12 мес	0,5 (0,4;0,5)	0,4 (0,3;0,5)	0,1 ^{#*} (0,04;0,2)	0,3 (0,2;0,4)
Через 24 мес	0,3 [‡] (0,3;0,4)	0,2* (0,2;0,3)	0,05 ^{#*} (0,05;0,1)	0,2 (0,2; 0,3)

[#]p<0,03/p<0,01, III - I[‡] p<0,01, I-фон

*p<0,02, II-фон, [‡]p<0,03/p<0,05, III-II

Пульс-терапию метилпреднизолоном и внутрисуставное введение ГК прекратили у 159/178 (89%) и 127/147 (86%) пациентов с сЮИА, соответственно (табл. 13,14).

Достоверно более выраженным гормонсберегающим эффектом обладали ГИБП (тоцилизумаб и ритуксимаб), менее выраженным – пульс-терапия метотрексатом (табл. 13,14). Внутривенные инфузии и внутрисуставные инъекции через 6 месяцев наблюдения были прекращены у 100% пациентов, лечившихся ритуксимабом и тоцилизумабом, и у 50% и 43% - метотрексатом в высокой дозе. Через 2 года внутривенное и внутрисуставное введение ГК было прекращено у 72% и 62% пациентов, получавших метотрексат в высокой дозе.

Таблица 14.

Потребность в применении ГК у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимаба и тоцилизумаба.

Препарат	I группа (метотрексат) (n=80)	II группа (ритуксимаб) (n=60)	III группа (тоцилизумаб) (n=75)	Всего (n=184)
Доза ГК снижена	18/25 (72%)	17/27 (67%)	33/38 (87%)	68/90 (75%)
ГК per os отменены	2/25 (8%)	3/27 (11%)	5/38 (13%)	10/90 (11%)
ГК в/в отменены	50/69 (72%)	51/51 (100%)	58/58 (100%)	159/178 (89%)
ГК в/с отменены	31/50 (62%)	54/54 (100%)	43/43 (100%)	128/147 (87%)

Сравнительный анализ частоты возникновения нежелательных явлений на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом

Общая частота возникновения нежелательных явлений на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом составила: инфузионных реакций - 1,7, изменений лабораторных показателей – 2,7, инфекционных осложнений - 2,6 на 100 пациенто-лет; частота серьезных инфекционных осложнений - 0,3, 0,7 и 0,6 на 100 пациенто-лет в 3-х группах пациентов, соответственно (табл. 15).

Инфузионные реакции были зарегистрированы у 27%, 60%, 3% пациентов в 3-х группах, соответственно, и развивались достоверно чаще при применении метотрексата в высокой дозе и ритуксимаба, чем при лечении тоцилизумабом (1,8, 2,1, 0,1 на 100 пациенто-лет) (табл. 15).

Таблица 15.

Частота развития нежелательных явлений у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом (на 100 пациенто-лет).

Показатель	I группа (метотрексат) (n=80)	II группа (ритуксимаб) (n=60)	III группа (тоцилизумаб) (n=75)	Всего (n=184)
Инфузионные реакции	1,7	2,1	0,1 ^{#/·}	1,7
Изменения лабораторных показателей	1,9	1,2	5,0 ^{#/·}	2,7
Инфекционные нежелательные явления	2,0	3,3	2,4	2,6
Серьезные инфекционные нежелательные явления	0,3	0,7 [□]	0,6 [#]	0,5

^{#/·} p<0,005/p<0,05/p<0,03, III-I, ^{#/·} p<0,001, p<0,01, III-II, [·] p<0,03 II-I

У детей, лечившихся метотрексатом в высокой дозе, инфузионные реакции проявлялись тошнотой и рвотой; у детей, получавших ритуксимаб, - тошнотой, рвотой, аллергической сыпью, болью в животе, гриппоподобным синдромом (быстрым повышением температуры тела до фебрильных и гектических цифр с ознобом), снижением и повышением артериального давления, головной болью, приступами удушья и боли в спине. Частота возникновения инфузионных реакций у пациентов, лечившихся

ритуксимабом, достоверно снижалась с каждым последующим введением препарата (1,0 и 0,05 на 100 пациенто-лет при проведении первого и третьего курса, соответственно ($p < 0,05$)).

Изменения лабораторных показателей достоверно чаще регистрировались у пациентов, получавших тоцилизумаб (1,9, 1,2, 5,0 на 100 пациенто-лет в I, II, III группе, соответственно) (табл. 15).

На фоне проведения пульс-терапии метотрексатом чаще наблюдались повышение сывороточного уровня трансаминаз – у 11 (14%), одно- или двухростковая цитопения – у 12 (15%); на фоне лечения ритуксимабом: нейтропения – у 21 (35%), снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов – у 12 (20%); на фоне терапии тоцилизумабом: нейтропения – у 30 (40%) и повышение сывороточного уровня аминотрансфераз – у 15 (20%) (табл. 15).

Частота инфекционных НЯ была несколько выше у пациентов, которым проводилась анти В клеточная терапия, но достоверной разницы между группами выявлено не было (2,0, 3,3, 2,4 на 100 пациенто-лет в I, II, III группе, соответственно) (табл. 15).

Серьезные инфекционные НЯ достоверно чаще развивались у детей, лечившихся ГИБП (0,3, 0,7, 0,6 на 100 пациенто-лет в I, II, III группе, соответственно) (табл. 15). Серьезные НЯ включали системный воспалительный ответ – у 12 (7%) больных получавших терапию метотрексатом в высокой дозе ($n=7$) и ритуксимабом ($n=5$), пневмонию, вызванную оппортунистическими инфекциями – у 17 (9%) пациентов, лечившихся ритуксимабом, пневмонию с невыраженной клинической картиной и нормальными острофазовыми показателями воспаления (СОЭ и СРБ) и гемофагоцитарный синдром у 3 (4%) и 2 (3%) пациентов, получавших тоцилизумаб.

Эффективность «переключения» на противоревматический препарат с другим механизмом действия у пациентов с сЮИА

Анализ эффективности «переключения» с пульс-терапии метотрексатом на ритуксимаб

Под наблюдением находились 22 пациента с сЮИА (14 девочек и 8 мальчиков) в возрасте от 3 до 15 лет (Me 7,4 (3;12)). Длительность болезни составила 3,5 (1;5) года (от 9 месяцев до 9 лет); соотношение девочек и мальчиков - 1,4:1.

На момент «переключения» у всех пациентов имели место внесуставные проявления болезни, активный полиартрит и выраженная функциональная недостаточность (табл. 16).

До «переключения» на ритуксимаб всем детям проводилась пульс-терапия метотрексатом, первичная неэффективность которой была зарегистрирована у 11/22 (50%), вторичная неэффективность, развившаяся в среднем через 8 (6;11) мес после достижения ремиссии, – у 11/22 (50%) больных.

Все дети были «переключены» на терапию ритуксимабом. Инфузии ритуксимаба проводились на фоне подкожных инъекций метотрексата в дозе 19,5 мг/м² - у 3/22 (14%) больных; его комбинации с циклоспорином — у 19/22 (86%) детей. Преднизолон *per os* получали 9/22 (41%) детей. Длительность наблюдения составила: 6 мес — у 22, 12 мес

— у 18, и 24 мес — у 16 пациентов. Один курс терапии ритуксимабом проведен 6 больным, 2 курса – 6, 3 курса – 10 пациентам.

Таблица 16.

Демографическая и клиническая характеристики пациентов с сЮИА при «переключении» с пульс-терапии метотрексатом на ритуксимаб

Показатель, Ме (25;75)	Значение (n =22)
Девочки, абс.	14
Мальчики, абс.	8
Возраст, годы	7,4 (3;12)
Длительность заболевания, годы	3,5 (1;5)
Возраст дебюта заболевания, годы	3,9 (1; 6)
Число системных проявлений на одного больного	4 (2;5)
Характер системных проявлений: сыпь лихорадка гепатоспленомегалия лимфаденопатия кардит	
Число припухших суставов	13 (7;18)
Число суставов с активным артритом	12 (6;17)
Число суставов с нарушением функции	13 (8;18)
Число болезненных суставов	14 (8;20)
Длительность утренней скованности, мин	85 (75;95)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы	85 (70;90)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	80(70;90)
Функциональный класс: I, абс, % II, абс, % III, абс, % IV, абс, %	- 5 (23%) 12 (54%) 5 (23%)
Функциональная способность по СНАQ	1,8 (1,7;1,9)
СОЭ, мм/ч (N до 20 мм/ч)	58 (48;62)
СРБ, мг/л (N до 5 мг/л)	68 (50;96)

На фоне терапии ритуксимабом через 6 мес ремиссия внесуставных проявлений и суставного синдрома была зарегистрирована у 9/22 (41%) пациентов. У 7/22 (32%) больных суставной синдром стал протекать по типу олигоартрита.

Через 12 (n=18) и 24 мес (n=16) наблюдения ремиссия внесуставных проявлений зарегистрирована у всех (18/18 и 16/16) пациентов, оставшихся в исследовании, ремиссия артрита — у 14/18 (78%) и 13/16 (81%). У 3/16 (19%) больных персистировал олигоартрит (табл. 17).

На фоне лечения ритуксимабом у 81% пациентов полностью восстановилась функциональная способность суставов, у 19% больных функциональные изменения не сопровождались ограничением повседневной активности. Медиана индекса СНАQ стала ≤0,5 у 90% пациентов, что также свидетельствовало об отсутствии или минимальной функциональной недостаточности.

Через 6 мес (n=22) показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ нормализовались у 9/22 (41%) пациентов, через 12 (n=18) и 24 мес (n=16) - у 84%/89% и 87%/ 87% пациентов, оставшихся в исследовании, соответственно.

Таблица 17.

Динамика клинических показателей активности болезни у пациентов с сЮИА при «переключении» с пульс-терапии метотрексатом на ритуксимаб

Показатель Ме (25;75)	Значение (n=22)	6 мес (n=22)	12 мес (n=18)	24 мес (n=16)
Число системных проявлений на одного больного	4 (2;5)	1**(1;2)	0 (0;0,5)	0
Число припухших суставов	13 (7;18)	5**(0;5)	1*** (0;1)	0(0;2)
Число суставов с активным артритом	12 (6;17)	6*(2;6)	2***(0;3)	0,5***(0;2)
Число суставов с нарушением функции	13 (8;18)	6*(5;10)	3***(0;5)	2***(0;4)
Число болезненных суставов	14 (8;20)	7*(6;10)	2***(0;2)	0,5***(0;2)
Длительность утренней скованности (мин.)	85 (75;95)	40*(15;45)	15**(0;20)	5***(0;15)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы	85 (75;90)	45*(40;55)	20**(10;30)	10***(5;15)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	80 (70;90)	45*(45;60)	15**(10;25)	5***(0;10)
Функциональный класс				
I, абс, %	-	6 (27%)	9 (50%)	13 (81%)
II, абс, %	5 (23%)	11 (50%)	7 (39%)	3 (19%)
III, абс, %	12 (54%)	5 (23%)	2 (11%)	-
IV, абс, %	5 (23%)	-	-	-
Функциональная способность по СНАQ	1,8 (1,7;1,9)	1,2*(1,2;1,3)	0,8**(0,5;1)	0,5***(0,5;0,7)
СОЭ, мм/ч (норма до 20 мм/ч)	58 (48;62)	31** (15;38)	15*** (4;17)	10*** (3;12)
Уровень СРБ, мг/л (норма до 5 мг/л)	68 (50;96)	13*** (5;30)	2*** (0;4)	0,5*** (0;2)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в сравнении с фоновым значением

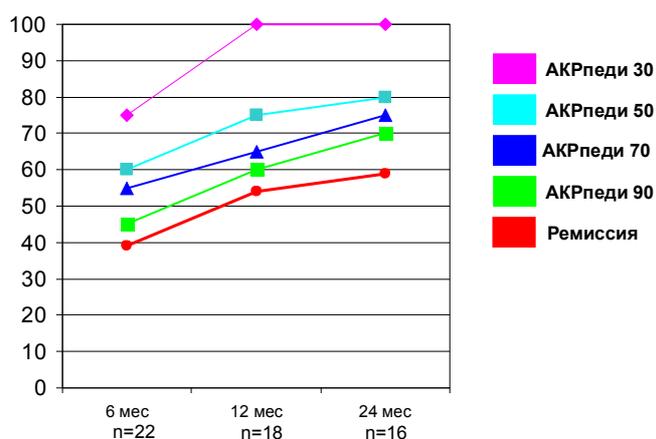


Рис. 10. Улучшение по педиатрическим критериям АКР и критериям ремиссии С.Уоллеса у пациентов с сЮИА при «переключении» с пульс-терапии метотрексатом на ритуксимаб.

Через 6 мес 30/50/70/90% улучшение по критериям АКРпеди было зарегистрировано у 75/60/55/45% больных, соответственно; стадия неактивной болезни — у 9/22 (41%) пациентов; через 12 и 24 мес - у 100/75/65/60% и 100/80/75/70% больных; стадия неактивной болезни и ремиссия — у 12/22 (54%) и 13/22 (59%) пациентов, соответственно. Максимальная длительность ремиссии составила 22 мес, минимальная — 6 мес (рис. 10).

Влияние «переключения» с пульс-терапии метотрексатом на ритуксимаб на фоновую терапию ГК у пациентов с сЮИА

На момент начала лечения ритуксимабом глюкокортикоиды (ГК) *per os* получали 9/22 (41%) пациентов, медиана суточной дозы преднизолона составляла 0,5 мг/кг в сут (0,5; 0,7). Через год суточная доза преднизолона *per os* была снижена до 0,3 (0,2;0,4) мг/кг у 8/22 (36%) пациентов, через 2 года - до 0,25 (0,2;0,3) мг/кг в сут - у 5/9 (56%) больных. Двоим пациентам к окончанию второго года терапии ритуксимабом преднизолон *per os* был отменен. Ни одному ребенку за весь период наблюдения преднизолон не был назначен *de novo*, внутрисуставные инъекции и внутривенное введение ГК не проводились.

Безопасность «переключения» с пульс-терапии метотрексатом на ритуксимаб у пациентов с сЮИА

Инфузионные реакции отмечались у 18/22 (82%) пациентов с частотой 1,4 на 100 пациенто-лет (табл. 18). Максимальная частота инфузионных реакций наблюдалась при проведении 1 курса анти В клеточной терапии (0,8 на 100 пациенто-лет), минимальная - 3 курса (0,1 на 100 пациенто-лет) ($p < 0,05$). Инфузионные реакции купировались приостановлением инфузии, введением антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов.

Таблица 18.
Сравнительная безопасность «переключения» с пульс-терапии метотрексатом на ритуксимаб у пациентов с сЮИА

Показатель	Число НЯ на фоне ритуксимаба абс/на 100 пациенто-лет)	Число НЯ на фоне метотрексата абс/на 100 пациенто-лет)
Всего:	22/2,2	12/1,3*
Инфузионные реакции	18/1,4	10/1,1
Инфекции ЛОР-органов — всего:	9/1	7/0,8
фарингит	3	2
синусит	4	1
отит	3	1
Инфекции кожных покровов — всего:	3/0,3	2/0,2
стрептодермия	2	
стафилодермия	1	
Герпетическая инфекция	2/0,2	2/0,2
Генерализованная бактериальная инфекция	2/0,2	1/0,1
Острая пневмония — всего:	4/0,5	-
пневмоцистная	2	
пневмоцистная + микоплазменная	1	
этиологический фактор не установлен	1	

* $p < 0,05$

Инфекционные нежелательные явления имели место у 20/22 (91%), серьезные – у 6/22 (27%) пациентов.

Частота инфекционных НЯ на фоне применения ритуксимаба после «переключения» с пульс-терапии метотрексатом достоверно увеличилась (1,3 и 2,2 на 100 пациенто-лет, соответственно) (табл. 18).

Нежелательные явления не являлись основанием для прекращения лечения. Инфекционные НЯ контролировались этиотропной и заместительной терапией, включавшей антибиотики и человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин.

Анализ эффективности «переключения» с ритуксимаба на тоцилизумаб

Под наблюдением находились 22 пациента с сЮИА (9 девочек и 13 мальчиков) в возрасте от 4 до 17 лет (Me 9,5 (3; 12)). Длительность болезни составила 5,3 (1; 5) года (от 11 мес до 12 лет). Соотношение мальчиков и девочек — 1:1,5 (табл. 19).

Таблица 19.

Демографическая и клиническая характеристики пациентов с сЮИА при «переключении» с ритуксимаба на тоцилизумаб

Показатель, Me (25;75)	Значение (n =22)
Девочки, абс.	9
Мальчики, абс.	13
Возраст, годы	9,5 (3; 12)
Длительность заболевания, годы	5,3 (1;5)
Возраст дебюта заболевания, годы	4,2 (6 мес; 9 лет)
Число системных проявлений на одного больного	3 (2;4)
Характер системных проявлений:	
сыпь	12 (55%)
лихорадка	22 (100%)
гепатоспленомегалия	14 (64%)
лимфаденопатия	15 (68%)
кардит	2 (9%)
Число припухших суставов	8 (5;12)
Число суставов с активным артритом	10 (6;17)
Число суставов с нарушением функции	11 (7;15)
Число болезненных суставов	10 (8; 19)
Длительность утренней скованности, мин	45 (30;75)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы	80 (70;90)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	75 (70;85)
Функциональный класс:	
I, абс, %	–
II, абс, %	18 (82%)
III, абс, %	2 (9%)
IV, абс, %	2 (9%)
Функциональная способность по СНАQ	1,6 (1,5;1,7)
СОЭ, мм/ч (N до 20 мм/ч)	58 (48;62)
СРБ, мг/л (N до 5 мг/л)	68 (50;96)

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 в сравнении с фоновым значением

На момент «переключения» у всех пациентов имели место внесуставные проявления

болезни, активный полиартрит и выраженная функциональная недостаточность (табл. 19).

В связи с наличием активных внесуставных проявлений и артрита всем детям проводилась терапия ритуксимабом. Препарат был отменен у всех ($n=22$) пациентов. Причины отмены — первичная неэффективность - у 15/22 (68%) пациентов, вторичная неэффективность, развившаяся в среднем через 16 (14; 18) мес после достижения ремиссии — у 7/22 (32%) больных. Инфузии тоцилизумаба проводились на фоне подкожных инъекций метотрексата в дозе 20 мг/м² у 1/22 (5%), его комбинации с циклоспорином — у 21/22 (95%) ребенка. Преднизолон *per os* получали 15/22 (68%) детей. Длительность наблюдения составила: 6 мес — у 22, 12 мес — у 17 и 24 мес — у 15 больных.

Через 6 мес достоверно уменьшились число системных проявлений на 1-го больного и показатели активности суставного синдрома (число припухших, болезненных суставов, суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции) (табл. 20).

Таблица 20.

Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни у пациентов с сЮИА при «переключении» с ритуксимаба на тоцилизумаб

Показатель Ме (25;75)	Значение (n=22)	6 мес (n=22)	12 мес (n=17)	24 мес (n=15)
Число системных проявлений на одного больного	3 (2; 4)	0,5** (0; 0,5)	0,05*** (0; 0,05)	0
Число припухших суставов	8 (5; 12)	2** (0; 4)	0*** (0; 1)	0 (0; 0,5)
Число суставов с активным артритом	10 (6;17)	3** (0; 5)	0*** (0; 1)	0 (0; 1)
Число суставов с нарушением функции	11 (7; 15)	4** (0; 7)	0*** (0; 3)	—
Число болезненных суставов	10 (8; 19)	3** (0; 4)	0*** (0; 3)	0 (0; 1)
Длительность утренней скованности, мин	45 (30; 75)	20** (10; 30)	5*** (0; 15)	5 (0; 10)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы	80 (70; 90)	30** (20; 40)	10*** (5; 15)	5 (0; 10)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	75 (70; 85)	25** (15; 35)	10*** (5; 15)	5 (4; 10)
Функциональный класс:				
I, абс, %	—	8 (36%)	14 (82%)	13 (86%)
II, абс, %	18 (82%)	14 (64%)	3 (18%)	2 (14%)
III, абс, %	2 (9%)	—	—	—
IV, абс, %	2 (9%)	—	—	—
Функциональная способность по СНАQ	1,6 (1,5; 1,7)	0,8** (0,4; 1,2)	0,3*** (0; 0,5)	0,2 (0; 0,3)
СОЭ, мм/ч (N до 20 мм/ч)	58 (48; 62)	6*** (2; 14)	4*** (2; 10)	5 (1; 12)
СРБ, мг/л (N до 5 мг/л)	68 (50; 96)	1*** (0; 3)	0,2 (0; 1)	0,1 (0; 0,5)

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ в сравнении с фоновым значением

Ремиссия внесуставных проявлений была зарегистрирована у 18/22 (82%), суставного синдрома — у 14/22 (64%) больных. У 8/22 (36%) суставной синдром стал протекать по

типу олигоартрита (табл. 20).

Через 12 ($n=17$) и 24 мес ($n=15$) наблюдения ремиссия внесуставных проявлений зарегистрирована у всех (17 и 15) пациентов, оставшихся в исследовании, ремиссия артрита — у 14/17 (82%) и 13/15 (87%) больных, соответственно. У 2/15 (13%) больных персистировал олигоартрит. У 86% пациентов отмечено полное восстановление функциональной способности суставов, у 14% функциональные изменения не сопровождались ограничением повседневной активности. Медиана индекса СНАQ стала $\leq 0,5$ у всех пациентов, что также свидетельствовало о минимальной функциональной недостаточности или ее отсутствии.

Терапия тоцилизумабом очень быстро повлияла на лабораторные показатели активности болезни (табл. 20). Через 6 мес ($n=22$) показатель СОЭ нормализовался у 18/22 (82%), сывороточной концентрации СРБ — у 20/22 (91%) пациентов. Через 12 ($n=17$) и 24 мес ($n=15$) значения показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ находились в пределах возрастной нормы у всех пациентов, оставшихся в исследовании (табл. 20).

Через 6 мес улучшение по критериям АКР_{педи} 30/50/70/90% было зарегистрировано у 100/75/65/50% больных, соответственно; стадия неактивной болезни — у 11/22 (50%) пациентов. Через 12 и 24 мес - у 100/100/95/75% и 100/98/98/85% пациентов; стадия неактивной болезни и ремиссия — у 14/22 (64%) и 13/22 (59%) больных, соответственно. Максимальная длительность ремиссии составила 22 мес, минимальная — 12 мес (рис. 11).

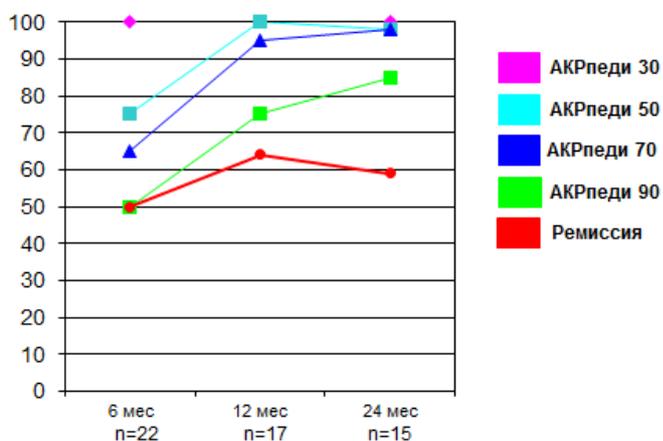


Рис. 11. Улучшение по педиатрическим критериям АКР и критериям ремиссии С.Уоллеса у пациентов с сЮИА при «переключении» с ритуксимаба на тоцилизумаб

Влияние «переключения» с ритуксимаба на тоцилизумаб на фоновую терапию ГК у пациентов с сЮИА

На момент начала лечения тоцилизумабом глюкокортикоиды (ГК) *per os* получали 15/22 (68%) человек, медиана суточной дозы преднизолона составляла 0,5 мг/кг в сут (0,3; 0,7). Суточная доза преднизолона была снижена у 10/15 (67%) пациентов (0,5 (0,3; 0,7), 0,05 (0,025; 0,1) мг/кг в сут, $p<0,05$, до и через 2 года, соответственно), пероральные глюкокортикоиды отменены у 2/15 (13%) больных. Ни одному ребенку преднизолон не

был назначен *de novo*, внутрисуставные инъекции и внутривенное введение ГК не проводились.

Безопасность «переключения» с ритуксимаба на тоцилизумаб у пациентов с сЮИА

Инфузионные реакции не были зарегистрированы за весь период наблюдения ни у одного ребенка. Изменения лабораторных показателей включали нейтропению — у 7/22 (32%), из них у 5/22 (23%) — средней степени тяжести (число нейтрофилов <1000 в 1 мкл), у 2/22 (9%) — тяжелую (число нейтрофилов <500 в 1 мкл).

У одного пациента зарегистрировано однократное повышение активности щелочной фосфатазы до 6200 МЕ/л после первого введения тоцилизумаба; у 4/22 (18%) больных - повышение активности аминотрансфераз более 3 норм.

Инфекционные НЯ зарегистрированы у 20/22 (91%) пациентов (табл. 21). Серьезные инфекционные НЯ включали целлюлит ($n=1$) и острую очаговую пневмонию ($n=1$). Частота развития инфекционных НЯ на фоне терапии тоцилизумабом составила 2,1, серьезных НЯ — 0,2 на 100 пациенто-лет (табл. 21).

Таблица 21.

Сравнительная безопасность терапии при «переключении» с ритуксимаба на тоцилизумаб у пациентов с сЮИА

Показатель	Число НЯ на фоне лечения ритуксимабом, абс./ на 100 пациенто-лет	Число НЯ на фоне лечения тоцилизумабом, абс./ на 100 пациенто-лет
Инфузионные нежелательные явления, всего	13/1,1	0
Изменения лабораторных показателей, всего	10/0,8	12/1,0
Инфекционные НЯ, всего	30/2,2	27/2,1
Инфекции ЛОР-органов, всего	8/0,5	5/0,3
аденоидит	3	2
синусит	4	1
отит	3	2
Инфекции кожных покровов, целлюлит	–	1/0,1
Инфекции кожных покровов, стрептодермия	3/0,3	–
Герпетическая инфекция	3/0,3	2/0,2
Инфекции верхних дыхательных путей	13/0,8	14/0,9
Острая очаговая пневмония, всего	3/0,3	1/0,1
Острый гастроэнтерит	–	4/0,5

Частота инфузионных, серьезных НЯ и развитие изменений лабораторных показателей при применении двух препаратов была сопоставима (табл. 21).

Анализ эффективности «переключения» с ритуксимаба / тоцилизумаба на ингибиторы ФНО α у пациентов с сЮИА без внесуставных проявлений

Под наблюдением находились 14 детей с сЮИА (9 девочек и 5 мальчиков) в возрасте от 6 до 17,5 лет. Соотношение девочек и мальчиков составило 1,8:1, медиана возраста пациентов — 9 (8; 15) лет (табл. 22).

Длительность болезни на момент назначения ингибиторов ФНО α — 7(4; 10) лет (от 2 до 13 лет). Длительность болезни у 13/14 (93%) детей — более 3 лет, у 1 (7%) ребенка —

менее 2 лет. У всех детей в дебюте заболевания отмечался сЮИА с активным артритом. Все больные получали ГИБП: 9 — ритуксимаб, 5 — тоцилизумаб. На фоне терапии ГИБП у всех пациентов достигнута ремиссия внесуставных проявлений болезни, однако продолжал рецидивировать артрит.

Это было расценено как парциальная неэффективность препаратов. В связи с этим тоцилизумаб и ритуксимаб были отменены, и пациентов «переключили» на ингибиторы ФНО α (в среднем, через 2,4 и 1,4 года лечения ритуксимабом и тоцилизумабом, соответственно). Длительность ремиссии системных проявлений на момент инициации анти-ФНО α -терапии составила 2,2 года (от 1 до 5 лет).

Таблица 22.

Демографическая и клиническая характеристики пациентов с сЮИА с активным артритом без внесуставных проявлений при «переключении» на ингибитор ФНО α

Показатель, Me (25; 75)	Значение
Всего	14
Девочки / мальчики	9/5
Возраст дебюта заболевания, годы	2,1 (1; 4,5)
Возраст на момент исследования, годы	9,1 (8; 14,9)
Длительность заболевания, годы	7 (4; 10)
Число припухших суставов	7 (5; 16)
Число болезненных суставов	16 (8; 26)
Число суставов с активным артритом	9 (6; 24)
Число суставов с нарушением функции	12 (6; 20)
Длительность утренней скованности, мин	40 (30; 180)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы	58 (50; 60)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	63 (50; 70)
Функциональный класс:	
I, абс., %	2 (14%)
II, абс., %	7 (50%)
III, абс., %	3 (22%)
IV, абс., %	2 (14%)
Функциональная способность по СНАQ	1,5 (1,4; 1,7)
Характер суставного синдрома:	
полиартрит	12 (86%)
олигоартрит	2 (14%)
СОЭ, мм/ч (N до 20 мм/ч)	28 (19;41)
Сывороточная концентрация СРБ, мг/л (N до 5 мг/л)	33 (2;95)

До начала лечения ингибиторами ФНО α у всех пациентов персистировал активный артрит: у 86% (12/14) — полиартрит, у 14% (2/14) — олигоартрит с выраженным болевым синдромом, нарушением функции и длительной утренней скованностью. У всех больных имела место функциональная недостаточность, умеренная или выраженная, по опроснику СНАQ (табл. 22). Ингибиторы ФНО α назначали на фоне терапии иммунодепрессантами: метотрексатом для подкожного введения в дозе 15 (15; 20) мг/м² поверхности тела в нед — 2/14, метотрексатом с циклоспорином — 12/14 пациентов. Преднизолон *per os* получал 1 ребенок. Длительность наблюдения составила от 2 мес до 3 лет. В течение 2 мес наблюдали 14 детей, 6 мес — 11, 1 года — 7, 2 лет — 5, 3 лет — 1.

Через 2 мес активность суставного синдрома достоверно снизилась. Об этом свидетельствует значимое уменьшение числа болезненных, припухших суставов,

суставов с активным артритом и нарушением функции, сокращение длительности утренней скованности (табл. 23). У 21% (3/14) пациентов суставной синдром купировался (табл. 23). Через 6 мес число суставов с активным артритом сократилось в 2,2 раза, ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 55%(6/11) больных, у 27%(3/11) он протекал по типу олигоартрита, у 18%(2/11) детей – полиартрита. Через 12 мес число суставов с активным артритом уменьшилось в 9 раз (табл. 23). У 6/7 пациентов зарегистрирована ремиссия суставного синдрома, у 1/7 сохранялся олигоартрит. Через 24 мес активные суставы не выявлялись ни у одного пациента.

Таблица 23.

Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни у пациентов с сЮИА без внесуставных проявлений при «переключении» на ингибитор ФНО α

Показатель, Ме (25; 75)	Фон (n=14)	2 мес (n=12)	6 мес (n=11)	12 мес (n=7)	24 мес (n=5)
Число припухших суставов	7 (5; 16)	4* (3; 5)	2** (0; 3)	0,2*** (0; 2)	0
Число болезненных суставов	16 (8; 26)	4*** (0; 6)	2 (1; 3)	0,5 (0; 4)	0,5 (0; 2)
Число суставов с активным артритом	9 (6; 24)	6* (4; 12)	4** (0; 6)	0,2*** (0; 2)	0
Число суставов с нарушением функции	12 (6; 20)	9* (3; 14)	6** (0; 7)	4*** (0; 6)	2 (0; 4)
Длительность утренней скованности, мин	40 (30; 180)	20** (0; 40)	10*** (0; 15)	10 (0; 15)	0 (0; 10)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы	58 (50; 60)	32** (30; 40)	18*** (15; 25)	15 (10; 20)	10 (0; 15)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	63 (50; 70)	22** (20; 30)	17** (15; 25)	0,5*** (0; 10)	0,5 (0; 5)
Функциональный класс:					
I, абс., %	2 (14%)	5 (36%)	7 (64%)	6 (86%)	5 (100%)
II, абс., %	7 (50%)	7 (50%)	4 (36%)	1 (14%)	-
III, абс., %	3 (22%)	2 (14%)	-	-	-
IV, абс., %	2 (14%)	-	-	-	-
Функциональная способность по СНАQ	1,5 (1,4; 1,7)	0,9** (0,8; 1,2)	0,7** (0,3; 1)	0,6*** (0,3; 0,7)	0,4 (0,2; 0,5)
Характер суставного синдрома:					
полиартрит	12 (86%)	8 (57%)	2 (19%)	-	-
олигоартрит	2 (14%)	2 (14%)	3 (27%)	1 (14%)	-
СОЭ, мм/ч (N до 20 мм/ч)	28 (19; 41)	22 (18; 33)	14*(10; 18)	11**(9; 16)	7*** (5; 10)
Сывороточная концентрация СРБ, мг/л (N до 5 мг/л)	33 (2; 95)	6*** (1; 15)	2 (0,5; 8)	2 (1; 3)	1 (0,5; 1)

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 в сравнении с фоновым значением

На фоне лечения ингибиторами ФНО α у всех пациентов отмечено полное восстановление функциональной способности суставов и снижение медианы индекса СНАQ $\leq 0,5$, что также свидетельствовало об отсутствии или минимальной функциональной недостаточности.

Через 6 и 12 мес улучшение по критериям АКР_{педи} 30/50/70/90 было зарегистрировано у

100/82/73/73% и 100/100/86/86% пациентов, соответственно; стадия неактивной болезни и ремиссия — у 43%(6/14) и 57% (8/14) больных, соответственно (рис. 12). У всех пациентов ($n=5$), наблюдавшихся в течение 2 лет, документирована ремиссия болезни в соответствии с критериями С. Wallace. Медиана продолжительности ремиссии составила 15 (6; 18) мес. В целом ремиссия на фоне терапии ингибиторами ФНО α достигнута у 57% (8/14) пациентов с сЮИА без активных системных проявлений.

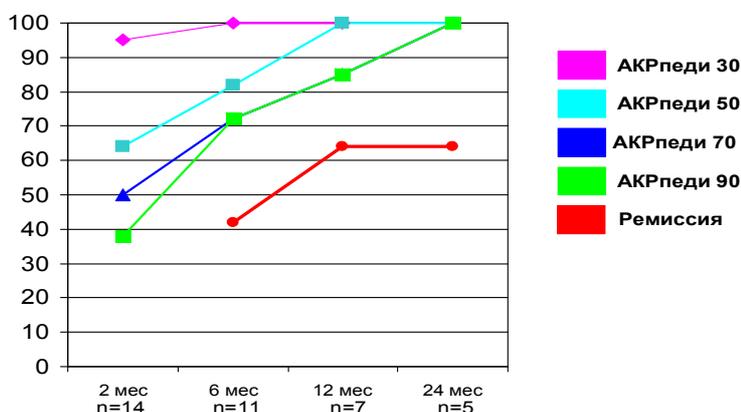


Рис. 12. Улучшение по педиатрическим критериям АКР и критериям ремиссии С. Wallace у пациентов с сЮИА без внесуставных проявлений на фоне терапии ингибиторами ФНО α .

Безопасность «переключения» на ингибиторы ФНО α после лечения ритуксимабом или тоцилизумабом

Постинъекционные реакции на введение препарата зарегистрированы у 4/14 (29%) больных, лечившихся адалимумабом; инфекционные НЯ - у 8/14 (57%) пациентов (табл. 24). Частота развития НЯ на фоне лечения ингибиторами ФНО α была достоверно ниже, чем при применении ритуксимаба и тоцилизумаба (табл. 24). Серьезных НЯ на фоне анти ФНО терапии зарегистрировано не было.

Таблица 24.

Сравнительная безопасность терапии у пациентов с сЮИА без внесуставных проявлений при «переключении» с ритуксимаба или тоцилизумаба на ингибиторы ФНО α

Показатель	Число нежелательных явлений на фоне применения первого ГИБП, абс./на 100 пациенто-лет	Число нежелательных явлений на фоне применения второго ГИБП, абс./на 100 пациенто-лет
Всего	14/4,6	8/2,6*
Инфекции ЛОР-органов, всего:	8/2,6	5/1,7
фарингит		2/0,9
синусит	4/1,3	1/0,04
отит	4/1,3	1/0,04
Инфекции кожных покровов, всего:	2/0,9	—
стрептодермия	1/0,45	
стафилодермия	1/0,45	
Герпетическая инфекция	3/1,0	2/0,9
Острая пневмония, всего:		
этиологический фактор не установлен	1/0,3	—

*- $p<0,05$

Выводы

1. Внедрение новых терапевтических технологий - генно-инженерных биологических препаратов, пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг²/нед в детскую ревматологическую практику обеспечило контроль над тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом у 2/3 пациентов, резистентных к лечению мега-дозами глюкокортикоидов и противоревматическими препаратами с другим механизмом действия.
2. Выраженность и скорость нарастания терапевтического эффекта новых лечебных технологий не равнозначна. Наиболее быстро эффект развивался при применении анти ИЛ6 терапии. У 96% пациентов фебрильная лихорадка купировалась на следующие сутки после инфузии тоцилизумаба. Лабораторные показатели (СОЭ, СРБ) у 75% больных нормализовались через 3 мес. Стадия неактивной болезни и ремиссия, восстановление функции суставов зарегистрированы у 25%, 58%, 90% пациентов через 3 и 6 мес, соответственно. Срок индукции ремиссии у 75 % больных составил 3 (1;5) мес, длительность – 21 (19;23) мес.
3. Анти В клеточная терапия ритуксимабом была высоко эффективна у наиболее тяжелого контингента больных с сЮИА с опасными для жизни системными проявлениями (40%) и выраженной инвалидизацией (80%). Опасные для жизни системные проявления (кардит, серозит, пневмонит) купировались у всех пациентов без назначения преднизолона per os через 3 мес, ремиссия болезни и восстановление функционального статуса зарегистрированы у 55% и 80% пациентов, соответственно через 8 (3;10) мес. Длительность ремиссии без применения ритуксимаба составила 17 (14;21) мес, максимальная – 5 лет.
4. Пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м²/нед была достоверно менее эффективна, чем лечение генно-инженерными биологическими препаратами. Эффект лечения метотрексатом в высокой дозе развивался медленно. Пульс-терапия метотрексатом индуцировала ремиссию болезни длительностью 16 (14;19) мес у 40% пациентов и обеспечила восстановление функции суставов у 60% пациентов в среднем через 8 (4;11) месяцев лечения.
5. Новые терапевтические технологии (ГИБП и пульс-терапия метотрексатом) обеспечили гормонсберегающий эффект. Достижение контроля над течением заболевания позволило не назначить преднизолон de novo ни одному больному; прекратить внутривенное и внутрисуставное введение глюкокортикоидов у 89% и 85% больных; снизить дозу преднизолона для перорального приема в 2 раза у 75% и его отменить у 11% пациентов. Достоверно более быстрый и выраженный гормонсберегающий эффект обеспечили ГИБП. Внутривенные инфузии и внутрисуставные инъекции ГК через 6 месяцев наблюдения были прекращены у 100% пациентов, лечившихся ритуксимабом и тоцилизумабом, и у 72% и 43% - метотрексатом в высокой дозе.

6. Лечение ГИБП и метотрексатом в дозе 50 мг/м²/нед относительно хорошо переносилось у 40% пациентов с сЮИА. Нежелательные явления проявлялись инфузионными реакциями, изменениями лабораторных показателей, инфекционными осложнениями с частотой 1,3, 2,7 и 2,6 на 100 пациенто-лет. Инфузионные реакции достоверно чаще развивались при применении пульс-терапии метотрексатом и ритуксимаба (1,7, 2,0, 0,1 на 100 пациенто-лет); изменения лабораторных показателей – тоцилизумаба (1,9, 1,2,5,0 на 100 пациенто-лет); инфекционные осложнения – ритуксимаба (2,0, 3,3, 2,4 на 100 пациенто-лет); серьезные инфекционные нежелательные явления – при лечении ГИБП (0,3, 0,7, 0,6 на 100 пациенто-лет). Нежелательные явления контролировались этиотропной и патогенетической терапией и не являлись причиной отмены препаратов у 99% пациентов.
7. Переключение на второй противоревматический препарат, в том числе ГИБП с другим механизмом действия, обеспечило преодоление первичной, вторичной и парциальной неэффективности первого препарата без существенного увеличения частоты нежелательных явлений у 70% пациентов с сЮИА. «Переключение» при первичной и вторичной неэффективности пульс-терапии метотрексатом на ритуксимаб индуцировало ремиссию болезни у 58% больных, с ритуксимаба на тоцилизумаб – у 68%; при парциальной неэффективности ритуксимаба и тоцилизумаба – на ингибиторы ФНО α – у 65% пациентов с сЮИА.
8. Алгоритм назначения ГИБП у пациентов с сЮИА предусматривает применение тоцилизумаба в качестве препарата первого ряда сразу после верификации диагноза; переключение на ритуксимаб в случае первичной неэффективности через 3-6 месяцев, а также на любом сроке при вторичной неэффективности; переключение на ингибитор ФНО α в случае парциальной неэффективности тоцилизумаба и ритуксимаба, проявляющейся персистированием или рецидивом артрита при ремиссии внесуставных проявлений длительностью не менее 1 года.

Практические рекомендации

На основании настоящего исследования был разработан алгоритм дифференцированного назначения ГИБП без применения ГК per os в качестве препаратов первого выбора у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.

После верификации диагноза «системный ювенильный идиопатический артрит»:

1. При отсутствии стойкого суставного синдрома на ранних стадиях болезни:
 - тоцилизумаб 8 мг/кг/введение у детей с массой тела > 30 кг; 12 мг/кг/введение у детей с массой тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 2 недели;
 - при наличии жизнеугрожающих системных проявлений (кардит, пневмонит, серозит) – пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 15-20 мг/кг в течение 3-5 последовательных дней.

2. При наличии стойкого суставного синдрома на ранних и поздних стадиях болезни:
 - тоцилизумаб 8 мг/кг/введение у детей с массой тела 30 кг, 12 мг/кг/введение у детей с массой тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 2 недели + метотрексат 15–25 мг/м²/введение 1 раз в неделю внутримышечно.
 - при наличии жизнеугрожающих системных проявлений (кардит, пневмонит, серозит) – пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 15-20 мг/кг в течение 3-5 последовательных дней.
3. При неэффективности тоцилизумаба (в течение 3 мес — наличие системных проявлений, суставов с активным артритом и высоких лабораторных показателей активности):
 - ритуксимаб 375 мг/м²/введение внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель + метотрексат 15–25 мг/м²/введение 1 раз в неделю внутримышечно;
 - при наличии жизнеугрожающих системных проявлений (кардит, пневмонит, серозит) – пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 15-20 мг/кг в течение 3-5 последовательных дней;
 - после получения информированного согласия родителей и пациентов старше 14 лет, согласия Локального этического и Формулярного комитетов в условиях специализированного ревматологического стационара федерального уровня;
 - повторное введение ритуксимаба проводится через 16-24 недели или в другие сроки, при сохранении или рецидиве системных проявлений, суставного синдрома, высоких лабораторных показателей активности болезни. Для индукции ремиссии болезни оптимальным является проведение 2-х курсов ритуксимаба.
4. В случае ремиссии системных проявлений в течение года и рецидивирующем артрите на фоне лечения тоцилизумабом или ритуксимабом:
 - адалимумаб 40 мг или 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 нед, или
 - этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в неделю.
5. При неэффективности всех вышеперечисленных препаратов:
 - ГК перорально 0,2–0,5 мг/кг/сутки в сочетании с перечисленными выше методами лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Апаева Д.В. Эффективность и безопасность комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином А и метотрексатом у больных тяжелым ювенильным ревматоидным артритом/ «Вопросы современной педиатрии». – 2006. – т5. - №2 (Приложение/Ревматические болезни). – с.19-27.
2. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Афонина Е.Ю., Апаева Д.В. Применение комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином А и метотрексатом у детей с системными вариантами ювенильного ревматоидного артрита/Материалы X конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва. – 2006. – с.96.
3. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Афонина Е.Ю., Апаева Д.В. Оценка эффективности комбинированной терапии циклоспорином А и метотрексатом у детей с системными вариантами ювенильного ревматоидного артрита/ Материалы XIII российского национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва. – 2006. – с.368.
4. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Афонина Е.Ю., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Чистякова Е.Г. Эффективность внутрисуставного применения бетаметазона у больных ювенильным ревматоидным артритом/ «Вопросы современной педиатрии». - 2006. – т. 5. - №4. – стр.92-95.
5. Валиева С.И., Акулова С.С., Алексеева Е.И., Семикина Е.Л., Бзарова Т.М. Иммунофенотип лейкоцитов крови у больных системным ювенильным ревматоидным артритом на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии и терапии биологическим агентом ритуксимабом/ Материалы научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии». - Москва. – 2006. – с.4-5.
6. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Апаева Д.В. Эффективность комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом при раннем ювенильном ревматоидном артритом/ Материалы научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии». - Москва. – 2006. – с.23-24
7. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Апаева Д.В. Эффективность различных режимов иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита/ «Вопросы современной педиатрии». - 2007. – т.6. - №2. - с. 29-34.
8. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Апаева Д.В. Применение комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных тяжелым системным ювенильным ревматоидным артритом/ Материалы XI конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва. – 2007. – с.117.
9. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Исаева К.Б., Гудкова Е.Ю., Чистякова Е.Г. О применении препаратов-дженериков циклоспорина в детской ревматологии/ «Вопросы современной педиатрии». - 2007. – т.6. - №4. - с. 106-112.
10. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б. Опыт применения прокальцитонинового теста для проведения дифференциальной диагностики острой системной воспалительной реакции/ «Вопросы современной педиатрии». – 2007. – т.6. - №6. - с. 130-135.
11. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Семикина Е.Л., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Лисицын А.О., Гудкова Е.Ю., Акулова С.С., Копыльцова Е.А. Опыт применения ритуксимаба у больной с системным вариантом юношеского артрита/ «Вопросы современной педиатрии». - 2008. – т.7. - №3. - с. 79-85.
12. Valieva S.I., Denisova R.V., Alexeeva E.I., Bzarova T.M., Amital H., Akulova S.S., Isayeva K.B., Chomakhidze A.M., Lisitsyn A.O. Efficacy and safety of rituximab in patients with juvenile idiopathic arthritis/ Abstract in the Annual European Congress of Rheumatology EULAR. – Paris. – 2008. – с.69.
13. Valieva S.I., Alexeeva E.I., Bzarova T.M., Isayeva K.B., Chomakhidze A.M. Efficacy and safety of rituximab in patients with juvenile idiopathic arthritis/ Abstract in the 3rd Europaediatrics Congress – Istanbul, Turkey. – 2008. – с.133.
14. Valieva S., Alexeeva E., Chomakhidze A., Bzarova T., Isayeva K., Denisova R.V., Lisitsyn A.O., Kozlova A. Procalcitonin in differential diagnostic of systemic inflammatory response syndrome (juvenile rheumatoid arthritis or sepsis)/ Abstract in the 1st Conference Anticipating Changes in Drug Development for Children: Building on Paediatric Rheumatology. – Italy, Genoa. – 2008.

15. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б. Опыт пятнадцатилетнего применения циклоспорина в детской ревматологии/ «Вопросы современной педиатрии». - 2008. – т.7. - №6. - с. 104-118.
16. Валиева С.И., Чомахидзе А.М., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Определение количественного уровня прокальцитонина и оценка его динамики у пациента с системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита/ «Вопросы современной педиатрии». – 2008. – т.7 - №6 - с. 167-173.
17. Валиева С.И., Алексеева Е.И. Апаева Д.В., Бзарова Т.М., Исаева К.Б. Эффективность пульс-терапии метотрексатом с циклоспорином при тяжелом системном варианте ювенильного ревматоидного артрита/ «Вопросы современной педиатрии» - 2008 – т.7. - №1. - с. 29-34.
18. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Чомахидзе А.М., Семикина Е.Л., Акулова С.С., Копыльцова Е.А., Лисицын А.О., Денисова Р.В. Гудкова Е.Ю. Ритуксимаб: новые возможности лечения тяжелого рефрактерного ювенильного артрита/ «Вопросы современной педиатрии». - 2008. – т.7. - №2. - с. 22-29.
19. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Исаева К.Б., Бзарова Т.М., Лисицын А.О., Семикина Е.Л., Копыльцова Е.А. Применение химерных антител к CD20 на В лимфоцитах у больного тяжелым системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита/ «Вопросы современной педиатрии». – 2008. – т.7. - №4. - с. 136-142.
20. Валиева С.И., Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Лисицин А.О. Опыт применения циклоспорина в сочетании с разными режимами введения метотрексата у больной тяжелым системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита/ «Вопросы современной педиатрии». – 2009. – т.8. - №4. - с. 142-150.
21. С.И.Валиева, Е.И. Алексеева, Е.Ю. Гудкова, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова. Эффективность применения повторных курсов ритуксимаба у пациента с тяжёлым рефрактерным системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита/ «Вопросы современной педиатрии». - 2009. – т.8. - №6. - с. 85-91.
22. Валиева С.И., Исаева К.Б., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Бзарова Т.М., Лисицин А.О., Гудкова Е.Ю., Семикина Е.Л., Копыльцова Е.А. Опыт применения ритуксимаба у больного системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита/ «Вопросы современной педиатрии». - 2009 – т.8 - №3 - с. 132-138.
23. S.I. Valieva, E.I. Alexeeva, T.M. Bzarova, H. Amital, E.L. Semikina, S.S. Akulova, E.A. Kopylcova, K.B. Isayeva, A.M. Chomahidze, A.O. Lisitsin, R.V. Denisova, E.U. Gudkova. Efficacy and Safety of Rituximab retreatment in refractory JIA, Abstract in the Annual European Congress of Rheumatology EULAR. – 2009. - [THU0417].
24. S.I. Valieva, E.I. Alexeeva, A.M. Chomahidze, T.M. Bzarova, K.B. Isayeva, R.V. Denisova, A.O. Lisitsin, E.U. Gudkova. Procalcitonin in differential of systemic inflammatory response syndrome (sJIA or sepsis)/ Abstract in the Annual European Congress of Rheumatology EULAR. – 2009.- [THU0418].
25. Valieva S., Alexeeva E., Bzarova T., Semikina E., Isayeva K., Chomakhidze A., Lisitsyn A., Denisova R., Gudkova E., Akulova S. Efficacy and safety of retreatment by rituximab in juvenile idiopathic arthritis/ Abstract in the 4rd Europaediatrics Congress. – Moscow, Russia. – 2009. – P.21.[R17].
26. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Бзарова Т.М., Лисицин А.О. Новые возможности терапии различных вариантов ювенильного артрита моноклональными антителами к рецептору интерлейкина 6/ «Вопросы современной педиатрии». – 2010. – т.9. - №1. - с. 52-61.
27. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Бзарова Т.М., Лисицин А.О. Ритуксимаб в педиатрической ревматологии/ «Вопросы современной педиатрии» - 2010. – т.9. - №3. - с. 54-62.
28. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Семикина Е.Л., Исаева К.Б., Лисицин А.О., Денисова Р.В., Чистякова Е.Г., Слепцова Т.В., Митенко Е.В., Копыльцова Е.А., Ходунова Т.В., Гордеева О.Б. Эффективность и безопасность отечественного рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при нейтропениях, развивающихся на фоне анти-В клеточной и иммуносупрессивной терапии у больных ювенильным ревматоидным артритом/ «Вопросы современной педиатрии». - 2010. – т.9. - №4. - с. 94-100.

29. Валиева С.И., Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Лисицин А.О., Бзарова Т.М. Новые возможности в лечении тяжелого системного варианта ювенильного артрита (статья)/ «Вопросы современной педиатрии». – 2010. – т.9. - №4. - с. 160-167.
30. Valieva S., Alekseeva E., Denisova R., Bzarova T., Isaeva K., Chistyakova E., Sleptsova T., Mitenko E. Idiopathic Arthritis/ International Journal of Biomedicine. – 2011 – 1 (4) -190-198.
31. Valieva S., Alexeeva E., Denisova R., Bzarova T., Isayeva K., Lisitsyn A. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis/ Clinical Rheumatology (USA). – 2011. - Vol 9. - №30. - p.1163-1172.
32. Валиева С.И., Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Чистякова Е.Г. Биологическая терапия в педиатрической ревматологии/ «Вопросы современной педиатрии». – 2011. – т.10. - №1. - с. 5-16.
33. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Метотрексат – «золотой стандарт» лечения ювенильного ревматоидного артрита/ «Вопросы современной педиатрии» - 2011. – т.10. - №1. - с. 42-50.
34. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Слепцова Т.В., Митенко Е.В. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом/ «Вопросы современной педиатрии». – 2011. - т.10. - №3. - 24-31.
35. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Митенко Е.В., Слепцова Т.В., Чистякова Е.Г. Сравнительная эффективность ритуксимаба и монотерапии метотрексатом в стандартных дозах у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом (предварительные результаты)/ Вопросы современной педиатрии. — 2012.- 11 (1). - 37–45.
36. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Митенко Е.В., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Слепцова Т.В., Исаева К.Б., Семикина Е.Л., Чистякова Е.Г., Фетисова А.Н. Опыт применения ритуксимаба у больной системным ювенильным идиопатическим артритом/ «Педиатрическая фармакология». - 2012. – Т. 9. - №4. - С.75–80.
37. Valieva S., Baranov A., Alexeeva E., Namazova-Baranova L., Bzarova T., Denisova R., Isaeva K., Chomakhidze A., Chistyakova E., Sleptsova T., Mitenko E., Zelikovich E., Kurilenko G., Semikina E., Anikin A., Stepanchenko A., Taybulatov N., Starikova A., Dvoryakovskiy I., Ryazanov M. Centre Experience at the Scientific-Research Pediatric Centre in the Russian Federation. Глава в книге «Autoimmune Diseases - Contributing Factors, Specific Cases of Autoimmune Diseases, and Stem Cell and Other Therapies» под редакцией James Chan. – Глава 15. - С.357-392.
38. Валиева С.И., Баранов А.А., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Бзарова Т.М., Чистякова Е.Г., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Митенко Е.В. Блокада рецепторов ИЛ6 – победа над системным ювенильным идиопатическим артритом. Монография под редакцией А.А.Баранова, Е.И.Алексеевой. – Москва. - «ПедиатрЪ». - 2012.
39. Валиева С. И., Алексеева Е. И., Денисова Р. В., Бзарова Т. М., Исаева К.Б., Слепцова Т. В., Митенко Е. В. Тоцилизумаб в лечении системного варианта ювенильного артрита. Материалы XVI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва. – 2012. - с.14.
40. Valieva S., Alexeeva E., Denisova R., Bzarova T., Isayeva K. Efficacy And Safety Of Rituximab Retreatment In Refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. FRI0338] Scientific abstracts - Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2012 - Berlin, Germany – 2012 – [FRI0338].
41. Valieva S., Alexeeva E., Denisova R., Bzarova T., Isayeva K., Sleptsova T., Mitenko E. Safety And Efficacy Of Tocilizumab Therapy In Children With Systemic Onset Of Juvenile Idiopathic Arthritis. Scientific abstracts/ Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2012. - Berlin, Germany. – 2012. - [THU0302].
42. Valieva S., Alekseeva E., Denisova R., Bzarova T., Isaeva K., Chistyakova E., Sleptsova T., Mitenko E. Safety and efficacy of tocilizumab treatment in children with systemic onset of juvenile idiopathic arthritis (тезис)/ World Congress on Debates and Consensus in Bone, Muscle and Joint Diseases – Barcelona, Spain. – 2012. - №196.
43. Valieva S., Alexeeva E., Denisova R., Bzarova T., Isayeva K. Efficacy of rituximab retreatment in refractory juvenile idiopathic arthritis (тезис)/ World Congress on Debates and Consensus in Bone, Muscle and Joint Diseases. – Barcelona, Spain. – 2012. - №197.
44. Valieva S.I., Alexeeva E.I., Baranov A.A., Denisova R.V., Bzarova T.M., Isaeva K.B., Sleptsova T.V., Mitenko E.V., Taybulatov N.I., Chistyakova E.G. and Fetisova A.N. Retrospective analysis

of efficacy and safety of tocilizumab treatment in patients with severe systemic-onset juvenile idiopathic arthritis followed for 12 months/ ISRN Immunology - vol. 2013. - Article ID 548312. - 8 pages. - 2013. doi:10.1155/2013/548312.

45. **Валиева С.И., Баранов А.А., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Е.В. Митенко, Е.Г. Чистякова, А.Н. Фетисова А.Н.** Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12 месяцев наблюдения/ «Вопросы современной педиатрии». - 2013. - 12 (2). - 26–34.
46. **Валиева С.И., Алексеева Е.И., Акулова С.С., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Митенко Е.В., Чистякова Е.Г., Фетисова А.Н., Семикина Е.Л.** Эффективность и безопасность длительного применения ритуксимаба у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом/ «Вопросы современной педиатрии». – 2013. - 12 (2). - 89–100.
47. **Валиева С.И., Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Карагулян Н.А., Литвицкий П.Ф., Митенко Е.В., Слепцова Т.В., Фетисова А.Н., Чистякова Е.Г., Тайбулатов Н.И., Морев С.Ю.** Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом/ «Вопросы современной педиатрии». – 2013. - 12 (1). - 37–56.
48. Valieva S., Denisova R., Alekseeva E., Bzarova T., Isayeva K., Sleptsova T., Mitenko E., Chistyakova E., Fetisova A. Biologic Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis – A Unique Single Survival of tocilizumab therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. russian experience. The Journal of Annual European Congress of Rheumatology EULAR Spain. – 2013. - [SAT0445].
49. Valieva S., Denisova R., Bzarova T., Isayeva K., Sleptsova T., Mitenko E., Chistyakova E., Fetisova A. Tocilizumab therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. Russian experience - The Journal of Annual European Congress of Rheumatology EULAR Spain – 2013/ - [SAT0459].
50. **Валиева С.И., Баранов А.А., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Митенко Е.В., Слепцова Т.В., Фетисова А.Н., Чистякова Е.Г., Тайбулатов Н.И., Чомахидзе А.М.** Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения/ «Вопросы современной педиатрии». - 2014. - 13 (1). - 33–51.