

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Кондратьева Наталья Михайловна

**АНТИ-В-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ РИТУКСИМАБОМ –
ЭФФЕКТИВНАЯ И БЕЗОПАСНАЯ ОПЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ
ВАРИАНТОВ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА**

3.1.21 Педиатрия

3.1.27 Ревматология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН

Е.И. Алексеева

доктор медицинских наук

Т.М. Дворяковская

Москва – 2024 год

Оглавление	
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1 Общая характеристика.....	18
1.2 Патогенез ювенильного идиопатического артрита	19
1.3 Роль В-клеток в патогенезе ювенильного идиопатического артрита	20
1.4 Терапия ювенильного идиопатического артрита	22
1.4.1 <i>Лечение несистемных вариантов ювенильного идиопатического артрита</i>	23
1.4.2 <i>Лечение юношеского артрита с системным началом</i>	25
1.5 Применение ритуксимаба в ревматологической практике	29
1.5.1 <i>Применение ритуксимаба в детской ревматологии</i>	30
1.6 Безопасность применения ритуксимаба	32
1.7 Заключение.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1 Условия проведения	40
2.2 Критерии соответствия.....	40
2.2.1 <i>Критерии включения в исследование</i>	40
2.2.2 <i>Критерии исключения из исследования</i>	40
2.2.3 <i>Участники исследования</i>	41
2.3 Схемы применения ритуксимаба	41
2.4 Анализируемые показатели.....	42
2.5 Источники данных.....	46
2.6 Этическая экспертиза	47
2.7 Дизайн исследования.....	48
2.8 Методы статистической обработки.....	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
3.1. Эффективность терапии ритуксимабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.....	50
3.1.1. <i>Характеристика пациентов, включенных в исследование</i>	50

3.1.2. Исключение из исследования	53
3.1.3. Анализ предшествующей терапии	53
3.1.4. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений на момент инициации терапии ритуксимабом	55
3.1.5. Динамика клинических показателей активности	58
3.1.6. Динамика лабораторных показателей	60
3.1.7. Динамика функциональной недостаточности по опроснику SNAQ	61
3.1.8. Эффективность терапии ритуксимабом у пациентов с ЮИА без системных проявлений по критериям АКРпеди, индексу JADAS71 и критериям С.Wallace	66
3.1.9. Эффективность терапии ритуксимабом у пациентов с ЮИА без системных проявлений в соответствии с парадигмой «лечение до цели»	68
3.1.9.1. Деpletion В-лимфоцитов	69
3.1.9.2. Динамика терапии ГКС	69
3.1.10. Заключение	71
3.2. Эффективность терапии ритуксимабом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.....	72
3.2.1. Характеристика дебюта заболевания.	72
3.2.2. Анализ предшествующей терапии	74
3.2.3. Исключение из исследования	76
3.2.4. Характеристика пациентов с сЮИА на момент назначения терапии ритуксимабом	78
3.2.5. Анализ терапии на момент первого введения ритуксимаба	80
3.2.6. Динамика системных проявлений	80
3.2.7. Динамика активности суставного синдрома	85
3.2.8. Динамика лабораторных показателей активности	86
3.2.10. Эффективность терапии ритуксимабом у пациентов с сЮИА по критериям АКРпеди, индексу JADAS71 и критериям С. Wallace ...	88
3.2.11. Эффективность терапии ритуксимабом у пациентов с системным ЮИА в соответствии с парадигмой «лечение до цели»..	90
3.2.11.1. Деpletion В-лимфоцитов	90
3.2.11.2. Динамика терапии ГКС	90
3.2.12. Заключение	94

3.3. Сравнительная оценка эффективности терапии ритуксимабом у «биологически наивных и «биологически ненаивных» пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом	95
3.3.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование	96
3.3.2. Сравнительная характеристика дебюта заболевания у «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов с сЮИА	96
3.3.3. Сравнительный анализ предшествующей терапии	98
3.3.4. Характеристика случаев сЮИА на момент назначения ритуксимаба	98
3.3.5. Сравнительная характеристика противоревматической терапии у пациентов с сЮИА на момент назначения ритуксимаба	99
3.3.6. Сравнительная оценка эффективности терапии	103
3.3.6.1. Динамика системных проявлений	103
3.3.6.2. Динамика суставного синдрома	106
3.3.6.3. Динамика активности сЮИА по индексу JADAS71	107
3.3.6.4. Динамика функциональной активности по опроснику CHAQ	111
3.3.6.5. Динамика лабораторных показателей активности	112
3.3.6.6. Деплеция В-лимфоцитов	113
3.3.6.7. Эффективность терапии ритуксимабом по критериям АКРпеди в «биологически ненаивных» и «биологически наивных» случаях сЮИА	113
3.3.6.7. Эффективность терапии ритуксимабом по индексу JADAS71 и критериям С. Wallace в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях сЮИА	114
3.3.7. Эффективность ритуксимаба в соответствии с парадигмой «лечение до цели» в «биологически наивных» и биологически ненаивных случаях сЮИА	116
3.3.8. Динамика терапии ГКС в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях сЮИА на фоне лечения ритуксимабом	116
3.3.9. Заключение	117
3.4. Показания для назначения ритуксимаба пациентам с различными вариантами ювенильного идиопатического артрита	120
3.5. Безопасность терапии ритуксимабом	121

<i>3.5.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование</i>	121
<i>3.5.2.1. Инфузионные реакции</i>	125
<i>3.5.2.2. Инфекционные нежелательные явления</i>	132
<i>3.5.2.3. Иные нежелательные явления</i>	143
<i>3.5.3. Заключение</i>	149
3.6. Протокол мониторинга, профилактики и лечения нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом у пациентов с ЮИА	150
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ	155
Клинический пример 1	155
Клинический пример 2	160
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	167
ВЫВОДЫ	179
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	182
Профилактика нежелательных явлений	183
Список литературы	185
Список сокращений	197

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Ювенильный идиопатический артрит (син. юношеский, ювенильный артрит, далее – ЮИА, ЮА) – артрит неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов, самое частое ревматическое заболевание детского возраста [56]. Согласно классификации Международной Лиги Ассоциаций Ревматологов (ILAR), выделяют следующие варианты юношеского артрита: юношеский артрит с системным началом, олигоартикулярный, полиартикулярный (РФ-негативный), полиартикулярный (РФ-позитивный), энтезит-ассоциированный, псориатический и недифференцированный артрит [73].

Цель терапии ЮИА – достижение стойкой клинико-лабораторной ремиссии, предотвращение повреждения суставов, развития коморбидных состояний, токсичности препаратов, достижение хорошего качества жизни, социальной адаптации, продолжения роста и развития ребенка [77]. В настоящее время сформулирован подход к терапии ювенильного идиопатического артрита, который получил название «*treat-to-target*» или «лечение до цели»: достижение 50% улучшения по педиатрическим критериям Американского колледжа ревматологии (далее – АКРпеди) к 3 мес. терапии, стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – к 6 мес. и купирование лихорадки через 1 неделю для системного ЮИА (далее – сЮИА) [77]. Подбор терапии осуществляется в соответствии с вариантом юношеского артрита, степенью активности заболевания, наличием внесуставных проявлений и факторов неблагоприятного прогноза [1, 3, 66].

До изобретения генно-инженерных биологических препаратов (далее – ГИБП) терапевтические возможности для больных ЮИА ограничивались применением длительно и в больших дозах нестероидных противовоспалительных препаратов (далее – НПВП),

глюкокортикостероидов (далее – ГКС), болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (далее – БМПП) [93]. С развитием фармацевтической промышленности расширялся терапевтический арсенал для лечения различных вариантов ЮИА: первыми в клинической практике стали применяться ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (далее – иФНО- α), антитело к CD20-В-лимфоцитам (ритуксимаб), блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт), ингибиторы интерлейкина 1 (далее – ИЛ-1) (анакинра и канакинумаб), блокатор рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб).

Генно-инженерные биологические препараты селективно блокируют цитокины, их рецепторы, ко-стимулирующие и CD-молекулы и, тем самым, различные звенья патогенеза ЮИА. Внедрение в клиническую практику ГИБП дало возможность достичь стойкой клинико-лабораторной ремиссии заболевания у большей части пациентов с ЮИА, даже с самыми тяжело протекающими его вариантами – РФ-позитивным и системным.

В настоящее время препаратами первой линии генно-инженерной биологической терапии для детей с системным ЮИА являются ингибитор рецептора ИЛ-6 – тоцилизумаб и ингибитор ИЛ-1 β – канакинумаб; для пациентов с РФ-позитивным вариантом ЮИА – ингибиторы ФНО- α и блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов – абатацепт; для пациентов с другими вариантами ЮИА – ингибиторы ФНО- α [1, 3]. По результатам многочисленных многолетних исследований ГИБП высоко эффективны у большинства пациентов, однако остаются больные, у которых наблюдается первичная или вторичная неэффективность терапии или непереносимость ряда биологических препаратов [23, 31, 112]. Таким пациентам необходимо проведение коррекции терапии и выбор препарата с другим механизмом действия.

Ритуксимаб – генно-инженерное химерное моноклональное антитело, состоящее на 75% из человеческого и на 25% – из мышинового белка, направленное против антигена CD 20, находящегося на поверхности пре-В клеток и зрелых В-клеток [106]. Ритуксимаб широко применяется в терапии

ревматических болезней у взрослых [30, 76, 113]. В детской ревматологической практике препарат назначается off-label для лечения системной красной волчанки, системного склероза, системных васкулитов, юношеского артрита [79].

Степень разработанности темы

Ритуксимаб высоко эффективен при ревматоидном артрите у взрослых; также описаны единичные случаи и результаты нескольких клинических исследований успешного лечения юношеского артрита, включающих максимально 60 пациентов, что является основанием для рассмотрения ритуксимаба в качестве возможного препарата для терапии резистентных форм ЮИА [2, 9, 47, 52, 53, 61, 64, 65].

Несмотря на важность проблемы в литературе имеются единичные исследования безопасности терапии ритуксимабом ювенильного артрита у детей [9].

Основные данные о безопасности ритуксимаба представлены в исследованиях у пациентов с ревматоидным артритом, онкологическими заболеваниями и диффузными заболеваниями соединительной ткани.

В многочисленных исследованиях, включающих до 2500 пациентов с ревматоидным артритом, показан высокий профиль безопасности ритуксимаба; напротив, при применении ритуксимаба у пациентов с диффузными заболеваниями соединительной ткани и онкологической патологией зарегистрировано большое количество инфекционных осложнений, что вероятно, обусловлено разным объемом сопутствующей иммуносупрессивной терапии и тяжестью основного заболевания [25, 101, 102].

Единых протоколов ведения пациентов с ревматическими заболеваниями, получающих ритуксимаб, в настоящее время не существует.

Таким образом, учитывая потенциальную инвалидизацию пациентов с тяжелым течением ЮИА, полирезистентностью к терапии, а также риск развития жизнеугрожающих осложнений (гемофагоцитарный синдром при

сЮИА, амилоидоз у пациентов с некупирующейся активностью заболевания), весьма актуально исследование эффективности и безопасности применения ритуксимаба, как возможной терапевтической опции для рефрактерного ЮИА. Анализ клинического опыта позволит определить показания к применению ритуксимаба, разработать рекомендации по мониторингу, профилактике и лечению нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом с целью повышения вероятности достижения ремиссии и улучшения качества жизни пациентов с различными вариантами ЮИА с неэффективностью предшествующей терапии.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность анти-В-клеточной терапии ритуксимабом как опции лечения тяжелых вариантов ювенильного артрита, резистентных к стандартным противоревматическим препаратам.

Задачи исследования

1. Проанализировать влияние терапии ритуксимабом на клинические, лабораторные показатели активности болезни и функциональную способность у пациентов с различными вариантами ювенильного артрита.
2. Оценить эффективность терапии ритуксимабом в соответствии с парадигмой «лечение до цели» и в отдаленном периоде у пациентов с различными вариантами ювенильного артрита.
3. Проанализировать безопасность терапии ритуксимабом у пациентов с ювенильным артритом.
4. Сформулировать показания к назначению ритуксимаба пациентам с ювенильным артритом
5. Разработать протокол мониторинга, профилактики и лечения нежелательных явлений, развивающихся на фоне терапии ритуксимабом у пациентов с ювенильным артритом.

Научная новизна

Впервые:

- установлено, что внедрение в детскую ревматологическую практику технологии анти-В-клеточной терапии ритуксимабом обеспечивает стойкий и длительный контроль над течением болезни более чем у 45% пациентов с различными вариантами ювенильного артрита, резистентных к глюкокортикостероидам, иммунодепрессантам и генно-инженерным биологическим препаратам с другим механизмом действия, что делает моноклональные антитела к CD20+В-лимфоцитам возможной опцией лечения полирезистентных форм заболевания;

- выявлено, что терапия ритуксимабом сопровождается быстрым, выраженным противовоспалительным эффектом: уже через 1 мес. после первого введения у тяжелых пациентов со всеми вариантами ювенильного артрита достоверно уменьшается активность суставного синдрома, улучшается самочувствие и повышается функциональная способность, снижаются лабораторные показатели: сывороточная концентрация СРБ и СОЭ; при системном артрите внесуставные проявления купируются в 60%, фебрильная лихорадка – в 94% случаев, снижается число лейкоцитов и тромбоцитов крови; при полиартрите, позитивном по ревматоидному фактору (РФ) – титр РФ в крови;

- установлено, что ритуксимаб высоко эффективен в соответствии с парадигмой «лечение до цели» при всех вариантах ювенильного артрита, полирезистентных к стандартной противорематической терапии: 50% улучшение по критериям Американского колледжа ревматологов для педиатрических пациентов через 3 мес. после первого введения при системном артрите достигается в 73% случаев; при серопозитивным по ревматоидному фактору полиартрите и других несистемных вариантах – у 89% и 85% пациентов, соответственно; стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace через 6 мес. – в 43% случаев системного артрита, у 39%

и 58% пациентов с РФ+ полиартритом и другими несистемными вариантами ювенильного артрита;

- выявлено, что применение ритуксимаба индуцирует стойкую ремиссию заболевания по критериям С. Wallace/JADAS71, сохраняющуюся через 30 мес. у 50% и 69% пациентов с РФ-позитивным полиартритом и другими несистемными вариантами заболевания, соответственно; через 48 мес. – в 52% случаев системного ЮА; средняя длительность ремиссии при РФ позитивном полиартрите – 6 мес., других несистемных вариантах – 12 мес., при системном ЮА – 19,5 мес., что является высоким показателем, учитывая полирезистентность пациентов, включенных в исследование;

- доказано, что терапия ритуксимабом равнозначно эффективно позволяет достичь целевой точки в соответствии с парадигмой «лечение до цели» у «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов с системным артритом: через 3 мес. – 50% улучшение по критериям АКРпеди достигается, соответственно, в 77% и 68% случаев, стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace через 6 мес. – в 45% и 41%; ремиссия через 12 мес. – в 43% и 35% случаев назначения ритуксимаба, соответственно;

- выявлено, что высокая терапевтическая эффективность ритуксимаба обеспечивает стероидсберегающий эффект при всех вариантах ювенильного артрита: пациентам с несистемными и системным ЮА, соответственно, суточная доза пероральных глюкокортикостероидов снижена в ~2 и в 4 раза, гормоны полностью отменены у 60% и 24,5%, внутрисуставное введение ГКС прекращено у всех пациентов, внутривенное – у всех с несистемными вариантами и в 98% случаев системного артрита, ГКС для перорального приема de novo назначены в 4-х случаях системного ЮА;

- установлено, что нежелательные явления терапии ритуксимабом развиваются у 85% пациентов с ювенильным артритом: 89% – легкой степени (grade <3); 9% – серьезные (grade=3), 2% – жизнеугрожающие (grade>3); у большинства пациентов проявляются сочетанием инфекционных

и инфузионных или инфекционных, инфузионных и иных (неинфекционных, неинфузионных) осложнений;

- выявлено, что инфузионные реакции развиваются у 44% пациентов с ювенильным артритом, достоверно чаще – при первом введении курса ритуксимаба, проявляются гриппоподобным синдромом, высыпаниями на коже, першением в горле, головной болью, не зависят от фоновой терапии глюкокортикостероидами; их частота значительно снижается при проведении премедикации ГКС перед инфузией моноклонального антитела; купируются симптоматической терапией и не являются основанием для прекращения лечения;

- установлено, что инфекционные осложнения развиваются более чем у 75% пациентов с ювенильным артритом, чаще всего – в течение первого года терапии ритуксимабом, легкие – в 81%; серьезные/жизнеугрожающие – в 19% случаев; достоверно коррелируют со снижением уровня иммуноглобулинов крови, дозой пероральных глюкокортикостероидов $> 0,5$ мг/кг/сутки, количеством одновременно применяемых иммунодепрессантов; наиболее часто проявляются пневмонией и инфекциями ЛОР-органов; тяжелые/жизнеугрожающие осложнения наблюдаются преимущественно у пациентов с системным артритом, проявляются пневмонией, этиологический фактор которой – оппортунистическая инфекция (аспергиллы, пневмоцисты), и сепсисом;

- выявлено, что иные (неинфекционные и неинфузионные) нежелательные явления на фоне терапии ритуксимабом развиваются у 44% пациентов с ювенильным артритом, проявляются нейтропенией, эритропенией, снижением уровня всех классов иммуноглобулинов крови, преимущественно IgG, купируются введением гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и иммуноглобулина человека нормального;

- установлено, что назначение ритуксимаба показано: при системном артрите в случае неэффективности и/или непереносимости ингибиторов

интерлейкина 6 и 1 в сочетании (или без) с иммунодепрессантами и/или глюкокортикостероидами; полиартрите, позитивном по ревматоидному фактору – при высоких иммунологических показателях (РФ и/или антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) и/или неэффективности/непереносимости иммунодепрессантов в сочетании (или без) с глюкокортикостероидами; при других несистемных вариантах заболевания, резистентных к стандартным методам лечения – в качестве препарата резерва.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе работы проанализирована эффективность и безопасность применения моноклонального антитела к CD20+ В-лимфоцитам ритуксимаба у пациентов с несистемным и системным «биологически наивным» и «биологически ненаивным» ювенильным идиопатическим артритом, резистентным к стандартной терапии болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами с другим механизмом действия. Сформулированы показания для назначения ритуксимаба при ЮИА, разработан протокол мониторинга, профилактики, диагностики и лечения нежелательных явлений, развивающихся в условиях анти-В-клеточной терапии.

Полученные факты и сделанные на их основании выводы позволяют актуализировать тактику терапии пациентов с различными вариантами ювенильного идиопатического артрита, дают представление о нежелательных явлениях, развивающихся на фоне применения ритуксимаба у пациентов с ЮИА, их структуре, частоте и возможностях предотвращения.

Результаты исследования значимы для клинической практики, их использование позволяет улучшить прогноз заболевания у пациентов с различными вариантами ЮИА.

Методология и методы исследования

Проведено длительное когортное ретроспективное исследование. Выполнен анализ медицинской документации 102 пациентов с

установленным диагнозом ювенильного идиопатического артрита, которые получали ритуксимаб. Отслеживание исходов проводилось до исключения пациента из исследования. Пациенты исключались из исследования по причине достижения возраста 18 лет, смены терапии (назначения иного генно-инженерного биологического препарата), отсутствии данных о состоянии здоровья. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (Me), межквартильного размаха (IQR), минимальных и максимальных значений [min;max]. При описании среднего числа системных проявлений на 1 случай терапии ритуксимабом с указанием среднего арифметического (Mean), стандартного отклонения (SD), минимальных и максимальных значений [min; max]. Качественные показатели описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для определения наличия взаимосвязи между количественными переменными использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для определения статистической значимости между количественными переменными использованы критерий Вилкоксона для связанных выборок. Между качественными переменными в несвязанных выборках – критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера, между качественными переменными в связанных выборках – критерий Мак-Немара. Различия между группами наблюдения считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценка безопасности терапии проведена путем определения частоты развития нежелательных явлений, которая выражена в абсолютных, относительных значениях и в перерасчете на суммарный срок наблюдения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Анти-В-клеточная терапия ритуксимабом обеспечивает стойкий и длительный контроль над течением болезни более чем у 45% «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов с различными вариантами ювенильного артрита, резистентных к глюкокортикостероидам, иммунодепрессантам и генно-инженерным биологическим препаратам с другим механизмом действия, что

делает моноклональные антитела к CD20+В-лимфоцитам возможной опцией лечения системного, позитивного по ревматоидному фактору полиартрита и других несистемных форм ювенильного артрита.

2. Терапия ритуксимабом обладает быстрым противовоспалительным эффектом: уже через 1 мес. после первого введения достоверно снижается активность заболевания, улучшается самочувствие, повышается функциональная способность пациентов; при системном артрите в двух третях случаев купируются внесуставные проявления; через 3 мес. 50% улучшение по критериям Американского колледжа ревматологов достигается в более чем в 70% случаев; через 6 мес. стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace – более чем в 40%, стойкая ремиссия через 30 мес. сохраняется более чем в половине случаев, что обеспечивает стероидсберегающий эффект.
3. Терапия ритуксимабом у 85% пациентов с ювенильным артритом сопровождается развитием нежелательных явлений, из них 89% – нетяжелые, у большинства пациентов проявляются сочетанием инфекционных, инфузионных и иных осложнений; инфекционные нежелательные явления наблюдаются более чем у 75% пациентов, как правило, в течение первого года терапии, прямо коррелируют со снижением уровня иммуноглобулинов в крови; дозой пероральных глюкокортикостероидов $>0,5$ мг/кг/сут и количеством одновременно применяемых иммунодепрессантов; инфузионные реакции развиваются у 44%, достоверно чаще – при первой инфузии ритуксимаба, их частота значительно снижается при проведении премедикации ГКС; иные нежелательные явления наблюдаются у 44% пациентов, наиболее часто проявляются нейтропенией, эритропенией; снижением уровня иммуноглобулинов в крови, купируются введением макрофагального гранулоцитарного

колониестимулирующего фактора и иммуноглобулина человека нормального.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения исследования внедрены в научную и клиническую практику ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования включены в лекционный курс программ высшего образования (специалитета, ординатуры), программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки («Педиатрия», «Избранные вопросы детской ревматологии») на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Степень достоверности результатов исследования

Исследование основывается на основной парадигме персонифицированного подбора терапии пациентам с ЮИА, современной концепции цели терапии «*treat to target*» – лечение до цели, позволяя достичь наилучшего исхода терапии.

Результаты работы соотносятся с её целью и задачами, подтверждаются достаточным числом пациентов в группах. В исследовании используются материалы и методы, которые признаны международным ревматологическим сообществом, поэтому возможна сопоставимость полученных результатов с данными, представленными в других исследованиях, посвященных ЮИА.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены: на VI Всероссийском конгрессе детских ревматологов с международным участием 21-23 апреля

2022 года и V Всероссийском конгрессе детских ревматологов с международным участием 20-22 апреля 2023 года.

Публикации по теме работы

По теме исследования опубликовано 5 печатных работ, из которых 4 статьи – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук (журнал «Вопросы практической педиатрии», индексируется в базе данных Scopus, quartile 3); 1 тезис – в материалах зарубежного конгресса (PReS).

Степень личного участия в работе

Личное участие автора основано на изучении мировой и отечественной литературы, посвященной состоянию исследуемого вопроса, разработке плана и дизайна исследования, изучении историй болезни пациентов, включенных в исследование, проведении статистической обработки, интерпретации полученных статистических данных, оформлении научных статей, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и списка сокращений. Текст изложен на 198 страницах машинописного текста, иллюстрирован 35 таблицами, 23 рисунками. Список литературы включает 114 источников, из которых 96 – в зарубежных изданиях.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общая характеристика

Ювенильный идиопатический артрит – артрит неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [56]. Заболеваемость, по данным разных авторов, варьирует от 1 до 23 случаев на 100 000 детей [98]. Согласно классификации Международной Лиги Ассоциаций Ревматологов (далее – ILAR), выделяют следующие варианты юношеского артрита: юношеский артрит с системным началом, олигоартикулярный, полиартикулярный (RF-негативный), полиартикулярный (RF-позитивный), энтезит-ассоциированный, псориатический и недифференцированный артрит [73]. Распространенность разных вариантов ЮИА неодинакова: 4,5 случаев на 100 000 детей – для олигоартикулярного, 0,5 – для полиартикулярного серопозитивного, 0,7 – для полиартикулярного серонегативного, 0,5 – для системного варианта ЮИА, 2 на 100 000 – для спондилоартропатий, в том числе энтезит-ассоциированного артрита, и 0,4 на 100 000 – для псориатического артрита [107].

Самыми тяжелопротекающими вариантами ювенильного идиопатического артрита являются системный артрит и серопозитивный полиартрит. Системный ЮИА составляет от 5% до 15% в структуре ЮИА в Северной Америке и Европе, 50% – в Японии. Серопозитивный полиартрит по клинической картине наиболее близок к ревматоидному артриту (далее – РА) взрослых, встречается довольно редко (3–10% всех случаев ЮИА) и протекает, как правило, агрессивно [16].

Системный ЮИА в настоящее время рассматривается на ранней фебрильной стадии как аутовоспалительное заболевание, при котором ведущую роль играет активация врожденного звена иммунитета с гиперпродукцией ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, интерферона – γ , на поздней артритической стадии – как аутоиммунное заболевание, при котором

ведущую роль играет активация приобретенного звена иммунитета с гиперпродукцией ИЛ-17, ФНО и других провоспалительных цитокинов [1,3].

Несистемные варианты ЮИА рассматриваются как аутоиммунные, Т-клеточно-опосредованные заболевания, в частности, доказан вклад Th-17 в развитие энтезит-ассоциированного артрита и распространившегося олигоартикулярного ЮИА [82].

Несмотря на одинаковые процессы, протекающие при поражении самого сустава, разные типы юношеского артрита имеют разные патогенетические звенья: продукция антител, разные эффекторные клетки, основные провоспалительные цитокины, связь с генетической предрасположенностью.

1.2 Патогенез ювенильного идиопатического артрита

В основе патогенеза ЮИА лежит нарушение процессов аутоотолерантности после триггерного фактора у генетически компрометированных пациентов [38]. Иммунокомпетентные клетки продуцируют провоспалительные цитокины, основными из которых считаются ФНО- α и ИЛ-1 β , запускающие выработку металлопротеиназ, катепсинов, разрушающих внеклеточный матрикс внутрисуставного хряща. При продолжающемся воспалении происходит неконтролируемая пролиферация синовиоцитов, патологический ангиогенез, утолщение синовиальной оболочки и формирование паннуса [74]. Провоспалительные цитокины активируют ядерный фактор каппа-В, в результате чего повышается резорбция костной ткани остеокластами, приводящая к анкилозу и нарушению функции пораженного сустава [55].

При выработке в больших количествах, ФНО- α попадает в системный кровоток и проявляет свои свойства в качестве эндокринного гормона: индуцирует лихорадку, стимулируя гипоталамус, и запускает процесс синтеза острофазовых белков гепатоцитами. Именно ингибирование ФНО- α явилось успешным терапевтическим решением: препараты, воздействующие на ФНО- α , эффективны у большинства пациентов с ЮИА [33]. ИЛ-1

участвует в воспалительном процессе, наряду с ФНО- α вырабатывается макрофагами, нейтрофилами, эпителиальными клетками и клетками эндотелия [36]. ИЛ-6 стимулирует синтез острофазных белков клетками печени, продукцию нейтрофилов костным мозгом, активацию остеокластов. Ведущую роль в развитии системного варианта ЮИА отдают именно этому цитокину [111].

При отдельных вариантах ЮИА (полиартикулярном серопозитивном и АНФ-позитивном ЮИА) весомый вклад в развитие и течение заболевания вносят В-лимфоциты [108].

Полиартикулярный серопозитивный артрит – артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев болезни, ассоциированный с положительным РФ в двух тестах в течение 3 мес. [73]. Серопозитивность коррелирует с более тяжелым течением заболевания и менее благоприятным прогнозом, в связи с чем, высказано предположение о существенном вкладе аутоантител и аутореактивных В и Т-лимфоцитов в патогенез артрита [54].

1.3 Роль В-клеток в патогенезе ювенильного идиопатического артрита

Основная функция В-лимфоцитов в организме – защитная; В-лимфоциты продуцируют антитела, которые связывают патогены, помогают в их нейтрализации и элиминации, кроме того, В-клетки являются основными антиген-презентирующими клетками, продуцентами цитокинов и регуляторами воспаления [109].

В процессе своего созревания В-лимфоциты проходят проверку на реактивность к аутоантигенам, и только незначительный пул аутореактивных В-клеток в нормальных условиях выходит в периферический кровоток. Нарушение процесса ауто толерантности может лежать в основе развития аутоиммунных заболеваний [72]. После встречи с антигеном В-клетки проходят стадию пролиферации и дифференциации в антитело-презентирующие плазматические клетки или клетки памяти, а также – в цитокин-продуцирующие эффекторные В-клетки [109].

В-клеточный антителый ответ делится на два типа в зависимости от того, нужна ли стимуляция Т-клетками для продукции антител или нет.

В-лимфоциты презентуют антигены через главный комплекс гистосовместимости II класса, далее активированные Т-лимфоциты запускают процесс дифференцировки наивных В-лимфоцитов в антителопродуцирующие плазматические клетки [81].

Поликлональная активация В-лимфоцитов может привести к продукции антител к собственным антигенам (аутоантител), они представляют собой низкоафинные иммуноглобулины класса М, которые в обычных условиях играют роль первой линии защиты от инфекций. В случае развития аутоиммунных процессов аутореактивные В-клетки и плазматические клетки начинают продуцировать высокоафинные антитела переключенных классов [28]. Аутоантитела взаимодействуют с тканями-мишенями или формируют иммунные комплексы, вызывая воспаление и нарушение функции органов и тканей.

Существует особый подкласс В-лимфоцитов – регуляторные В-клетки (В-reg), продуцирующие иммуносупрессирующие цитокины, к которым относят ИЛ-10, ФНО- β , ИЛ-35 [58]. ИЛ-10 считается основным медиатором, с помощью которого В-reg осуществляет иммуносупрессивную функцию. На модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у мышей показано, что В-reg клетки участвуют в подавлении острого аутоиммунного процесса [17].

В-лимфоциты играют ведущую роль в инициации и прогрессировании воспалительных процессов при ревматоидном артрите, выступая главными антиген-презентующими клетками, также отдельный пул В-лимфоцитов инфильтрирует синовиальную ткань [110].

Резюмируя, В-лимфоциты задействованы в следующих механизмах, приводящих к аутоиммунным процессам:

- 1) секреция аутоантител,
- 2) процессинг и презентация антигенов,

- 3) секреция провоспалительных цитокинов,
- 4) стимуляция Т-лимфоцитов,
- 5) поддержание иммунологической памяти ответа на аутоантигены [63].

В настоящее время продолжают исследования, изучающие вклад В-лимфоцитов в развитие ювенильного идиопатического артрита [34].

1.4 Терапия ювенильного идиопатического артрита

Целью терапии юношеского артрита является достижение стойкой клинико-лабораторной ремиссии, предотвращение повреждения суставов, предотвращение развития коморбидных состояний, токсичности препаратов, достижение хорошего качества жизни, социальной адаптации, продолжения роста и развития ребенка [77]. В 2011 г. сформулирован принцип «treat-to-target», что означает «лечение до цели». Парадигма «лечение до цели» – достижение 50% улучшения по критериям Американского колледжа ревматологов для педиатрических пациентов (далее – АКРпеди) в течение 3-х месяцев, неактивной стадии болезни по критериям С. Wallace через 6 мес. терапии и купирование лихорадки через неделю для пациентов с сЮИА [77]. У пациентов с персистирующим длительным течением заболевания целью терапии можно считать достижение минимальной активности болезни, так как достижение неактивной стадии может быть невероятно сложным.

Подбор терапии осуществляется в соответствии с вариантом ювенильного идиопатического артрита, степенью активности заболевания, наличием внесуставных проявлений и факторов неблагоприятного прогноза, к которым для ЮИА без системных проявлений относят: вовлечение в процесс тазобедренных суставов и/или шейного отдела позвоночника, суставов запястья, серопозитивность по ревматоидному фактору или наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду, эрозии суставных поверхностей, сужение межсуставных щелей по данным рентгенологических исследований, а также повышение маркеров воспаления в крови [66].

Помимо поражения суставов при выборе тактики лечения и коррекции терапии следует учитывать другие проявления заболевания (увеит, псориаз), коморбидные состояния (депрессивные эпизоды, остеопороз, инфекционные процессы) и токсическое воздействие препаратов. Важно минимизировать длительность применения системных ГКС, поскольку они замедляют рост и развитие детей [1, 3, 77].

Терапия высокими дозами ГКС оправдана при развитии жизнеугрожающих состояний при системном и полиартикулярном вариантах юношеского артрита для быстрого купирования воспалительных изменений, пока не развился эффект терапии БМПП [1, 3]. Необходимость длительного применения ГКС указывает на неэффективность применяемых БМПП и генно-инженерных биологических препаратов.

У пациентов с системным вариантом артрита одной из целей терапии является купирование лихорадки в течение недели. При недостижении указанной цели следует усилить или сменить проводимую терапию.

Раннее достижение ремиссии заболевания улучшает долгосрочный прогноз всех вариантов ЮИА [77].

1.4.1 Лечение несистемных вариантов ювенильного идиопатического артрита

Согласно зарубежным рекомендациям Американского колледжа ревматологии 2019 г. по лечению несистемного полиартрита, сакроилеита и энтезит-ассоциированного артрита рекомендовано: применение в качестве первой линии терапии БМПП (предпочтительно – метотрексата), при наличии факторов неблагоприятного прогноза (вовлечение в процесс шейного отдела позвоночника, лучезапястных суставов, тазобедренного сустава) и/или высокой активности болезни – комбинации ГИБП и БМПП; в качестве генно-инженерного биологического препарата первого выбора – назначение ингибитора ФНО- α ; в случае отсутствия эффекта – переключение на абатацепт или тоцилизумаб; при неэффективности всех вышеописанных препаратов - применение ритуксимаба [80].

Назначение глюкокортикостероидов при низкой активности болезни, а также длительное их применение при высокой и средней активности заболевания не рекомендовано в связи с развитием побочных эффектов; применение ГКС оправдано лишь в качестве «bridge-терапии» при средней и высокой активности заболевания [80].

В 2021 г. Американская коллегия ревматологов выпустила рекомендации по лечению олигоартикулярного варианта ЮИА, в соответствии с которыми рекомендовано: в качестве стартовой терапии применение НПВП и внутрисуставного введения ГКС; при неэффективности – назначение БМПП (предпочтительнее – метотрексата); при неэффективности БМПП – назначение генно-инженерных биологических препаратов на выбор лечащего врача; избегать назначения ингибиторов ИЛ-1 [66].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям при РФ-негативном полиартрите рекомендовано: в качестве стартовой терапии применение БМПП (метотрексата или лефлуномида); при неэффективности – назначение ГИБП из группы ингибиторов ФНО- α ; при неэффективности – переключение на абатацепт или тоцилизумаб, при высокой активности болезни – краткосрочное назначение пероральных ГКС [1]. При РФ-позитивном полиартрите рекомендовано: в качестве стартовой терапии применение БМПП (метотрексата или лефлуномида); при неэффективности – назначение ГИБП (ингибиторы ФНО- α , абатацепт, тоцилизумаб), при неэффективности – переключение на ритуксимаб [1]. При олигоартикулярном ЮИА рекомендовано: применение НПВП (не более 2-х мес.) и внутрисуставное введение ГКС; при неэффективности – назначение метотрексата; при неэффективности – назначение ГИБП из группы ингибиторов ФНО- α ; при неэффективности иФНО- α – переключение на абатацепт или тоцилизумаб [1,4].

На качество жизни пациентов с ЮИА значимо влияет увеит – поражение сосудистой оболочки глаза. Увеит, резистентный к терапии, может

повлечь за собой такие осложнения как катаракта, глаукома, лентовидная дистрофия роговицы, что в конечном счете приводит к снижению зрения и слепоте [89]. Согласно алгоритму терапии пациентов с увеитом, при неэффективности терапии топическими ГКС и болезнь-модифицирующими противоревматическими препаратами генно-инженерным биологическим препаратом первого выбора является адалимумаб, в случае его недостаточной эффективности рекомендовано назначение инфликсимаба, абатацепта или тоцилизумаба [38]. Согласно рекомендациям SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe) по лечению увеита ритуксимаб наравне с тоцилизумабом и абатацептом может быть терапевтической опцией для лечения у пациентов с рефрактерным ревматоидным увеитом [24].

1.4.2 Лечение юношеского артрита с системным началом

Отечественные и зарубежные рекомендации предусматривают терапевтический подход для трех групп пациентов с системным ЮИА: 1) с активными системными проявлениями и разной степенью активности артритом, 2) без активных системных проявлений, но с наличием активного суставного синдрома, 3) с признаками развития гемофагоцитарного синдрома (далее – ГФС).

Согласно рекомендациям Ассоциации детских ревматологов России 2021 г. у пациентов с активными системными проявлениями рекомендовано: на диагностическом этапе применение НПВП; при наличии жизнеугрожающих системных проявлений, таких как стойкая лихорадка, кардит, серозит, пневмонит – применение ГКС (внутривенно и перорально), в качестве сопутствующей терапии при активном артрите – внутрисуставное введение ГКС; при наличии активного артрита – назначение метотрексата, в случае непереносимости – лефлуномида; на любом этапе болезни для индукции ремиссии в случае активного артрита – назначение тоцилизумаба или канакинумаба в комбинации с метотрексатом или лефлуномидом. При непереносимости и/или неэффективности монотерапии тоцилизумабом/канакинумабом или в сочетании с метотрексатом/

лефлуномидом (персистирование системных проявлений и/или недостижение пациентом 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес., или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес.) – переключение на канакинумаб/тоцилизумаб; при персистировании системных проявлений и/или недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес., или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace через 6 мес. на фоне лечения вторым ГИБП (тоцилизумабом/канакинумабом в сочетании с метотрексатом или лефлуномидом) – переключение на ритуксимаб [1].

При юношеском артрите с системным началом без активных системных проявлений и разной степенью активности артритом рекомендовано: в качестве стартовой терапии применение метотрексата, в случае его непереносимости – лефлуномида; при недостижении пациентом 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 мес. или стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace через 6 мес. на фоне лечения метотрексатом/лефлуномидом – инициация терапии тоцилизумабом; на любом этапе болезни в качестве сопутствующей терапии – внутрисуставное введение ГКС; при неэффективности тоцилизумаба в комбинации с метотрексатом или лефлуномидом – переключение на ингибиторы ФНО- α ; в случае неэффективности предшествующей терапии – переключение на канакинумаб; при неэффективности канакинумаба – переключение на ритуксимаб.

При юношеском артрите с системным началом с гемофагоцитарным синдромом рекомендовано: назначение внутривенных и пероральных ГКС в комбинации с циклоспорином (внутривенно или перорально), внутривенного иммуноглобулина; в качестве ГИБП первого выбора – назначение канакинумаба; при неэффективности комбинации канакинумаба, высоких доз ГКС и циклоспоринона – переключение на ритуксимаб [1].

У пациентов с сЮИА и гемофагоцитарным синдромом клиническая ситуация может потребовать одновременного применения нескольких

препаратов [66]. По рекомендациям Американского колледжа ревматологов (2021 г.) препаратами первой линии могут быть анакинра, ингибитор кальциневрина и (или) системный ГКС (монотерапия ГКС не должна продолжаться более 2-х нед., если сохраняются признаки гемофагоцитоза). Контролируемых испытаний по лечению пациентов с вторичным ГФС до последнего времени не проводили. Тактика терапии базируется на клиническом опыте. Описаны клинические случаи успешного применения ритуксимаба у пациентов с гемофагоцитарным синдромом [22, 96]. Показанием к выбору ритуксимаба в качестве ГИБП первой линии у пациентов с ГФС является персистенция вируса Эпштейна-Барр (по данным ПЦР крови) [48].

Рекомендации Американского колледжа ревматологов по лечению сЮИА у пациентов с активными системными проявлениями и различной степенью выраженности суставного синдрома, актуализированные в 2021 г., учитывают наличие суставов с активным артритом и оценку системных проявлений по ВАШ (визуальная аналоговая шкала, диапазон значений 0–10 см) врача. Рекомендовано – при значении ВАШ >5 см независимо от числа суставов с активным артритом – стартовая терапия анакинрой или ГКС (системными или пероральными); при сохранении через две недели от начала терапии ГКС оценки врача по ВАШ более 5 см – переключение на тоцилизумаб/канакинумаб/анакинру (в случае проведения монотерапии ГКС). Монотерапия НПВП может рассматриваться как вариант терапии у детей с оценкой активности болезни по ВАШ врача <5 см; однако если через 1 мес. лечения сохраняется стадия активной болезни, необходима коррекция терапии. Рекомендовано: при персистирующей активности заболевания после 1 мес. терапии анакинрой, при сохранении системных проявлений – переключение на тоцилизумаб/канакинумаб или назначение небиологических противоревматических болезнь-модифицирующих препаратов (метотрексата, лефлуномида); при персистирующей активности

заболевания, неэффективности ингибиторов ИЛ-1 и ИЛ-6 – ингибитора CTLA4-Ig абатацепта.

Пациентам с синовитом без активных системных проявлений сЮИА рекомендовано: применение метотрексата/лефлуномида, если число суставов с активным артритом >4 ; внутрисуставные инъекции ГКС – если число суставов с активным артритом ≤ 4 ; монотерапия НПВП в течение максимум 1 мес; при неэффективности внутрисуставного введения ГКС, монотерапии НПВП, терапии метотрексатом или лефлуномидом – назначены анакинры; у детей с активным суставным синдромом, у которых неэффективны метотрексат, лефлуномид или анакинра – назначение абатацепта или ингибиторов ФНО- α , или тоцилизумаба [66].

В ряде исследований показано, что раннее назначение ГИБП позволяет достичь ремиссии у большинства пациентов с сЮИА. Вместе с тем по данным разных авторов, у 15-30% пациентов развивается первичная или вторичная неэффективность тоцилизумаба и канакинумаба, у 4-15% – их непереносимость, что является причиной смены терапии [26, 68, 112]. По данным регистра ВIKER (Германия), в случае применения ингибиторов ФНО- α ремиссия сЮИА зарегистрирована у 36% пациентов, полиартрита (РФ-негативного и РФ-позитивного) при применении этанерцепта – у 34,8%, адалимумаба – у 27,9%, тоцилизумаба – у 27,9% пациентов [32].

В серии клинических наблюдений продемонстрирован положительный опыт применения комбинации ГИБП в случаях, рефрактерных к стандартной терапии: низких доз тоцилизумаба (2 мг/кг) и анакинры [51]; абатацепта и анакинры [78]. Применение препаратов из группы ингибиторов янус-киназ патогенетически обусловлено ролью интерферона гамма в патогенезе сЮИА [104], однако в настоящее время существует только описание клинических случаев успешного использования тофацитиниба в терапии рефрактерного сЮИА. В настоящее время проводятся клинические испытания эффективности тофацитиниба у пациентов с сЮИА и активными системными проявлениями ([NCT03000439](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03000439)), а также

исследования эффективности ингибиторов янус-киназ у пациентов с несистемными вариантами ЮИА [83].

1.5 Применение ритуксимаба в ревматологической практике

Ритуксимаб – генно-инженерное химерное моноклональное антитело, состоящее из человеческого (на 75%) и мышинового белка (на 25%), прикрепляется к CD20 на поверхности В-лимфоцита, и по механизму антитело-зависимой клеточной цитотоксичности вызывает В-клеточную деплецию, которая может сохраняться до 69 мес. после применения ритуксимаба [67, 106]. В 1975 г. G.Köhler и C.Milstein вывели первую клеточную линию, способную продуцировать моноклональные антитела; ученые провели иммунизацию мыши против эритроцитов овцы, далее выделили мышинные В-лимфоциты из селезенки и соединили эти клетки с миеломной клеточной линией [35].

Ритуксимаб зарегистрирован в 1997 г. и вначале применялся только в онкологии для лечения В-клеточных лимфом [85]. В 2006 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило ритуксимаб для лечения ревматоидного артрита [95].

В настоящее время ритуксимаб используется в терапии многих аутоиммунных заболеваний у взрослых и у детей: в дерматологии – для лечения тяжелых форм булезного пемфигоида у детей и взрослых [18]; в нефрологии – у детей с нефротическим синдромом [21]. Применение ритуксимаба у пациентов с пересаженной почкой позволяет предотвратить развитие фокально-сегментарного гломерулосклероза в трансплантате, и в некоторых случаях, избежать необходимости проведения процедур плазмообмена [37]. Ритуксимаб показал свою эффективность при IgG4-ассоциированных заболеваниях, у 97% пациентов получен ответ на терапию, 50% находились в стойкой ремиссии в течение полугода после одного курса лечения ритуксимабом [19]. Анти-В-клеточная терапия с хорошим эффектом применяется при тяжелом течении иммунной тромбоцитопенической

пурпуры [49]; АНЦА-ассоциированных васкулитах, системной красной волчанки, системной склеродермии [42, 100, 114].

В 2004 г. проведено первое рандомизированное клиническое исследование ритуксимаба у взрослых пациентов с персистирующим активным ревматоидным артритом, не ответившим на метотрексат. Значительное клиническое улучшение суставного статуса наблюдалось через 24 и 48 нед. после двух введений ритуксимаба, как у пациентов, продолжавших получать метотрексат или циклофосфамид, так и у пациентов, которым проведена монотерапия ритуксимабом [27]. В третьей фазе клинического испытания SERENE продемонстрирована эффективность и безопасность комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом у пациентов с активным течением ревматоидного артрита, ранее не получавших биологические препараты: к 24-й нед. терапии более чем у половины пациентов достигнуто 20% улучшение по критериям АКР [29].

В 2011 г. в третьей фазе открытого проспективного исследования RESET показано, что ритуксимаб эффективен у пациентов, не ответивших на терапию одним препаратом из группы ингибиторов ФНО- α , особенно у серопозитивных по ревматоидному фактору: через 24 нед. от начала терапии более чем у половины пациентов достигнуто 20%, у 27% – 50% улучшение по критериям АКР [40].

1.5.1 Применение ритуксимаба в детской ревматологии

В детской ревматологической практике ритуксимаб применяется в терапии диффузных болезней соединительной ткани.

Согласно рекомендациям SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe) ритуксимаб используется при тяжелом рефрактерном течении ювенильного дерматомиозита [15]. Терапия ритуксимабом у детей с системной красной волчанкой и АНЦА-ассоциированных васкулитах обеспечивает снижение активности заболевания, улучшение функции почек. [75, 87]; у детей с системным

склерозом – улучшение состояния кожных покровов, функции сердца, уменьшение выраженности синдрома Рейно [114].

Открытое исследование эффективности и безопасности ритуксимаба у детей с ЮИА проводилось в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» в 2011 г. В исследование вошли 55 пациентов с ЮИА, из них 46 (84%) – с системным, 7 (13%) – с полиартритом, 2 (4%) – с олигоартритом [100]. Через 24 нед. после первого введения ритуксимаба 30% улучшение по критериям АКРпеди зарегистрировано у 98% пациентов, через 48 нед. 50% – у 75%, через 96 нед. 70% улучшение – у 93% пациентов [9].

Другое крупное исследование эффективности ритуксимаба в терапии ЮИА проведено L.Kearsley-Fleet et al., его результаты опубликованы в 2021 г. В исследование включен 41 пациент с суставными вариантами ЮИА: 14 (35%) – с РФ-негативным, 13 (33%) – с РФ позитивным полиартритом, 2 (5%) – с олигоартритом, 1 (3%) – с псориатическим артритом, 1 (3%) – с энтезит-ассоциированным артритом, 9 (23%) – с распространившимся олигоартритом. За время наблюдения (270 дней от последнего курса ритуксимаба) у пациентов, включенных в исследование, зарегистрировано достоверное уменьшение числа суставов с активным артритом, снижение СОЭ и тенденция к нормализации уровня СРБ [47].

J. Feito et al. в 2009 г. описали успешный опыт применения ритуксимаба у пациентки с сЮИА – рецидивирующими системными проявлениями, полиартритом, требующим постоянного внутрисуставного введения и перорального приема ГКС в высоких дозах, обострением заболевания при попытке снижения дозы ГКС, неэффективностью терапии метотрексатом и этанерцептом. Через 1 мес. после первого введения ритуксимаба у ребенка купировались системные проявления. В течение 18 мес. наблюдения пациентке проведены 3 повторных курса терапии ритуксимабом по причине обострения суставного синдрома, системных проявлений и повышения лабораторных показателей. В результате удалось

купировать активность заболевания, что позволило постепенно снизить дозу перорального преднизолона, и его отменить [32].

J. Narváez et al. в 2009 г. описали применение ритуксимаба у 3-х пациентов с резистентным течением сЮИА. Через год наблюдения системные проявления купировались у всех пациентов, однако достоверного снижения лабораторных показателей активности (СОЭ, уровень СРБ сыворотки крови) не зарегистрировано. Несмотря на это клиническая эффективность ритуксимаба позволила значительно снизить дозу перорального преднизолона [65].

В исследовании A. Heiligenhaus et al. изучалась эффективность ритуксимаба у 10 пациентов с ЮИА и осложненным увеитом, резистентным к проводимой терапии – топическими ГКС, БМПРП и хотя бы одним ингибитором ФНО- α и угрозой потери зрения. К моменту назначения ритуксимаба у всех пациентов наблюдался активный суставной синдром. У 7/10 пациентов через 3,1 мес. достигнута неактивная стадия увеита без применения топических ГКС. В течение периода наблюдения (7–18 мес, среднее 11 мес.) ни у одного пациента не зарегистрированы осложнения увеита. В интервале 6–9 мес. у 4/7 пациентов, ответивших на терапию, отмечено обострение увеита, 3/4 проведен повторный курс ритуксимаба с повторным достижением ремиссии [41].

1.6 Безопасность применения ритуксимаба

Вопросы безопасности применения любого ГИБП, в частности, ритуксимаба, немаловажны. В настоящее время основные данные о безопасности применения ритуксимаба описаны у взрослых пациентов с онкологическими и ревматическими заболеваниями. У детей с ревматическими болезнями в доступной литературе мы встретили лишь единичные исследования, посвященные этому вопросу [45, 60].

Ритуксимаб прикрепляется к молекуле CD20 на поверхности В-лимфоцита и вызывает В-клеточную деплецию через механизм антитело-зависимой клеточной цитотоксичности [88], что сопровождается длительным

снижением количества циркулирующих В-лимфоцитов, однако отдельные пулы В-лимфоцитов, к примеру, находящиеся в синовиальной ткани, не подвергаются полной деплеции [105].

После введения ритуксимаба уровень периферических В-лимфоцитов остается низким на протяжении 2–6 мес. [97]. Хотя ритуксимаб не оказывает влияния на плазматические клетки, продуцирующие антитела, так как они лишены CD-20, практика показывает, что после применения препарата происходит снижение уровня иммуноглобулинов в крови, особенно часто иммуноглобулинов класса М. Предположительно это связано с дефектом В-клеточной пролиферации и созревания или с длительным влиянием ритуксимаба на В-клетки костного мозга [84]. После достижения В-клеточной деплеции снижается антигенпрезентирующая функция В-клеток, что приводит к нарушению Т-клеточного ответа [62, 92]. Наряду с развитием гипогаммаглобулинемии, деплецией В-клеток, ритуксимаб может вызвать нейтропению, что также связано с риском развития инфекций [12].

По данным исследований, серьезные инфекционные осложнения развиваются у 1-3% пациентов, их частота невысока и составляет 3,5–5,5 случаев на 100 пациенто-лет, при этом наибольшая частота побочных явлений приходится на первые 6 мес. терапии ритуксимабом [99, 103]. Наиболее частым серьезным инфекционным событием является пневмония [88, 103], в том числе пневмоцистная. Как правило, пневмоцистная пневмония развивается у пациентов с дефектом Т-клеточного звена иммунитета, например, при синдроме приобретенного иммунодефицита, вызванного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Профилактика пневмоцистной инфекции рекомендована при уровне CD4 лимфоцитов 200 клеток/мкл и ниже [90]. У не ВИЧ-инфицированных пациентов основными факторами риска развития оппортунистической пневмоцистной инфекции считается прием ГКС, циклофосфамида и других иммуносупрессивных препаратов [44]. По данным исследований, применение ритуксимаба серьезно увеличивает риск развития пневмоцистной пневмонии, а

профилактический прием ко-тримоксазола значительно его снижает [69]. В исследовании RAVE, посвященном оценке эффективности и безопасности ритуксимаба при ANCA- васкулитах, пневмоцистная пневмония зарегистрирована у 3/224 (3,1%) пациентов [94].

Терапия ритксимабом, также осложнялась прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией [11, 69, 103].

Инвазивный аспергиллез чаще развивается при персистирующей нейтропении после трансплантации костного мозга, однако описан и при применении иммуносупрессивной терапии, в том числе ритуксимаба, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и ревматоидным артритом [57]. На фоне лечения ритуксимабом повышается вероятность развития вирусных инфекций, в том числе вызванных вирусом ветряной оспы или цитомегаловирусом [13].

В исследовании R.van Vollenhoven оценивалась долгосрочная безопасность терапии ритуксимабом у взрослых больных ревматоидным артритом. В исследование включены 3595 пациентов, длительность наблюдения составила 11 лет – 14816 пациенто-лет; среднее число курсов ритуксимаба, проведенных пациенту – 4 (1–20); частота развития серьезных нежелательных явлений (далее – НЯ) – 3,76 на 100 пациенто-лет, при этом тяжелые инфекционные осложнения развивались относительно редко. Наиболее высокая частота побочных эффектов регистрировалась в течение первых 6 месяцев после начала терапии. В том числе это касалось развития инфузионных реакций, которые наиболее часто наблюдались во время проведения первой инфузии первого курса ритуксимаба. Частота развития оппортунистических инфекций составила 0,05/100 пациенто-лет, в группе плацебо — 0,09/100 пациенто-лет. Наиболее часто наблюдались инфекции нижних дыхательных путей, в основном пневмония. Зафиксировано два случая развития легочной формы туберкулеза, по поводу которого проводилась специфическая противотуберкулезная терапия. Предшествующая терапия ингибиторами ФНО- α или абатацептом не

коррелировала с более высокой частотой развития инфекционных осложнений. Наиболее частыми неинфекционными нежелательными явлениями был инфаркт миокарда, однако все пациенты имели риски развития сердечно-сосудистой патологии. Исследование не выявило увеличения частоты развития злокачественных новообразований по сравнению с плацебо: 0,74 случая новообразования на 100 пациенто-лет [102].

По данным литературы продолжительное снижение уровня иммуноглобулинов (>4 мес.) является фактором риска развития инфекционных осложнений, который позволяет снизить заместительное введение препаратов иммуноглобулина [39]. В крупном исследовании S.Barnettler et al. оценивалась взаимосвязь между снижением уровня иммуноглобулинов в крови и риском развития инфекционных осложнений у 4479 пациентов с различной патологией (онкологические и ревматические заболевания, болезни системы крови, комбинированный переменный иммунодефицит) [13]. У 28% пациентов зарегистрированы серьезные инфекционные НЯ, потребовавшие госпитализации. Инфекционные осложнения чаще наблюдались у больных со снижением уровня IgG в крови. [13].

В исследовании A.Khojan et al. анализировали частоту развития гипогаммаглобулинемии у детей с аутоиммунными заболеваниями, получавших ритуксимаб. У 28/63 детей, включенных в исследование, зарегистрировано снижение уровня иммуноглобулинов в крови. У 79% – гипогаммаглобулинемия наблюдалась в течение первых 6 месяцев после проведения курса ритуксимаба [72].

В исследовании R.Dale et al., в котором оценивались эффективность и безопасность применения ритуксимаба у 144 пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы, самыми частыми серьезными нежелательными явлениями были инфузионные реакции (жизнеугрожающие анафилактические реакции зарегистрированы в 2% случаях). У 18,5%

наблюдалась одна или более инфузионных реакций. Большинству участников исследования проводилась премедикация антигистаминными препаратами, 112 – внутривенными ГКС. У 2-х пациентов наблюдались тяжелые инфекционные осложнения (ЦМВ-ретинит и инфекционно-токсический шок). За время исследования зафиксированы 7 серьезных инфекционных НЯ (2 пневмонии, 1 мастоидит, 1 колит, вызванный *Clostridium difficile*, 1 колит, вызванный *Salmonella enteritidis*, эмпиема плевры и бронхоэктазы). Антибактериальные препараты с профилактической целью назначались 26-ти пациентам, в этой группе зарегистрированы 2 инфекционных НЯ (7,7%). У 118 больных, которым не проводилась профилактическая антибактериальная терапия, зарегистрированы 9 НЯ (7,6%). Препараты, применявшиеся для профилактики, а также этиологический фактор НЯ, в исследовании не указаны. Умерли вследствие инфекционных осложнений (ЦМВ-ассоциированный колит, инфекционно-токсический шок на фоне *St. aureus*) 2 пациента (1,4%) [25].

Генно-инженерные биологические препараты представляют собой белки с высоким молекулярным весом и потенциально иммуногенны, что приводит к развитию различных инфузионных реакций [91]. При применении ритуксимаба инфузионные реакции чаще всего развиваются во время первого введения препарата и значительно реже при последующих инфузиях [20, 91]. Частота инфузионных реакций варьирует от 10% до 80%, по данным разных авторов, зависит от основной нозологии, при которой применяется препарат (аутоиммунные заболевания или опухолевые процессы), и режима премедикации [71]. При этом частота тяжелых и жизнеугрожающих инфузионных реакций (grade 3–4) составляет 10% [71].

Исследование безопасности ритуксимаба R.Dale et al. (применение off-label у детей с заболеваниями центральной нервной системы) включало 144 пациента. У 18 пациентов (12,5%) зарегистрированы инфузионные реакции (наиболее частые – кожные проявления и лихорадка), из которых 3 (2%) – анафилактический шок [25]. Анафилактические реакции купированы

введением ГКС и антигистаминных препаратов, применение адреналина не требовалось ни в одном случае.

В исследовании С. McAtee et al. ретроспективно оценивали частоту развития НЯ на фоне терапии ритуксимабом у пациентов младше 21 года вне зависимости от диагноза [59]. Среди нежелательных явлений наиболее часто развивались инфузионные реакции: анафилактические реакции – у 17/468 пациентов (3,6%) (в большинстве случаев во время первого введения ритуксимаба), другие реакции – у 72/468 пациентов (15,4%) также чаще во время первой инфузии препарата (72%). Умеренная нейтропения (<1 тыс/мкл) наблюдалась у 20,3%, тяжелая нейтропения (<0,5 тыс/мкл) – у 14,1%. Инфекционные осложнения наиболее часто развивались в течение 6 месяцев, тяжелые инфекции – преимущественно в течение первого месяца после первого введения ритуксимаба. В течение двух лет наблюдения инфекционные осложнения зарегистрированы у 224 (47,9%) пациентов; тяжелые инфекции – у 84 (17,9%), у 3-х – с летальным исходом. Чаще наблюдались инфекции верхних дыхательных путей (60 случаев – 12,5%), инфекции нижних дыхательных путей (57 случаев – 11,9%), инфекции мочевыводящих путей (50 случаев – 10,4%), инфекции кожи и мягких тканей (43 случая – 8,9%). Среди выявленных этиологических факторов – вирус гриппа, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус. Все пациенты получали триметоприм-сульфаметоксазол для профилактики развития пневмоцистной пневмонии; не зарегистрировано ни одного случая [59].

В многоцентровом ретроспективном исследовании R. Labrosse et al. оценивалась частота развития гипогаммаглобулинемии у 207 детей, получавших ритуксимаб [50]. Среди пациентов с нормальным уровнем иммуноглобулинов до начала терапии ритуксимабом, после инициации у 31% отмечено снижение уровня иммуноглобулина G, у 13,5% – иммуноглобулина A и у 55% – иммуноглобулина M. В течение 1 года после начала терапии ритуксимабом у 41/207 (23,7%) пациентов зарегистрировано

развитие серьезных инфекций, потребовавших госпитализации. Наиболее часто наблюдались инфекции дыхательных путей (22 случая), желудочно-кишечного тракта (11 случаев), бактериемия или сепсис (6 случаев). Зарегистрирован 1 случай пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* и 1 случай распространенной герпес-вирусной инфекции. Низкие уровни иммуноглобулина G коррелировали с более высоким риском развития инфекционных осложнений. Персистирующая IgG гипогаммаглобулинемия наблюдалась в 27/101 (26,7%) случаев, достоверно чаще у пациентов со сниженным уровнем иммуноглобулина G в крови до начала терапии ритуксимабом.

У пациентов со снижением уровня иммуноглобулинов M повышается вероятность развития грамотрицательных инфекционных заболеваний, особенно инфекций, вызванных *P. Aeruginosa* [70].

В ретроспективном исследовании Saint Eloi University Hospital во Франции изучалась микробиологическая характеристика инфекционных осложнений у пациентов с ревматическими и гематологическими заболеваниями, получавших ритуксимаб. Двадцать четыре инфекционных нежелательных явления (11 – инвазивных микозов, 12 вирусных инфекций, 1 – прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия; 1 – атипичная микобактериальная инфекция зарегистрированы в течение 46 дней (14,3-261,0) после последнего введения ритуксимаба [101]. Неинфекционные побочные эффекты наблюдались у 54 (53,5%), гипогаммаглобулинемия – у 35 (34,5%) пациентов.

1.7 Заключение

Качество и продолжительность жизни пациентов с самым распространенным ревматическим заболеванием детского возраста – ювенильным идиопатическим артритом зависят от успешного подбора противоревматической терапии.

Первые ГИБП – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) этанерцепт и инфликсимаб – показали более высокий эффект в терапии

ЮИА, чем БМПРП и ГКС. С 2005 года еще одной возможностью для пациентов с сЮИА стал ритуксимаб – препарат, направленный против CD20 белка на поверхности В-лимфоцитов, широко применяемый в онкологии для лечения лимфом, и продемонстрировавший свою эффективность у пациентов с рефрактерным течением юношеского артрита. В настоящее время существует большой перечень препаратов для лечения всех вариантов ЮИА, в связи с чем актуальным является определение места ритуксимаба в терапии этого заболевания.

По данным мировой литературы применение ритуксимаба является многообещающим, особенно при РФ-позитивном полиартрите (вывод сделан на основании результатов исследований эффективности применения ритуксимаба у взрослых пациентов с ревматоидным артритом), а также у пациентов с юношеским артритом с системным началом и тяжелым течением увеита, ассоциированного с ЮИА, резистентным к иной проводимой терапии.

Ритуксимаб, вызывает В-клеточную деплецию, которая на фоне применения комбинированной иммуносупрессивной терапии, повышает риск развития инфекционных осложнений, в связи с чем, необходим постоянный контроль инфекционного статуса пациентов.

Таким образом, анализ доступной литературы позволил сделать заключение о том, что весьма актуально оценить эффективность и безопасность анти-В-клеточной терапии как опции лечения тяжелых вариантов ювенильного артрита, резистентных к стандартным противоревматическим препаратам; проанализировать влияние ритуксимаба на клинические, лабораторные показатели активности болезни, функциональную способность и эффективность в соответствии с парадигмой «лечение до цели» и в отдаленном периоде у пациентов с различными вариантами ювенильного артрита; сформулировать показания к назначению ритуксимаба и разработать протокол мониторинга, профилактики и лечения нежелательных явлений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Условия проведения

Работа выполнена на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – НМИЦ ЗД) (директор – д.м.н., профессор Фисенко А.П.) в ревматологическом отделении (зав. отделением – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Е.И. Алексеева).

Проведено когортное ретроспективное исследование с отслеживанием исходов через 1,3,6,12 и далее каждые 6 мес. после первого введения ритуксимаба до момента окончания терапии (смена ГИБП), наступления 18-летнего возраста или отсутствия данных о состоянии пациента по причине неявки на плановую госпитализацию. Максимальная длительность наблюдения составила 165 мес. (13,75 лет) с момента первого введения ритуксимаба.

2.2 Критерии соответствия

2.2.1 Критерии включения в исследование

- подтвержденный диагноз ЮИА согласно критериям Международной лиги ассоциаций ревматологов (International League of Associations for Rheumatology, ILAR);
- наличие согласия законного представителя пациента на терапию ритуксимабом;
- заключение врачебной комиссии по назначению препарата off-label.

2.2.2 Критерии исключения из исследования

- Отсутствие данных о состоянии здоровья пациента по причине неявки на медицинский осмотр;
- Достижение возраста 18 лет;
- Отмена терапии ритуксимабом (смена на другой препарат).

2.2.3 Участники исследования

В исследование включены 102 пациента: группа с РФ-позитивным полиартритом (20 пациентов), группа с другими вариантами ЮИА (13 пациентов), группа с системным вариантом ЮИА (69 пациентов), наблюдавшихся в ревматологическом отделении НМИЦ ЗД, Москва (до 30 ноября 2016 г. – Национальный центр здоровья детей, затем – до 12 июля 2017 г. – Национальный научно-практический центр здоровья детей), которым инициирована терапия ритуксимабом в период с ноября 2005 г. по январь 2022 г. Диагноз установлен согласно критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций 2001г (International League of Associations for Rheumatology, ILAR). Всего выполнено 109 назначений ритуксимаба.

2.3 Схемы применения ритуксимаба

Ритуксимаб вводили внутривенно капельно в дозе 375 мг/м^2 площади поверхности тела путем 4-х еженедельных введений или 2-х введений по 1000 мг с интервалом в 2 недели. В части случаев ритуксимаб вводился однократно в дозе 375 мг/м^2 или в дозе 375 мг/м^2 в течение 3-х последовательных недель (данные случаи описаны ниже отдельно). Все назначения ритуксимаба проведены по решению врачебной комиссии (назначение препарата off-label), законными представителями пациента и пациентом старше 15 лет подписано добровольное информированное согласие на лечение препаратом.

Необходимость повторного курса и его объем определяли в зависимости от активности заболевания, числа В-лимфоцитов, наличия инфекционных осложнений.

В соответствии с протоколом лечения пациентам проводились плановые повторные и противорецидивные курсы терапии ритуксимабом:

– плановые повторные курсы – не позднее, чем через 6 мес. после предыдущего введения ритуксимаба; показания – недостаточная эффективность терапии и/или необходимость снижения дозы пероральных ГКС;

– противорецидивные курсы – позднее чем через 6 мес. от предыдущего введения; показания – нарастание активности заболевания (системных проявлений и/или суставного синдрома, и/или лабораторных показателей активности) и/или отсутствие В-клеточной деплеции, и/или необходимость снижения дозы или отмены ГКС.

2.4 Анализируемые показатели

- Демографические показатели: пол, возраст дебюта заболевания, возраст на момент начала терапии ритуксимабом.
- Предшествующая противоревматическая терапия: ГИБП, ГКС, иммунодепрессанты (число применявшихся ГИБП и болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов; дозы, пути введения и длительность терапии ГКС).
- Активность заболевания.

– в дебюте и на момент инициации терапии ритуксимабом:

- ✓ Клинические показатели: число системных проявлений (лихорадка, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, серозиты, сыпь); активность суставного синдрома (длительность утренней скованности; число суставов с болевым синдромом; число суставов с ограничением движений; число суставов с активным артритом: наличие выпота и/или ограничение движений и боль); наличие/отсутствие и активность увеита у пациентов с несистемным вариантом заболевания.
- ✓ Лабораторные показатели: концентрация гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови; в группе пациентов с РФ-позитивным полиартритом также определяли концентрацию ревматоидного фактора (РФ) и

антител к циклическому цитрулинированному пептиду (далее – АЦЦП) в сыворотке крови.

– в контрольных точках после назначения терапии ритуксимабом (через 1, 3, 6, 12 мес., далее каждые 6 мес. до исключения пациента из исследования):

- ✓ Клинические показатели: характеристика суставного синдрома, наличие/отсутствие системных проявлений, наличие/отсутствие увеита.
- ✓ Лабораторные: концентрация гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов (далее – СОЭ), концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови; в группе пациентов с РФ-позитивным полиартритом также определяли концентрацию ревматоидного фактора и антител к циклическому цитрулинированному пептиду в сыворотке крови.

– согласно опросникам и шкалам, применяемым в ревматологии в контрольных точках после назначения терапии (через 3, 6, 12 мес., далее каждые 6 мес. до исключения пациента из исследования):

- ✓ оценка активности болезни врачом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (далее – ВАШ), где 0 мм – отсутствие активности болезни, 100 мм – высокая активность. Врач ставит на линии 100 мм точку, соответствующую состоянию ребенка, а далее линейкой измеряется расстояние от 0 до точки в мм (баллах);
- ✓ оценка активности болезни родителем пациента/пациентом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 мм – отсутствие активности болезни, 100 мм – высокая активность. Родитель пациента/пациент ставит на линии 100 мм точку, соответствующую состоянию ребенка, далее линейкой измеряется расстояние от 0 до точки в мм (баллах);

✓ выраженность функциональной недостаточности пациентов по опроснику CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire; 0–3): опросник включает 30 пунктов, которые оценивают уровень боли/дискомфорта и функциональный статус пациента при выполнении ежедневных действий. Производится оценка по 8 шкалам: одевание, подъем, еда, ходьба, гигиена, дотягивание, сила сжатия, активность. Оцениваются трудности при выполнении ежедневных действий, необходимость использования дополнительных приспособлений и/или помощи других лиц. На каждый вопрос существует 4 варианта ответов (без затруднений, умеренные затруднения, серьезные трудности, не может выполнить). При невозможности дать ответ на поставленный вопрос существует вариант ответа «нельзя оценить». Чем меньше значение, тем лучше функциональная способность пациента. Результатом является вычисленный балл (0-3), при этом значение 0-0,13 соответствуют минимальным функциональным нарушениям, 0,14 – 0,63 – минимальным и умеренным функциональным нарушениям, 0,64 – 1,6 умеренным функциональным нарушениям, >1,6 – выраженной функциональной недостаточности;

– Индекс активности болезни JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) рассчитывался в 71 суставе как сумма:

- числа суставов с активным артритом;
- числа баллов по визуальной аналоговой шкале врача (далее – ВАШ врача, где 0 см – минимальная активность, 10 см – максимальная активность, см приравнивали к баллам);
- числа баллов по визуальной аналоговой шкале пациента (далее – ВАШ родителя/пациента, где 0 см – очень хорошее

состояние, 10 см – очень плохое состояние, см приравнивали к баллам);

- показателя скорости оседания эритроцитов по шкале от 0 до 10 баллов: нормализованное значение СОЭ менее 20 мм/ч оценивали как 0, а более 120 мм/ч – как 10 баллов.

Стадии неактивной болезни соответствовал индекс JADAS71 < 1 балла.

Эффективность терапии оценивалась по критериям Американского колледжа ревматологов для педиатрических пациентов (АКРпеди30/50/70/90) – наличие 30/50/70/90% улучшения по сравнению с исходным значением как минимум по 3 из 6 показателей (ВАШ врача, ВАШ родителя/пациента, значение индекса СНАQ, число суставов с нарушением функции, число суставов с активным артритом, значение СОЭ и/или СРБ), при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 показателя критериев АКР.

Стадия неактивной болезни по критериям ремиссии С.Wallace устанавливалась при:

- отсутствии активного суставного синдрома;
- отсутствии системных проявлений ЮИА;
- отсутствии активного увеита;
- нормальных значениях СОЭ (<20 мм/ч) и СРБ (<5 мг/л);
- отсутствии активности болезни, по мнению врача (ВАШ ≤ 10 мм по 100 мм шкале);
- продолжительности утренней скованности менее 15 минут.

Лекарственная ремиссия по критериям ремиссии С.Wallace фиксировалась при сохранении стадии неактивной болезни в течение 6 последовательных месяцев на фоне терапии.

Эффективность терапии оценивалась на основании современной парадигмы терапии ЮИА «лечение до цели»: достижение 50%

улучшения по критериям АКРпеди к 3 мес. терапии, достижение стадии неактивной болезни по критериям С.Wallace к 6 мес. терапии, купирование лихорадки через 1 неделю от начала терапии у пациентов с сЮИА.

Оценка безопасности терапии проводилась методом регистрации числа нежелательных явлений всем пациентам путем анализа медицинской документации и сбором анамнеза за межгоспитальный период. Под нежелательным явлением (НЯ) понималось любое неблагоприятное изменение в медицинском состоянии пациента, независимо от причинной связи с лечением.

Согласно общепринятой градации нежелательных явлений Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017 нежелательные события подразделяются по степени тяжести на 5 классов (grade 1-5). К первому классу (grade 1) относятся бессимптомные нежелательные реакции с отсутствием необходимости в медицинском вмешательстве, купирующиеся самостоятельно; ко второму классу (grade 2) – умеренные нежелательные явления, при которых необходимо минимальное медицинское вмешательство и данные нарушения не сильно ограничивали самообслуживание пациента; к третьему классу (grade 3) – серьезные нежелательные явления, при которых необходима госпитализация пациента или продление уже имеющейся госпитализации, однако эти НЯ при своевременном вмешательстве не представляют угрозу жизни пациента; к четвертому классу (grade 4) – жизнеугрожающие состояния, при которых необходимо немедленное медицинское вмешательство; к пятому классу (grade 5) – нежелательные явления, которые привели к смерти пациента.

Мы подразделяли нежелательные явления на 3 группы – легкие (grade <3), серьезные (grade=3), жизнеугрожающие – (grade >3).

2.5 Источники данных

Данные о пациентах, которым проводилось лечение, и его исходах извлекались из амбулаторных электронных медицинских карт

ревматологического отделения НМИЦ здоровья детей (Москва). Анализ лабораторных показателей активности болезни проведен на базе клинко-диагностической лаборатории этого же Центра. Медицинские данные аккумулировали в программе «1С» 60 (Фирма «1С», Россия). После выгрузки базы данных исследования (таблиц с данными всех участников исследования) выполнена проверка внесенных сведений для исключения ошибок ввода. Основные показатели эффективности терапии (определение процента улучшения по педиатрическим критериям АКР, индекса JADAS71, достижение стадии неактивной болезни по критериям С.Wallace) определялись исследователем самостоятельно по характеристикам, указанным в электронных картах лечащими врачами. Оценка показателей эффективности по шкалам и опросникам (определение индекса CHAQ, показателей активности болезни, по мнению врача, и состояния здоровья, по мнению пациента/родителя), а также безопасности терапии выполнена в соответствии со сведениями, изложенными в электронных амбулаторных картах.

2.6 Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» (протокол № 11 от 25.11.2021). При госпитализации родители всех пациентов и пациенты в возрасте 15 лет и старше предоставили письменное информированное согласие, позволяющее использовать результаты обследования и лечения в научных целях. При назначении ритуксимаба получено согласие законного представителя пациента и пациента в возрасте 15 лет и старше на терапию, проведена врачебная комиссия (назначение препарата off-label).

2.7 Дизайн исследования

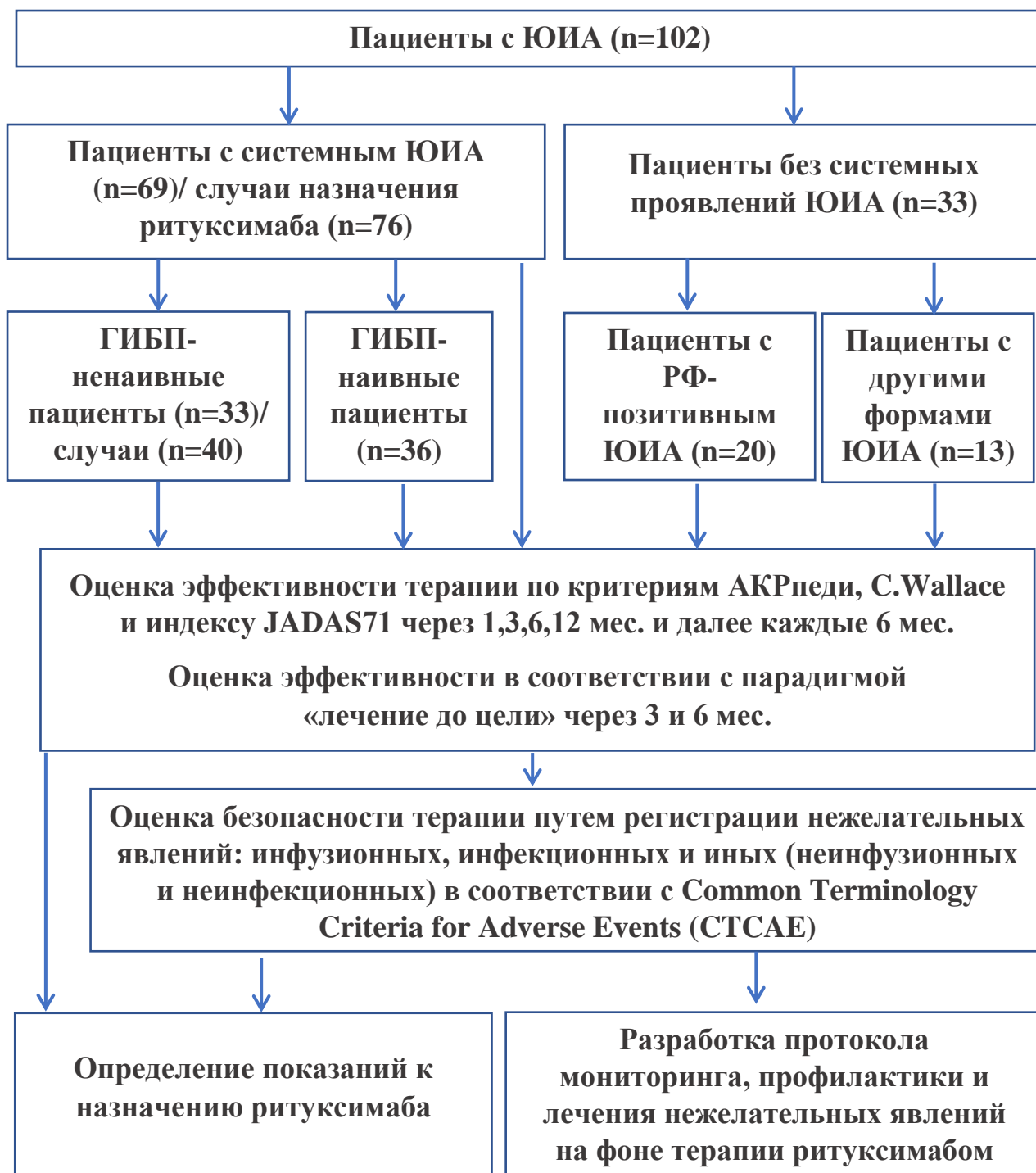


Рисунок 1. Дизайн исследования

2.8 Методы статистической обработки

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Office Excel, R-Studio версия 4.2.1., Python (NumPy версия 1.24.3, SciPy версия 1.11.1, Pandas версия 2.0.3). Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Количественные показатели описаны с указанием медианы (Me), межквартильного размаха (IQR), минимальных и максимальных значений [min; max], или, при описании среднего числа системных проявлений на 1 случай терапии ритуксимабом с указанием среднего арифметического (Mean), стандартного отклонения (SD), минимальных и максимальных значений [min; max].

Качественные показатели описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для определения наличия взаимосвязи между количественными переменными использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для определения статистической значимости между количественными переменными использованы непараметрический критерий знаков, критерий Вилкоксона или t-критерий Стьюдента для связанных выборок (использован для оценки достоверности динамики среднего числа системных проявлений на 1 случай терапии ритуксимабом).

Между качественными переменными в несвязанных выборках – критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера, между качественными переменными в связанных выборках – критерий Мак-Немара. Различия между группами наблюдения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На данном этапе нами поставлены следующие задачи:

1. Проанализировать влияние терапии ритуксимабом на клинические, лабораторные показатели активности болезни и функциональную способность у пациентов с различными вариантами ювенильного артрита.
2. Оценить эффективность терапии ритуксимабом в соответствии с парадигмой «лечение до цели» и в отдаленном периоде у пациентов с различными вариантами ювенильного артрита.

3.1. Эффективность терапии ритуксимабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

3.1.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в исследование (n=33)

Показатель	РФ-позитивный полиартрит (n=20)	Другие варианты ЮИА (n=13)
Пол девочки, абс. (%)	20 (100)	8 (62)
Пол мальчики, абс. (%)	-	5 (38)
Возраст дебюта ЮИА, годы Me (IQR), [min;max]	10,53 (7,12;13,4) [1,88; 16,58]	3,3 (2,11;6,86) [0,85;13,86]
Длительность болезни до назначения ритуксимаба, годы Me (IQR), [min;max]	4,99 (3,4; 8) [1,12;10,34]	2,93 (1,47;5,02) [0,81;9,69]
Диагноз по IAR, абс. (%)		
РФ-негативный полиартрит	-	6 (46)
Персистирующий олигоартрит	-	2 (15,5)
Распространившийся олигоартрит	-	2 (15,5)
Энтезит-ассоциированный артрит	-	3 (23)
РФ-позитивный полиартрит	20 (100)	-
Увеит в анамнезе до назначения ритуксимаба, абс.	2 (10)	5 (38)

В исследование включены 33 пациента (28 (85%) – женского пола) с установленным диагнозом ЮИА без системных проявлений (далее – ЮИА): 20 – с РФ-положительным, 13 – с другими вариантами ЮИА: 6 – с РФ-негативным полиартритом, 2 – с персистирующим олигоартритом, 2 – с распространенным олигоартритом, 3 – с энтезит-ассоциированным артритом. Медиана возраста дебюта заболевания в группе пациентов с РФ-положительным ЮИА составила 10,53 г., длительности болезни до назначения ритуксимаба – 4,99 г.; в группе с другими несистемными вариантами ЮИА – 3,3 и 2,93 г, соответственно (табл.1).

Характеристика суставного синдрома и лабораторные показатели активности в дебюте заболевания у пациентов с ЮИА без системных проявлений представлена в табл. 2.

В группе пациентов с РФ-положительным полиартритом (n=20) уже в дебюте заболевания наблюдалась высокая воспалительная активность: Ме числа суставов с активным артритом составляла 12 (IQR 7–15), припухших суставов – 12 (IQR 6–12), суставов с болевым синдромом – 12 (IQR 6–14), суставов с ограничением подвижности – 9 (IQR 6–13), средняя продолжительность утренней скованности – 30 (IQR 19–60) мин. Средний показатель индекса функциональной недостаточности CHAQ – 1,8 (IQR 1,48–1,98) балла. По мнению родителя/пациента у детей отмечалось плохое самочувствие, по мнению врача – высокая активность заболевания, о чем свидетельствуют высокие показатели ВАШ: 52 (IQR 47–54) и 36 (IQR 32–41) баллов, соответственно. У 1 пациента отмечено течение фиброзирующего альвеолита, у 1 – синдрома Шегрена, у 2 (10%) пациентов зарегистрирован увеит.

Высокая клиническая активность сопровождалась значительным повышением лабораторных маркеров воспаления: Ме СОЭ составила 39 (IQR 21,5–44,25 мм/час), концентрации СРБ в сыворотке крови – 14,75 (IQR 6,55–25,5) мг/л) и иммунологической активностью (содержание РФ в крови – 57,35 (IQR 30,25–115) Мед/л, АЦЦП – 109 (IQR 0–340) Ед/мл) (табл. 2).

Таблица 2. Клинические и лабораторные показатели активности в дебюте заболевания у пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=33)

Клинические показатели	РФ-положительный ЮИА (n=20)	Другие варианты ЮИА (n=13)
Число суставов с активным артритом, Ме (IQR), [min;max]	12 (7–15) [6;24]	6 (2–12) [1;26]
Число припухших суставов, Ме (IQR), [min;max]	12 (6–12) [2;32]	6 (2–12) [1;26]
Число суставов с болевым синдромом, Ме (IQR), [min;max]	12 (6–14) [6;26]	6 (2–12) [1;26]
Число суставов с ограничением подвижности, Ме (IQR), [min;max]	9 (6–13) [0;18]	2 (1–6) [0;14]
Длительность утренней скованности, мин, Ме (IQR), [min;max]	30 (19–60) [0;180]	40 (30–60) [0;120]
СНАQ (0-3), баллы, Ме (IQR), [min;max]	1,8 (1,48–1,98) [0,9; 2,1]	1,5 (1,1–1,8) [0,08;2,15]
ВАШ врача, баллы, Ме (IQR), [min;max]	36 (32–41) [20;67]	40 (37–42) [21;52]
ВАШ родителя/пациента, баллы, Ме (IQR), [min;max]	52 (47–54) [32;89]	54 (46–62) [30;87]
Лабораторные показатели		
Гемоглобин, г/л, Ме (IQR) [min;max], N=115-145	115 (107–120) [100;127]	110 (105–115) [104;127]
Лейкоциты, тыс/мкл, Ме (IQR) [min;max], N=4,5-11,5	8,8 (7,4–12,1) [5,2;14,2]	12,5 (8,8–15,2) [7;17,6]
Тромбоциты, тыс/мкл, Ме (IQR) [min;max], N=150-450	327 (287–377) [195;635]	354 (287–546) [176;754]
СРБ, мг/л, Ме (IQR), [min;max], N=0-5	14,75 (6,55–25,5) [0;103]	15 (12–30) [6;120]
СОЭ мм/ч, Ме (IQR), [min;max], N=0-20	39 (21,5-44,25) [12;63]	45 (36–53) [24;80]
РФ, мм/ч, Ме (IQR), [min;max], N – менее 20	57,35 (30,25 – 115) [0;793]	-
АЦЦП, мм/ч, Ме (IQR), [min;max], N – менее 17	109 (0–340) [0;1000]	-

В группе пациентов с другими вариантами ЮИА (n=13) в дебюте заболевания Me числа суставов с активным артритом составила 6 (IQR 2–12), припухших суставов – 6 (IQR 2–12), суставов с болевым синдромом – 6 (IQR 2–12), суставов с ограничением подвижности – 2 (IQR 1–6), средняя продолжительность утренней скованности – 40 (IQR 30–60) мин, средний показатель индекса функциональной недостаточности CHAQ – 1,5 (IQR 1,1–1,8) балла, оценка состояния здоровья по ВАШ по мнению родителя/пациента – 54 (IQR 46–62) балла, активность болезни по ВАШ врача – 40 (IQR 47–42) баллов. У 5 (41%) больных диагностирован активный увеит. Средние значения СОЭ составили 45 (IQR 36–53) мм/ч, концентрации СРБ – 15 (IQR 12–30) мг/л (табл. 2).

3.1.2. Исключение из исследования

В группе пациентов с РФ-позитивным ЮИА через 3 мес. от начала терапии 1 пациент переведен на абатацепт в связи с невозможностью продолжения терапии ритуксимабом по месту жительства, 1 пациент переведен во взрослую ревматологическую службу; через 6 мес. у 1 пациента отмечен вираж туберкулиновых проб, переведен на лечение в профильное учреждение; через 9 мес. 1 пациент исключен в связи с достижением 18-летнего возраста. В течение следующего года 12 пациентов переведены во взрослую сеть.

В группе с другими несистемными вариантами ЮИА после 3-х мес. терапии у 1 пациента проведено переключение на тоцилизумаб в связи с некупируемым течением увеита; через 6 и 12 мес. по 1-му пациенту переключены на адалимумаб по причине нарастания активности увеита; через 24 мес. 1 пациент исключен из исследования по причине достижения 18-летнего возраста, 1 пациент в связи с обострением суставного синдрома переключен на инфликсимаб.

3.1.3. Анализ предшествующей терапии

Характеристика предшествующей противоревматической терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений представлена в табл. 3.

Таблица 3. Характеристика предшествующей противоревматической терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений (n = 33)

Предшествующая терапия	РФ-положительный ЮИА (n=20)		Другие варианты ЮИА (n=13)	
	Число пациентов абс. (%)	Длительность терапии, мес. Me (IQR) [min;max]	Число пациентов абс. (%)	Длительность терапии, мес. Me (IQR) [min;max]
ГКС per os	11 (55)	4 (0,25–18,25) [0,25;27]	4 (30)	51,5 (18,8–88,3) [7,6;111,5]
Внутривенные ГКС	15 (75)	-	6 (46)	-
Внутрисуставные ГКС	7 (35)	-	8 (62)	-
Метотрексат	20 (100)	29,5 (17,13–49,75) [1;111]	13 (100)	38,8 (18–43,5) [3,3;72]
Пульс-терапия МТ	1 (5)	-	1 (8)	-
Лефлуномид	6 (30)	15,75 (7,88–30,8) [4,3;55]	3 (23)	10,1 (5,6–23,8) [1;37,5]
Циклоспорин	4 (20)	21,25 (17–25,88) [8;36]	6 (46)	39 (37,2–43,13) [1;37,5]
Сульфасалазин	1 (5)	3 (3–3) [3;3]	1 (8)	6 (6–6) [6;6]
Терапия ГИБП				
«Биологически-наивные»	5 (25)	-	2 (15)	-
В анамнезе получали ГИБП	15 (75)	-	11 (85)	-
Один ГИБП	8 (40)	-	10 (77)	-
Два и более ГИБП	7 (35)	-	1 (8)	-
Ингибиторы ФНО- α	8 (40)	-	11 (85)	-
Абатацепт	13 (65)	-	-	-

До назначения терапии ритуксимабом все пациенты с ЮИА без системных проявлений получали нестероидные противовоспалительные препараты. В группе с РФ-положительным полиартритом (n=20) ГКС per os получали 11/20 (55%) пациентов, Me длительности терапии составила 4 (IQR 0,25–18,25) мес.; внутрисуставные инъекции ГКС проводились 7/20 (35%),

внутривенные инфузии (пульс-терапия) – 15/20 (75%) пациентов; метотрексат получали все больные – 20/20 (100%), Ме длительности экспозиции составила 29,5 (IQR17,13-49,75) мес.; лефлуномид – 6/20 (30%), Ме длительности экспозиции – 15,75 (7,88–30,8) мес.; циклоспори – 4/20 (20%), Ме длительности экспозиции – 21,25 (17–25,88) мес.; у 1 пациента однократно применялся циклофосфамид; 1 пациент в течение 3 мес. получал сульфасалазин.

До назначения ритуксимаба генно-инженерные биологические препараты не получали 5/20 (25%) пациентов («биологически наивные»); 8/20 (40%) получали 1 ГИБП, 7/20 (35%) – 2 и более ГИБП: абатацепт в качестве предшествующего ГИБП получали 13/20 (65%), ингибиторы ФНО- α – 8/20 (40%) (табл. 3).

В группе пациентов с другими вариантами ЮИА (n=13) ГКС per os получали 4/13 (30%), Ме длительности экспозиции составила 51,5 (18,8–88,3) мес., метотрексат – 13/13 (100%), средняя длительность экспозиции – 38,8 (IQR 18–43,5) мес.; лефлуномид – 3/13 (23%), длительность экспозиции - 10,1 (5,6–23,8) мес.; циклоспорин - 6/13 (46%) пациентов, длительность экспозиции – 39 (37,2–43,13) мес.; 1 пациент в течение 6 мес. получал сульфасалазин.

«Биологически наивными» были 2/13 (23%) пациентов; до назначения ритуксимаба 10/13 (77%) детей получали 1 ГИБП, 1/13 (8%) – 2 и более ГИБП, ингибиторы ФНО- α – 11/13 (85%) пациентов (табл. 3).

3.1.4. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений на момент инициации терапии ритуксимабом

Клинические и лабораторные показатели активности заболевания у пациентов с ЮИА без системных проявлений на момент инициации терапии представлены в табл. 5 и 6.

На момент инициации терапии в группе пациентов с РФ-положительными полиартритом (n=20) наблюдалась высокая воспалительная активность: Ме числа суставов с активным артритом составила 12 (IQR 9–

15), припухших суставов – 12 (IQR 6–15), суставов с болевым синдромом – 11 (IQR 9–14), суставов с ограничением подвижности – 13 (IQR 9–22), продолжительности утренней скованности – 25 (IQR 15–120) мин.

У всех пациентов отмечалась высокая активность болезни, по мнению врача (балл ВАШ – 42 (IQR 34–42), и плохое состояние здоровья, по мнению родителя/пациента (балл ВАШ - 54 (IQR 49–63), функциональная недостаточность (индекс CHAQ – 1,25 (IQR 1–1,8) балла) и высокая активность болезни по индексу JADAS71 - 22,15 (IQR 17,5–27,23) балла (табл.5). У 1-го пациента отмечен фиброзирующий альвеолит, у 1-го – синдром Шегрена.

Высокая клиническая активность сопровождалась повышением лабораторных маркеров воспаления (СОЭ до 22 (IQR 20–43) мм/ч, уровня СРБ сыворотки крови до 6,75 (IQR 0–16,75) мг/л), а также иммунологических показателей - РФ до 153,05 (IQR 88,35–233,5) МЕ/мл, АЦЦП – до 137,5 (IQR 0–431,75) Ед/мл. Содержание В-лимфоцитов в крови составило 481 (IQR 341–580) клеток/мкл).

В группе пациентов с другими вариантами ЮИА (n=13) Ме числа суставов с активным артритом при инициации терапии ритуксимабом составила 8 (IQR 6–22), припухших суставов – 6 (IQR 2–12), суставов с болевым синдромом – 8 (IQR 6–22), суставов с ограничением подвижности – 6 (IQR 5–22), продолжительности утренней скованности – 30 (IQR 10–60) мин. У всех пациентов была высокая активность болезни по ВАШ, по мнению врача, и составила 40 (IQR 37–42) баллов; плохое самочувствие по ВАШ родителя/пациента (54 (IQR 46–62) балла), а также функциональная недостаточность – Ме показателя CHAQ составила 1,8 (IQR 1,3–2,1) балла. Медиана показателя индекса активности болезни JADAS71 – 22,4 (IQR 14,9–33) балла (табл. 6). Активный увеит диагностирован у 5 (38,4%) пациентов.

Характеристика противоревматической терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на момент назначения ритуксимаба представлена в табл. 4.

На момент инициации терапии ритуксимабом в группе пациентов с РФ-положительным полиартритом (n = 20) ГКС per os получали 7/20 (35%) пациентов, пульс-терапию ГКС – 9/20 (45%); метотрексат – 4/20 (20%), лефлуномид – 12/20 (60%), циклоспорин - 1/20 (5%); сульфасалазин – 1/20 (5%) пациентов. Пациенту с фиброзирующим альвеолитом ежемесячно проводились инфузии циклофосфамида. В группе с другими вариантами ЮИА (n=13) ГКС per os получали 3/13 (23%), пульс-терапия ГКС проводилась 3/13 (23%) пациентов, метотрексат получали 12/13 (92%), сульфасалазин – 1/13 (8%) пациентов (табл. 4).

Таблица 4. Характеристика противоревматической терапии на момент назначения ритуксимаба у пациентов с ЮИА без системных проявлений (n = 33)

Препараты	РФ-положительный ЮИА (n = 20)		Другие варианты ЮИА (n = 13)	
	Число пациентов абс. (%)	Доза Me (IQR) [min;max] мг/кг/сут	Число пациентов абс. (%)	Доза Me (IQR) [min;max] мг/кг/сут
ГКС per os	7 (35)	0,19 (0,12–0,3) [0,07;0,4] мг/кг/сут	3 (23)	0,2 (0,2–0,4) [0,2;0,7] мг/кг/сут
Внутривенные ГКС	9 (45)	200 (100–250) [75;300] мг/сут	3 (23)	150 (75–200) [75;250] мг/сут
Метотрексат	4 (20)	17,5 (15–21,5) [15;25] мг/м ² /нед	12 (92)	20 (7–30) [7;50] мг/м ² /нед
Лефлуномид	12 (60)	20 (20–20) [20;20] мг/сут	-	-
Циклоспорин	1 (5)	3,5 мг/кг/сут	-	-
Сульфасалазин	1 (5)	1500 мг/сут	1 (8)	1500 мг/сут
Циклофосфамид	1 (5)	Кумулятивная доза < 1 г	-	-

Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии ритуксимабом представлена в табл. 5, 6.

3.1.5. Динамика клинических показателей активности

Уже через 1 мес. от начала терапии ритуксимабом в группе пациентов с РФ-позитивным полиартритом отмечена положительная динамика суставного статуса и функциональной активности. Купировалась утренняя скованность: (Me длительности – 0 (IQR 0–0) мин.); значительно уменьшилось число суставов с активным артритом и ограничением функции (Me 0 (IQR 0–0) и 5 IQR (4–10), соответственно). Статистически значимо снизилась активность заболевания, по мнению врача (ВАШ врача – 18 (IQR 9–24) баллов), и улучшилось состояние здоровья, по мнению родителя/пациента (ВАШ родителя/пациента - 28 (IQR 14–32) баллов), (табл. 5). Через 3 мес. положительная тенденция сохранялась: Me длительности утренней скованности и числа суставов с активным артритом составила 0 (IQR 0–0), число суставов с ограничением функции уменьшилось до 3 (IQR 0–4,5). Показатель активности болезни по ВАШ врача снизился до 8 (IQR 7–10) баллов, состояния здоровья по ВАШ родителя/пациента до 9 (IQR 9–16) баллов. Через 6 мес. Me числа суставов с активным артритом составила 0 (IQR 0–0,75), числа суставов с ограничением функции – 2 (IQR 1,25–7,5), длительности утренней скованности – 0 (IQR 0–0) минут. Активность болезни по ВАШ, по мнению врача, снизилась до 0 (IQR 7–21) баллов; показатель состояния здоровья по ВАШ родителя/пациента составил 9 (IQR 9–38) баллов.

Через 9 и 12 мес. положительная динамика сохранялась: у большинства пациентов длительность утренней скованности была минимальной – 0 (IQR 0–0) и 0 (IQR 0–3,75) мин., суставы с активным артритом не определялись – (Me 0 (IQR 0–0) и 0 (IQR 0–0)), число суставов с ограничением функции – 2 (IQR 1–5) и 3 (IQR 1,75–8,5). Показатель активности болезни по ВАШ врача составил – 8 (IQR 7–9) и 9 (IQR 7–26) баллов, соответственно, самочувствие по ВАШ родителя/пациента – 9 (IQR 8–19) и 9 (IQR 8–36) баллов, соответственно. Через 18, 24, 30 мес. Me длительности утренней скованности оставалась 0 мин.; числа суставов с активным артритом – 2 (IQR 0–4), 0 (IQR

0–6), 1 (IQR 0–4,75), соответственно; числа суставов с ограничением функции – 4 (IQR 1–12), 5 (IQR 1,5–12), 12,5 (IQR 9,5–15,75), соответственно (табл. 5).

В группе с другими несистемными вариантами ЮИА уже через 1 мес. у большинства пациентов купировался суставной синдром, число суставов с активным артритом составило 0 (IQR 0–0), число суставов с ограничением функции – 2 (IQR 1–5), купировалась утренняя скованность и составила 0 (IQR 0–0) мин. Активность болезни по ВАШ врача снизилась до 17 (IQR 12–21) баллов, по ВАШ родителя/пациента – до 23 (IQR 21–30) баллов.

Через 3 мес. сохранялась положительная динамика: Ме числа суставов с активным артритом и суставов с ограничением функции составила 0 (IQR 0–1) и 2 (IQR 0–4), соответственно, длительности утренней скованности – 0 (IQR 0–0) мин., активности болезни по ВАШ врача – 9 (IQR 6–18), самочувствие, по мнению родителя/пациента, – 12 (IQR 7–26) баллов. Через 6, 9 и 12 мес. положительная динамика сохранялась: Ме числа суставов с активным артритом составляла 0 (IQR 0–2), 0 (IQR 0–1), 0 (0–1,5), соответственно; числа суставов с ограничением функции – 1,5 (IQR 0–2), 2 (IQR 0–2), 2 (IQR 0–4), соответственно; длительности утренней скованности – 0 (IQR 0–0) мин. Показатель активности болезни по ВАШ врача составил 7 (IQR 6–14), 6 (IQR 6–17) и 8 (IQR 7–16) баллов, соответственно; самочувствие, по мнению родителя/пациента, – 9 (IQR 7–22), 10 (IQR 8–23) и 9 (IQR 8–22) баллов, соответственно.

Через 18, 24 и 30 мес. Ме числа с активным артритом и ограничением функции составляла 0, длительности утренней скованности – 0 мин., активность болезни по ВАШ, по мнению врача, оставалось низкой: через 18 мес. показатель составил 6 (IQR 5–7), через 24 мес. – 6 (IQR 4–7), через 30 мес. – 5 (IQR 3–6) баллов; показатель состояния здоровья по ВАШ родителя/пациента – 8 (IQR 6–8), 8 (IQR 6–8), 7 (IQR 6–8) баллов, соответственно (табл. 6).

На фоне проведения терапии ритуксимабом активность увеита купирована у 2/5 пациентов. Отмечена значимая положительная картина по данным КТ органов грудной клетки у пациента с фиброзирующим альвеолитом.

3.1.6. Динамика лабораторных показателей

Через 1 мес. терапии в группе пациентов с РФ-позитивным полиартритом отмечена значимая положительная динамика: показатели СОЭ и концентрации СРБ нормализовались и через 12 мес. оставались в пределах референсных значений. Через 24 и 30 мес. показатель СОЭ незначительно повысился и составил 22 (IQR 20–29) и 20 (IQR 20–26) мм/ч, соответственно. Медиана показателя СРБ оставалась в пределах референсных значений, начиная с 1 мес. от введения ритуксимаба.

Через 1 мес. после первого введения ритуксимаба также наблюдалось снижение показателей иммунологической активности (РФ и АЦЦП): Ме титра РФ снизилась до 99,7 (IQR 27,25–204,75) Мед/л, АЦЦП – до 90 (IQR 0–210) Мед/л.

Через 3 мес. титр РФ снизился до 45 (IQR 24,13–77,5) Мед/л, через 6 мес. – до 38,5 (IQR 22,5–77,3) Мед/л, через 9 мес. – до 35 (IQR 25–73,6) Мед/л, через 12 мес. – до 34,15 (IQR 20–82,45) Мед/л, через 18 мес. – до 29,9 (IQR 28,2–55,3) Мед/л (табл. 5).

Через 24 и 30 мес. также регистрировалось снижение титра антител в крови, однако разница не явилась статистически достоверной ($p > 0,5$).

Снижение титра АЦЦП за время наблюдения не явилось статистически значимым (табл.5).

Через 1 мес. в группе пациентов с другими несистемными вариантами ЮИА также отмечена нормализация показателя СОЭ (Ме 20 (IQR 20–20) мм/ч) и уровня С-реактивного белка (Ме 0 (IQR 0–0) мг/л).

На протяжении всего периода наблюдения показатели СОЭ и СРБ оставались в пределах референсных значений (табл. 6).

3.1.7. Динамика функциональной недостаточности по опроснику СНАQ

В группе с РФ-позитивным полиартритом на момент инициации терапии ритуксимабом Me показателя СНАQ составляла 1,25 (IQR 1–1,8) балла, что соответствует умеренным функциональным нарушениям; в группе с другими несистемными вариантами ЮИА – 1,8 (IQR 1,3–2,1) балла, что соответствует тяжелой функциональной недостаточности. Уже через 1 мес. в обеих группах отмечено выраженное улучшение: показатель СНАQ в группе с РФ-позитивным полиартритом снизился до 0,2 (IQR 0,08–0,4) балла, в группе с другими вариантами ЮИА – до 0,12 (IQR 0,05–0,43) балла, что соответствует минимальным и умеренным функциональным нарушениям.

Через 3 мес. положительная тенденция в обеих группах сохранялась: показатель СНАQ снизился до 0,035 (IQR 0,02–0,275) балла в группе с РФ-позитивным артритом, до 0,04 (IQR 0,02–0,18) балла - в группе с другими несистемными вариантами ЮИА; через 6 мес. – до 0,02 (IQR 0,02–0,275) и 0,05 (IQR 0,02–0,18) балла, через 9 мес. – до 0,05 (IQR 0,02–0,135) и 0,05 (IQR 0,02–0,15) балла, через 12 мес. – до 0,03 (IQR 0,02–0,17) и 0,08 (IQR 0,02–0,18) балла, через 18 мес. – до 0,24 (IQR 0,02–0,32) и 0,02 (IQR 0,02–0,02) балла, в обеих группах, соответственно.

Через 24 и 30 мес. функциональная недостаточность в обеих группах пациентов была минимальной – Me показателя СНАQ в группе с РФ-позитивным полиартритом составляла 0,095 (IQR 0,02–0,32) и 0,535 (IQR 0,16–0,87) балла, соответственно, разница не являлась статистически достоверной; в группе с другими несистемными вариантами ЮИА - 0,02 (IQR 0,02–0,02) и 0,02 (0,01–0,035) балла, соответственно (табл. 5, 6).

Таблица 5. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии ритуксимабом у пациентов с РФ-позитивным ЮИА

Показатель	Контрольные точки от момента инициации терапии								
	Инициация терапия (n= 20)	Через 1 мес. (n = 20)	Через 3 мес. (n= 20)	Через 6 мес. (n= 18)	Через 9 мес. (n= 17)	Через 12 мес. (n = 16)	Через 18 мес. (n = 9)	Через 24 мес. (n = 4)	Через 30 мес. (n = 4)
Длительность утренней скованности, мин., Me (IQR), [min, max] p-value	25 (15–120) [0;180]	0 (0–0) [0;15]	0 (0–0) [0;30]	0 (0–0) [0;120]	0 (0–0) [0;20]	0 (0–3,75) [0;180]	0 (0–0) [0;60]	0 (0–0) [0;0]	0 (0–45) [0;180]
	-	0,001*	0,001*	0,009*	0,001*	0,03*	0,02*	0,17	0,85
Число суставов с ограничением функции, Me (IQR), [min, max] p-value	13 (8,75–21,75) [2;28]	5 (4–10) [0;26]	3 (0–4,5) [0;14]	2 (1,25–7,5) [0;14]	2 (1–5) [0;12]	3 (1,75–8,5) [0;24]	4 (1–12) [0;24]	5 (1,5–12) [0;24]	12,5 (9,5–15,75) [2;24]
	-	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,002*	0,05*	0,36	1
Число суставов с активным артритом, Me (IQR), [min, max] p-value	12 (9–15) [2;28]	0 (0–0,25) [0;4]	0 (0–0) [0;6]	0 (0–0,75) [0;12]	0 (0–0) [0;6]	0 (0–0) [0;24]	2 (0–4) [0;24]	0 (0–6) [0;24]	1 (0–4,75) [0;13]
	-	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,003*	0,07	0,46	0,36
ВАШ врача, баллы, Me (IQR), [min, max] p-value	42 (34–42) [21;54]	18 (9–24) [6;32]	8 (7–10) [4;42]	8 (7–21) [5;44]	8 (7–9) [6;32]	8 (7–26) [3;38]	20 (6–24) [4;36]	7 (6–14) [6;35]	20 (8–34) [7;40]
	-	0,001*	0,001*	0,002*	0,001*	0,002*	0,012*	0,068	0,27
ВАШ родителя/ пациента, баллы, Me (IQR), [min, max] p-value	54 (49–63) [42;78]	28 (14–32) [8;44]	9 (9–16) [6;55]	9 (9–38) [7;53]	9 (8–19) [6;46]	9 (8–36) [6;54]	28 (8–44) [7;47]	10 (8–20) [7;45]	24 (9–42) [8;52]
	-	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,002*	0,012*	0,68	0,14
СНАQ (0-3), баллы, Me (25;75), [min, max] p-value	1,25 (1–1,8) [0,42;2,1]	0,2 (0,08–0,4) [0,02;1]	0,035 (0,02–0,2) [0,01;0,7]	0,02 (0,02–0,275) [0,02;1,2]	0,05 (0,02–0,135) [0,02;0,5]	0,03 (0,02–0,17) [0,01;1,8]	0,24 (0,02–0,32) [0,01;1,8]	0,095 (0,035–0,56) [0,02;1,8]	0,535 (0,16–0,87) [0,04;0,9]
	-	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,005*	0,03*	0,36	0,2
СОЭ, мм/ч Me (IQR), [min, max] p-value	22 (20–43) [20;67]	20 (20–20) [20;22]	20 (20–20) [20;23]	20 (20–20) [4;29]	20 (20–20) [20;23]	20 (20–20) [20;41]	22 (20–29) [20;43]	20 (20–26) [20;42]	20 (20–26) [20;42]
	-	0,005*	0,011*	0,012*	0,018*	0,043*	0,49	0,18	0,18

Таблица 5. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии ритуксимабом у пациентов с РФ-позитивным ЮИА (продолжение)

СРБ, мг/л Me (IQR), [min, max]	6,75 (0–16,51) [0;163,65]	0 (0–0) [0;10]	0 (0–0) [0;11,73]	0 (0–0) [0;11,73]	0 (0–0) [0;8,42]	0 (0–0) [0;21]	0 (0–10) [0;14]	0 (0–2,5) [0;10]	0 (0–0) [0;0]
p-value	-	0,005*	0,005*	0,01*	0,006*	0,04*	0,4	1	0,07
АЦЩ, Мед/л Me (IQR), [min, max]	137,5 (0– 431,75) [0;1000]	90 (0–210) [0;600]	32 (0–138,75) [0;679]	94 (0–190,75) [0;560]	100 (0–260) [0;1000]	120 (0–251,25) [0;1500]	210 (0–358) [0;500]	265 (22,5– 570) [0;780]	315 (225– 833,75) [0;1535]
p-value	-	0,03*	0,03*	0,23	0,5	0,9	0,4	1	0,4
РФ, Мед/л Me (IQR), [min, max]	153,05 (88,35–233,5) [0;3560]	99,7 (27,25– 204,75) [0;1700]	45 (24,125– 77,5) [0;890]	38,5 (22,5–77,25) [0;1000]	35 (25–73,6) [0;500]	34,15 (20–82,45) [0;655]	29,9 (28,2–55,3) [0;621]	44,65 (22,73– 419,2) [0;1500]	10,5 (0–545,75) [0;2120]
p-value	-	0,002*	0,001*	0,001*	0,001*	0,003*	0,01*	0,1	0,1
CD 20, клеток/мкл Me (IQR), [min, max]	481,5 (341,5–580,75) [84;735]	0 (0– 31,25) [0;120]	0 (0–7,25) [0;55]	3,5 (0–28,75) [0;154]	20 (7–50) [0;500]	59 (10,25–219,75) [0;505]	297 (0–310) [0;545]	162 (0– 339,75) [0;387]	109 (6–243) [0;342]
p-value	-	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,004*	0,04*	0,2	0,1
JADAS71, баллы, Me (25;75), [min, max]	22,15 (17,5–27,22) [8,4;41,7]	3,5 (1–7) [0;9]	0 (0–1,25) [0;15,3]	0 (0–4,75) [0;21]	0 (0–1,25) [0;12]	0 (0–7,28) [0;31]	4,4 (0–11,3) [0;31]	1,6 (0–10,15) [0;31]	5,1 (0–13,15) [0;22]
p-value	-	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,003*	0,02*	0,36	0,36

* - существенные различия в сравнении с исходным показателем ($p < 0,05$)

Таблица 6. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии ритуксимабом у пациентов с другими вариантами ЮИА – РФ негативными

Показатель	Контрольные точки от момента инициации терапии								
	Инициация терапии (n= 13)	Через 1 мес. (n= 13)	Через 3 мес. (n= 13)	Через 6 мес. (n= 12)	Через 9 мес. (n= 11)	Через 12 мес. (n= 11)	Через 18 мес. (n= 10)	Через 24 мес. (n= 10)	Через 30 мес. (n= 8)
Длительность утренней скованности, мин Me (IQR), [min, max] p-value	30 (10–60) [0;360]	0 (0–0) [0;15]	0 (0–0) [0;240]	0 (0–0) [0;30]	0 (0–0) [0;90]	0 (0–0) [0;60]	0 (0–0) [0;0]	0 (0–0) [0;120]	0 (0–0) [0;0]
	-	0,005*	0,01*	0,008*	0,02*	0,02*	0,02*	0,2	0,03*
Число суставов с ограничением функции, Me (IQR), [min, max] p-value	6 (2–12) [0;40]	2 (1–5) [0;13]	2 (0–4) [0;13]	1,5 (0–2) [0;13]	2 (0–2) [0;13]	2 (0–4) [0;12]	0 (0–2) [0;4]	0 (0–2) [0;40]	0 (0–1) [0;4]
	-	0,009*	0,009*	0,008*	0,008*	0,03*	0,01*	0,05*	0,01*
Число суставов с активным артритом, Me (IQR), [min, max] p-value	8 (6–22) [1;40]	0 (0–0) [0;4]	0 (0–1) [0;4]	0 (0–2) [0;13]	0 (0–1) [0;10]	0 (0–1,5) [0;12]	0 (0–0) [0;2]	0 (0–0) [0;38]	0 (0–0) [0;3]
	-	0,001*	0,002*	0,004*	0,004*	0,01*	0,009*	0,03*	0,01*
ВАШ врача, баллы, Me (IQR), [min, max] p-value	40 (37–42) [21;52]	17 (12–21) [7;28]	9 (6–18) [2;34]	7 (6–14) [3;38]	6 (6–17) [3;40]	8 (7–16) [3;23]	6 (5–7) [4;22]	6 (4–7) [3;37]	5 (3–6) [3;14]
	-	0,001*	0,001*	0,002*	0,003*	0,003*	0,005*	0,005*	0,012*
ВАШ родителя/ пациента, баллы, Me (IQR), [min, max] p-value	54 (46–62) [30;87]	23 (21–30) [10;45]	12 (7–26) [4;42]	9 (7–22) [5;42]	10 (8–23) [7;52]	9 (8–22) [4;42]	8 (6–8) [6;36]	8 (6–8) [4;64]	7 (6–8) [5;23]
	-	0,001*	0,001*	0,003*	0,003*	0,003*	0,005*	0,008*	0,012*

Таблица 6. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии ритуксимабом у пациентов с другими вариантами ЮИА – РФ негативными (продолжение)

СНАQ (0-3), баллы Me (IQR), [min, max]	1,8 (1,3–2,1) [0,4;2,2]	0,12 (0,05– 0,43) [0,02;0,8]	0,04 (0,02–0,18) [0,01;0,6]	0,05 (0,02–0,1475) [0,01;0,43]	0,06 (0,05–0,15) [0,03;0,4]	0,08 (0,02–0,18) [0,02;0,8]	0,02 (0,02–0,035) [0,01;0,32]	0,02 (0,02–0,02) [0,01;2,1]	0,02 (0,01–0,035) [0,01; 0,54]
p-value	-	0,002*	0,002*	0,003*	0,004*	0,006*	0,006*	0,008*	0,01*
СОЭ, мм/ч, Me (IQR), [min, max]	49 (39–51) [20;89]	20 (20–20) [20;50]	20 (20–20) [3;90]	20 (20–20) [3;90]	20 (20–23) [20;51]	20 (20–20) [2;43]	20 (20–20) [15;20]	20 (20–20) [20;45]	20 (20–20) [20;32]
p-value	-	0,002*	0,002*	0,003*	0,008*	0,007*	0,008*	0,021*	0,017*
СРБ, мг/л, Me (IQR), [min, max]	13,4 (12–30) [0;67]	0 (0–0) [0;7]	0 (0–0) [0;40]	0 (0–2,725) [0;31]	0 (0–9) [0;31]	0 (0–0) [0;46]	0 (0–0) [0;0]	0 (0–0) [0;15]	0 (0–0) [0;10]
p-value	-	0,004*	0,01*	0,01*	0,04*	0,1	0,01*	0,01*	0,02*
CD 20, клеток/мкл, Me (25;75), [min, max]	568 (543– 635) [423;760]	0 (0–0) [0;45]	0 (0–0) [0;12]	0 (0–26,5) [0;275]	12 (0–19) [0;542]	37 (9,5–156) [0;436]	38 (4,5–85) [0;200]	80 (61,75– 165,5) [12;231]	76,5 (32–130) [2;534]
p-value	-	0,002*	0,002*	0,003*	0,004*	0,004*	0,006*	0,006*	0,02*
JADAS71, баллы Me (IQR), [min, max]	22,4 (14,9– 33) [8,7;56,1]	3 (3–5,1) [1;13]	12 (7–26) [4;42]	0 (0–5,25) [0;20,1]	1 (0–3,3) [0;18,5]	0 (0–4,5) [0;20,3]	0 (0–0) [0;6]	0 (0–0) [0;48,4]	0 (0–0,25) [0;7,2]
p-value	-	0,002*	0,003*	0,003*	0,004*	0,004*	0,006*	0,02*	0,01*

* - существенные различия в сравнении с исходным показателем ($p < 0,05$)

3.1.8. Эффективность терапии ритуксимабом у пациентов с ЮИА без системных проявлений по критериям АКРпеди, индексу JADAS71 и критериям С.Wallace

В группе пациентов с РФ-позитивным полиартритом через 3 мес. от начала терапии ритуксимабом 30%/50%/70%/90% улучшение по критериям АКРпеди зарегистрировано у 100%/89%/79%/37% пациентов. Через 6 мес. – у 89%/83%/78%/39%; через 12 мес. – у 88%/81%/75%/50% пациентов. Через 18, 24 и 30 мес. 30%-е улучшение – у 63%, 75%, 75% пациентов; 50%-е – у 63%, 75% и 50%; 70%-е – у 50%, 75% и 50%; 90%-е улучшение – у 25%, 50% и 25% пациентов, соответственно (рис. 2).

Медиана показателя индекса JADAS71 на момент инициации терапии составляла 22,15 (IQR 17,5–27,22) балла, через 1 мес. значительно снизилась и составила 3,5 (IQR 1–7) балла, через 3 мес. – 0 (IQR 0–1,25), через 6 мес. – 0 (IQR 0–4,75), через 9 мес. – 0 (IQR 0–1,25), через 12 мес. – 0 (IQR 0–7,28) балла, соответственно. Через 18 мес. Me показателя увеличилась до 4,4 (IQR 0–11,3) балла, однако в сравнении с началом терапии снижение оставалось статистически значимым, через 24 и 30 мес. медиана показателя оставалась ниже, чем на момент инициации терапии и составила 1,6 (IQR 0–10,15) и 5,1 (IQR 0–13,15) балла, соответственно, однако снижение не являлось статистически достоверным (табл. 5).

В группе с другими несистемными вариантами ЮИА через 3 мес. от начала терапии ритуксимабом улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 зарегистрировано у 92%/85%/77%/38% пациентов, соответственно, через 6 мес. – у 92%/92%/75%/58%, через 12 мес. – у 82%/82%/73%/45% пациентов. Через 18 мес. 30%/50%/70% улучшение по критериям АКРпеди зарегистрировано у 90%, 90%-е улучшение – 60% пациентов, через 24 мес. – 30%-го улучшения достигли 90% пациентов, 50%/70%/90%-го улучшения – 80%. Такие же показатели сохранялись и через 30 мес. наблюдения (рис 3).

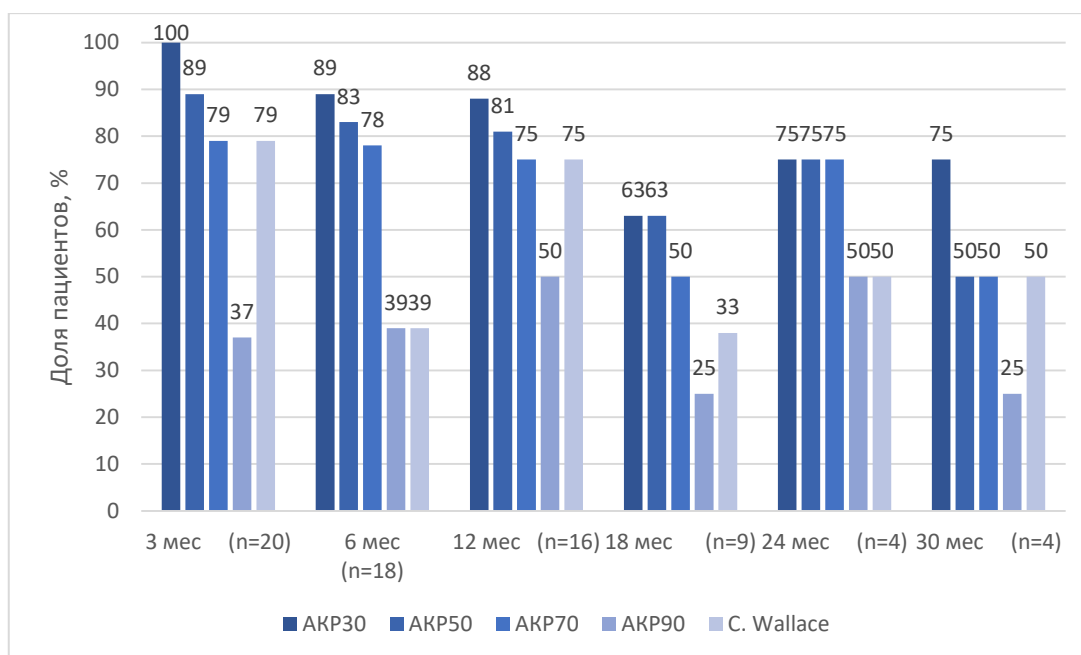


Рисунок 2. Эффективность терапии ритуксимабом у пациентов с РФ-позитивным ЮИА в течение 30 мес. по критериям АКРпеди и C.Wallace, % (n = 20)

На момент инициации терапии медиана показателя индекса JADAS71 в группе пациентов с другими несистемными вариантами ЮИА составила 22,4 (IQR 14,9–33) балла, через 1 мес. она значительно снизилась и составила 3 (IQR 3–5,1) балла, через 3 мес. отмечено нарастание показателя индекса до 12 (IQR 7–26) балла, однако значимая положительная динамика в сравнении с инициацией терапии сохранялась. Через 6 мес. индекс JADAS71 снизился до 0 (IQR 0–5,25) балла, через 9 мес. составил 1 (IQR 0–3,3) балл, через 12 мес. – 0 (IQR 0–4,5) балла. Низкие показатели индекса JADAS71 сохранялись через 18, 24, 30 мес. и составляли, соответственно, 0 (IQR 0–0), 0 (IQR 0–0), 0 (IQR 0–0,25) балла (табл. 6).

В группе с РФ-позитивным полиартритом стадия неактивной болезни/ремиссии по критериям C.Wallace через 3 мес. зарегистрирована у 16/20 (79%), через 6 мес. – у 7/18 (39%), через 12 мес. – у 12/16 (75%), через 18 мес. – у 3/9 (33%), через 24 мес. и 30 мес. – у 2/4 (50%) пациентов (рис 2).

В группе с другими несистемными вариантами ЮИА через 6 мес. стадия неактивной болезни по критериям С.Wallace зарегистрирована у 7/13 (54%) пациентов. Через 12 мес. стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям С.Wallace достигли 6/11 (55%) пациентов, через 18 мес. – 8/10 (80%).

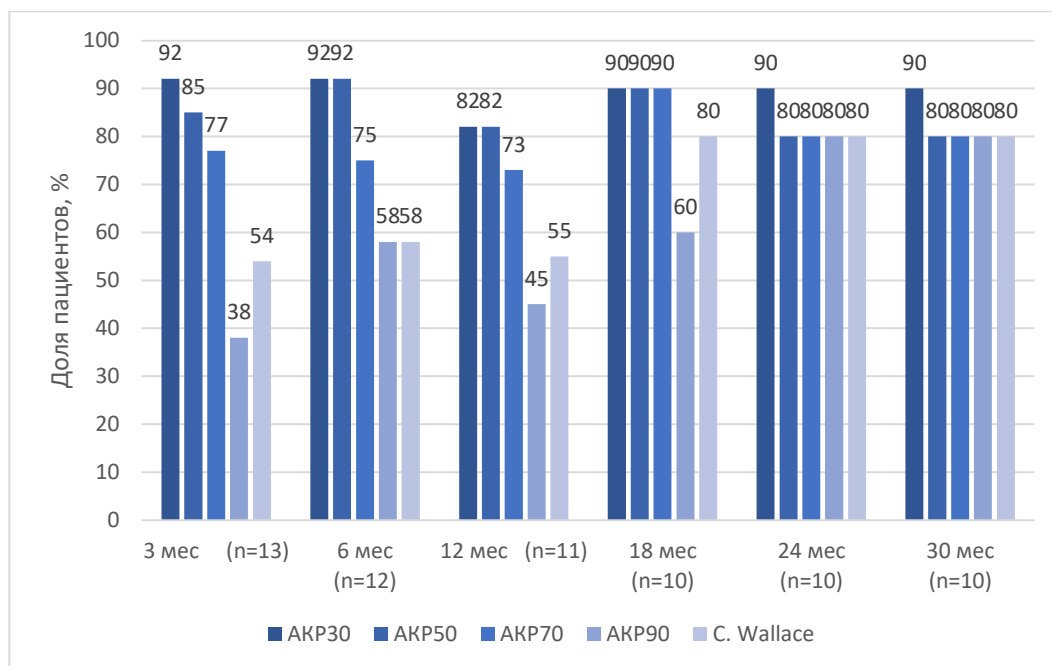


Рисунок 3. Эффективность терапии ритуксимабом по критериям АКРпеди и С.Wallace у пациентов с другими вариантами ЮИА без системных проявлений в течение 30 мес., % (n=13)

Через 24 и 30 мес. ремиссия по критериям С.Wallace регистрировалась у 8/10 (80%) пациентов (рис. 3).

Средняя длительность ремиссии при РФ-положительном полиартрите составила 6 (IQR 3–12) [3;12] мес., при других несистемных вариантах юношеского артрита – 12 (IQR 6,75–29,75) [3;111] мес.

3.1.9. Эффективность терапии ритуксимабом у пациентов с ЮИА без системных проявлений в соответствии с парадигмой «лечение до цели»

В группе с РФ-положительным полиартритом и другими несистемными вариантами ЮИА через 3 мес. от начала терапии ритуксимабом 50% улучшение по критериям АКРпеди зарегистрировано у 89% и 85%

пациентов, соответственно, через 6 мес. стадия неактивной болезни/ремиссии по критериям С.Wallace – у 39% и 54% пациентов, соответственно.

3.1.9.1. Деpletion В-лимфоцитов

Через 1 мес. от начала терапии ритуксимабом полная CD20+ В-клеточная деплеция (В-клетки – <1% от числа лимфоцитов) достигнута у 28/33 (85%) пациентов. Через 6 мес. В-клеточная деплеция сохранялась у 18/30 (60%), через 12 мес. – у 10/27 (37%) пациентов.

3.1.9.2. Динамика терапии ГКС

Динамика терапии ГКС на фоне применения ритуксимаба у пациентов с несистемными вариантами ЮИА представлена в табл. 7.

На момент инициации терапии ритуксимабом в группе пациентов с несистемными вариантами ЮИА ГКС перорально применялись в 10/33 (30,3%) случаев, из них в 7/33 (21%) – РФ-позитивных и 3/33 (9,1%) – других несистемных вариантов заболевания; Ме суточной дозы составила 0,19 (IQR 0,12–0,3) и 0,2 (IQR 0,2–0,4) мг/кг/сут, соответственно; внутривенное введение ГКС проводилось в 12/33 (36,4%) случаев, из них в 9/33 (27%) – РФ позитивных и 3/33 (9,1%) – других несистемных вариантов; внутрисуставное – в 2/33 (6,1%) случаев других несистемных вариантов ЮИА (табл. 7).

За время наблюдения пероральные ГКС отменены в 6/10 (60%) случаев, из них в 4/10 (40%) – с РФ-позитивным и 2/10 (20%) – с другими несистемными вариантами ЮИА; суточная доза пероральных ГКС снижена с 0,19 (IQR 0,12–0,3) [0,07;0,4] до 0,1 (IQR 0,1–0,11) [0,09;0,12] мг/кг и с 0,2 (IQR 0,2–0,4) [0,2;0,7] до 0,1 (IQR 0,1–0,1) [0,1;0,1], соответственно; внутривенное и внутрисуставное введение ГКС через год наблюдения прекращено у всех пациентов с несистемными вариантами ЮИА (табл. 7).

Таблица 7. Динамика терапии ГКС на фоне применения ритуксимаба у пациентов с несистемными вариантами ЮИА

Варианты ЮИА	Контрольные точки							
	Инициация терапии	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 18 мес	Через 24 мес	Через 30 мес
РФ-позитивный полиартрит	n = 20	n = 20	n = 20	n = 18	n = 16	n = 9	n = 4	n = 4
Другие несистемные варианты ЮИА	n = 13	n = 13	n = 13	n = 12	n = 11	n = 10	n = 10	n = 8
Показатели								
Число случаев применения пероральных ГКС, абс. (%)	7 (35)	7 (35)	5 (25)	3 (17)	2 (12,5)	3 (33)	3 (75)	3 (75)
	3 (23)	2 (15)	2 (13)	2 (17)	1 (9)	1 (10)	1 (10)	1 (12,5)
Доза преднизолона, мг/кг/сут, Me (IQR) [min; max] p-value	0,19 (0,12–0,3) [0,07;0,4]	0,15 (0,12–0,22) [0,1;0,32] 0,94	0,12 (0,12–0,15) [0,1;0,2] 0,64	0,12 (0,12–0,12) [0,12;0,12] 0,18	0,13 (0,11–0,14) [0,1;0,15] 0,39	0,1 (0,1–0,1) [0,09;0,1] 0,53	0,1 (0,1–0,11) [0,09;0,12] 0,58	0,1 (0,1–0,11) [0,09;0,12] 0,39
	0,2 (0,2–0,4) [0,2;0,7]	0,3 (0,25–0,35) [0,2;0,4] 0,54	0,2 (0,2–0,2) [0,2;0,2] 0,55	0,16 (0,14–0,18) [0,12;0,2] 0,54	0,1 (0,1–0,1) [0,1;0,1] 0,2	0,1 (0,1–0,1) [0,1;0,1] 0,15	0,1 (0,1–0,1) [0,1;0,1] 0,14	0,1 (0,1–0,1) [0,1;0,1] 0,39
Число случаев проведения пульс-терапии ГКС, абс. (%)	9 (45)	2 (10)	0	1 (6)	0	2 (22)	0	1
	3 (23)	0	0	0	0	0	0	0
Число случаев проведения внутрисуставных инъекций ГКС, абс. (%)	0	0	0	1 (6)	0	0	0	0
	2 (15)	0	1 (8)	0	0	0	0	0

3.1.10. Заключение

Полученные на данном этапе результаты, позволяют сделать следующее заключение:

– ритуксимаб обладает быстрым, выраженным противовоспалительным эффектом: уже через 1 мес. после первого введения у тяжелых пациентов со всеми несистемными вариантами ювенильного артрита достоверно снизились клинические и лабораторные (сывороточная концентрация СРБ и СОЭ) показатели активности заболевания, улучшилось самочувствие и повысилась функциональная способность; при полиартрите, позитивном по ревматоидному фактору (РФ), снизился титр РФ в крови;

– ритуксимаб высоко эффективен в соответствии с парадигмой «лечение до цели» при несистемных вариантах ювенильного артрита, полирезистентных к стандартной противорематической терапии: 50% улучшение по критериям Американского колледжа ревматологов для педиатрических пациентов через 3 мес. и стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace через 6 мес. после первого введения зарегистрированы у 89% и 39% пациентов с серопозитивным по ревматоидному фактору полиартритом; у 85% и 58% – с другими несистемными вариантами заболевания;

– применение ритуксимаба индуцировало развитие стойкой ремиссии заболевания по критериям С. Wallace/JADAS71: через 30 мес. ремиссия регистрировалась у 50% пациентов с РФ-позитивным полиартритом и 69% – с другими несистемными вариантами ЮИА; средняя длительность ремиссии составила 6 и 12 мес., соответственно;

– высокая терапевтическая эффективность ритуксимаба обеспечила стероидсберегающий эффект: за время наблюдения пероральные ГКС отменены у 60% пациентов с несистемными вариантами ЮА; суточная доза пероральных ГКС снижена в 2 раза; внутривенное и внутрисуставное

введение ГКС через год наблюдения прекращено у всех пациентов с несистемным ЮА.

3.2. Эффективность терапии ритуксимабом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

Характеристика пациентов с системным ЮИА представлена в табл.

8.

Таблица 8. Характеристика пациентов с системным ЮИА (n= 69)

Показатель	Значение
Девочки, абс. (%)	42 (61)
Мальчики, абс. (%)	27 (39)
Возраст дебюта сЮИА, годы, Me (IQR), [min;max]	3,2 (2,2–6,5) [0,2;15,74]
Длительность болезни до первого назначения ритуксимаба, годы Me (IQR), [min;max]	3,3 (1,5–6,5) [0,15;16,35]
Возраст на момент назначения ритуксимаба, годы, Me (IQR), [min;max]	8,4 (5,2–13,3) [2,18;7,75]

В исследование включены 69 пациентов: 42 (61%) девочки, 27 (39%) мальчиков с установленным диагнозом сЮИА. У 7/69 (10%) пациентов проведено повторное назначение ритуксимаба, таким образом, рассмотрены результаты терапии ритуксимабом в 76 случаях. Медиана возраста на момент дебюта заболевания составила 3,2 года, длительности болезни до назначения ритуксимаба – 3,3 года, возраста на момент назначения ритуксимаба – 8,4 года (табл. 8).

Характеристика пациентов с системным ЮИА в дебюте заболевания представлена в табл. 9.

3.2.1. Характеристика дебюта заболевания.

Системные проявления зарегистрированы у всех пациентов, включенных в исследование: лихорадка – у 100%, сыпь – у 61%, гепато-и/или спленомегалия – у 49%, лимфаденопатия – у 48%, перикардит и плеврит – у 12% и 20% пациентов, соответственно. У 9% в течение первых 6 месяцев болезни развился гемофагоцитарный синдром (табл. 9). В дебюте заболевания у 3% пациентов поражение суставов отсутствовало, у

6% – отмечались артралгии, у 48% – олигоартрит, у 43% – полиартрит (табл. 9).

Таблица 9. Характеристика пациентов с системным ЮИА в дебюте заболевания (n=69)

Показатель	Значение
Поражение суставов отсутствовало, абс. (%)	2/69 (3%)
Артралгия, абс. (%)	4/69 (6%)
Олигоартрит, абс. (%)	33/69 (48%)
Полиартрит, абс. (%)	30/69 (43%)
Число суставов с активным артритом, Me (IQR), [min;max]	4 (2–8), [0;36]
Число суставов с ограничением подвижности, Me (IQR), [min;max]	3 (0–5), [0;36]
Длительность утренней скованности, мин., Me (IQR), [min;max]	30 (0–60), [0;180]
CHAQ (0-3), баллы, Me (IQR), [min;max]	1,2 (0,98–1,78), [0;2,4]
JADAS71, баллы, Me (IQR), [min;max]	17,7 (13,7–22,5), [6,4;53,6]
ВАШ врача, баллы	41 (34–47), [18;74]
ВАШ родителя/пациента, баллы, Me (IQR), [min;max]	58 (54–71), [33;88]
Системные проявления заболевания, абс. (%), в том числе:	69 (100)
лихорадка	69 (100)
сыпь	42 (61)
гепато и/или спленомегалия	34 (49)
лимфаденопатия	33 (48)
перикардит	8 (12)
плеврит	14 (20)
Гемофагоцитарный синдром	6 (9)

Медиана числа суставов с активным артритом составила 4, суставов с ограничением подвижности – 3, средняя продолжительность утренней скованности – 30 мин. У 97% пациентов отмечалась функциональная недостаточность суставов: средний показатель индекса CHAQ составил 1,2 балла. У всех детей наблюдалась высокая активность заболевания по индексу JADAS71 и мнению врача, а также плохое самочувствие, по мнению родителя/пациента, о чем свидетельствуют высокие показатели ВАШ (табл. 10).

Лабораторные показатели активности в дебюте системного ЮИА представлены в табл. 10.

Таблица 10. Лабораторные показатели активности в дебюте сЮИА (n=69)

Показатели	Референсные значения	Значение
СРБ, мг/л, Me (IQR), [min;max]	Менее 5	55 (36–67) [15;314]
СОЭ, мм/ч, Me (IQR), [min;max]	0-20	57 (46–66) [22;135]
Гемоглобин, г/л, Me (IQR), [min;max]	115 - 145	102 (94–106) [57;124]
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (IQR), [min;max]	4,5 – 11,5	18,9 (15,2–23,6) [7,8;53,9]
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (IQR), [min;max]	150 - 450	566 (542–688) [54;1132]

Высокая клиническая активность в дебюте заболевания сопровождалась значительным повышением лабораторных показателей активности: числа лейкоцитов и тромбоцитов крови, показателя СОЭ, концентрации СРБ сыворотки крови, а также снижением уровня гемоглобина крови (табл. 10).

3.2.2. Анализ предшествующей терапии

Характеристика предшествующей противоревматической терапии у пациентов с сЮИА представлена в табл. 11.

До назначения ритуксимаба нестероидные противовоспалительные препараты получали все пациенты, ГКС перорально – 84%, пульс-терапия и внутрисуставное введение ГКС проводились 86% и 35% пациентам, соответственно; 90% получали метотрексат, из них пульс-терапия метотрексатом проводилась 9% пациентам, циклоспорином лечились 72% пациентов; лефлуномидом – 14%, циклофосфамидом (кумулятивная доза <3г) – 6% пациентов, иммуноглобулин человека нормальный (далее – ВВИГ) получали 42% пациентов (табл. 11).

До назначения ритуксимаба 52% пациентов не лечились ГИБП («биологически наивные»), 48% – лечились (биологически не наивные): 1

ГИБП получали 29%, 2 – 12%, 3 – 3%, 4 – 3%, 5 – 1%. Тоцилизумабом лечились 21/69 (30%) пациентов, канакинумабом – 9/69 (13%); 9/69 (13%) пациентов – тоцилизумабом и канакинумабом последовательно.

Таблица 11. Характеристика предшествующей противоревматической терапии у пациентов с сЮИА (n = 69)

Предшествующая терапия	Число пациентов абс. (%)	Длительность, мес. Me (IQR) [min;max]	Дозы Me (IQR) [min;max]
ГКС per os	58 (84)	33,5 (12,1–74,1) [1;166]	1 (1–1) [0,2;2] мг/кг
Внутривенные ГКС	59 (86)	-	300 (250-325) [150;500]
Внутрисуставные	24 (35)	-	-
Метотрексат	62 (90)	23 (6,5–46,3) [0,5;164]	15 (15–15) [5;50] мг/м ² /нед
Пульс-терапия МТ	6 (9)	1,25 (1–1,5) [1;3]	50 мг/м ² /нед
Лефлуномид	10 (14)	7 (2,5–10) [0,8;64]	10 (10–10) [10;20] мг/сут
Циклоспорин	50 (72)	12,3 (4,6–24,8) [0;94,5]	4,2 (4–4,5) [3;5,1] мг/кг/сут
Циклофосфамид	4 (6)	-	-
ВВИГ	29 (42)	-	1 (1–1,05) [0,5;2] г/кг/курс
Терапия ГИБП			
«Биологически наивные»	36 (52)	-	-
«Биологически ненаивные»	33 (48)	-	-
Один ГИБП	20 (29)	-	-
Два ГИБП	8 (12)		
Три ГИБП	2 (3)		
Четыре ГИБП	2 (3)		
Пять ГИБП	1 (1)		
Ингибиторы ФНО-α,	18 (26)	-	-
Инфликсимаб	13 (19)	-	-
Этанерцепт	5 (7,2)	-	-
Адалимумаб	4 (5,7)	-	-
Голимумаб	1 (1,4)	-	-
Абатацепт	2 (2,9)	-	-
Канакинумаб	9 (13)	-	-
Тоцилизумаб	21 (30)	-	-

Причины отмены тоцилизумаба включали первичную эффективность – у 3/21 (14%) пациентов, вторичную неэффективность – у

12/21 (57%), развитие нежелательных явлений – у 6/21 (29%) пациентов. Причины отмены канакинумаба: первичная неэффективность – у 2/9 (22%), вторичная неэффективность – у 6/9 (67%), развитие нежелательных явлений – у 1/9 (11%) пациентов (табл. 11).

3.2.3. Исключение из исследования

Число пациентов с сЮИА/случаев по периодам наблюдения представлено в табл. 12.

В течение первого месяца после первого введения ритуксимаба из исследования исключены 2 пациента с гемофагоцитарным синдромом (переключены на тоцилизумаб); через 3 мес. – 1 пациент в связи со смертью от тяжелой двусторонней интерстициальной пневмонии, которая развилась на фоне COVID-19.

Таблица 12. Число пациентов с сЮИА/случаев по периодам наблюдения

Период наблюдения (мес.)	Число пациентов абс. (%) n=69	Число случаев абс. (%) n=76
1	67 (97)	74 (97)
3	66 (97)	73 (92)
6	63 (91)	68 (89)
12	53 (77)	54 (71)
24	44 (64)	44 (58)
36	31 (45)	31 (41)
48	22 (32)	22 (29)
54	18 (26)	18 (24)
60	16 (23)	16 (21)
> 60	10 (14, 5%)	10 (13%)

Через 6 мес. из исследования исключены 3 пациента: 2 – с первичной неэффективностью ритуксимаба (переключены на канакинумаб); 1 – в связи со сменой места жительства; в срок от 6 до 12 мес. – 10 пациентов: 6 – с обострением основного заболевания (2 переключены на тоцилизумаб, 1 – на адалимумаб, 3 – на инфликсимаб); 2 – с персистирующим суставным синдромом (1 переключен на тоцилизумаб, 1 – на инфликсимаб); 1 – с

сохранением системных проявлений (переключен на канакинумаб), 1 – в связи со сменой места жительства.

В срок от 12 до 24 мес. из исследования исключены 9 пациентов: 5 – с обострением основного заболевания, не осложненного вторичным гемофагоцитарным синдромом (1 переключен на канакинумаб, 4 – на тоцилизумаб), 1 – с гемофагоцитарным синдромом на фоне обострения сЮИА (переключен на тоцилизумаб), 1 – с персистирующим суставным синдромом (переключен на адалимумаб); 1 – с рецидивирующей пневмонией и невозможностью снижения дозы пероральных глюкокортикостероидов (переключен на тоцилизумаб); 1 – в связи со сменой места жительства. Через 36 мес. из исследования исключены 13 пациентов: 5 – с обострением сЮИА (3 переключены на тоцилизумаб, 1 – на канакинумаб, 1 – на инфликсимаб, затем, в связи с его неэффективностью – на тоцилизумаб); 2 – с персистирующим суставным синдромом (последовательно переключены: 1 – на этанерцепт и канакинумаб, 1 – на инфликсимаб и тоцилизумаб), 1 – с сохраняющимися системными проявлениями (переключен на тоцилизумаб); 1 – достигший 18 лет; 2 – в связи со сменой места жительства

Через 48 мес. из исследования исключены 9 пациентов: 4 – с персистирующим суставным синдромом и/или системными проявлениями, и/или высокими лабораторными показателями активности заболевания (переключены на тоцилизумаб); 2 – с обострением сЮИА с преобладанием суставного синдрома (переключены на адалимумаб); 2 – в связи с невозможностью снижения дозы пероральных ГКС (1 переключен на тоцилизумаб, 1 – на адалимумаб); 1 – с вторичным ГФС (переключен на тоцилизумаб).

В срок от 48 до 54 мес. из исследования исключены 4 пациента: 1 – с обострением основного заболевания (переключен на тоцилизумаб); 1 – с

рецидивирующими инфекциями дыхательной системы и мочевыводящих путей (переключен на адалимумаб); 2 – достигших 18 лет.

Через 60 мес. из исследования исключены 2 пациента: 1 – с обострением сЮИА с преобладанием суставного синдрома (переключен на абатацепт), 1 – достигший 18 лет. Через 66 мес. из исследования исключены 6 пациентов в связи с обострением основного заболевания (3 переключены на тоцилизумаб, 1 – на канакинумаб, 1 – на абатацепт, 1 – на этанерцепт) (табл. 12).

3.2.4. Характеристика пациентов с сЮИА на момент назначения терапии ритуксимабом

Характеристика пациентов с системным ЮИА на момент назначения ритуксимаба представлена в табл. 13.

На момент назначения ритуксимаба активные системные проявления наблюдались в 88% случаев: лихорадка – в 82%, сыпь – в 28%, лимфаденопатия – в 62%, гепато- и/или спленомегалия – в 36%, серозиты – в 15%. Среднее число системных проявлений на один случай составило 2,19. В 11% случаев зарегистрирован гемофагоцитарный синдром. Активный суставной синдром отмечался в 98,7% случаев назначения ритуксимаба: в 68% – полиартрит, в 30% – олигоартрит; в 1% случаев – артралгии (табл. 13).

Поражение суставов сопровождалось утренней скованностью, выраженными болевым синдромом и функциональной недостаточностью по опроснику CHAQ, высокой активностью, по мнению врача (ВАШ), и индексу JADAS71, плохим самочувствием, по мнению родителя/пациента (ВАШ) (табл. 13).

Высокая клиническая активность заболевания сопровождалась значительным повышением лабораторных показателей: лейкоцитозом, тромбоцитозом, значительным повышением показателя СОЭ, уровня СРБ

в сыворотке крови, снижением гемоглобина крови, повышением числа В-лимфоцитов крови (табл. 13).

Таблица 13. Характеристика пациентов с сЮИА на момент назначения ритуксимаба (n=76 случаев)

Показатели	Значение
Активный суставной синдром, абс. (%):	72 (95)
олигоартрит, абс. (%)	20 (26)
полиартрит, абс. (%)	52 (68)
артралгия, абс. (%)	1 (1)
Число суставов с активным артритом, Me (IQR), [min;max]	6 (4–17), [0;42]
Число суставов с ограничением подвижности, Me (IQR), [min;max]	6 (4–17), [0;40]
Длительность утренней скованности, мин., Me (IQR), [min;max]	30 (0–60), [0;180]
СНАQ (0-3), баллы, Me (IQR), [min;max]	1,69 (1,2–2,1), [0,02;2,88]
Ваш врача, баллы, Me (IQR), [min;max]	42 (36–47), [19;67]
Ваш пациента/родителя, баллы, Me (IQR), [min;max]	57 (52–66,5), [32;89]
JADAS71, баллы, Me (IQR), [min;max]	19,6 (14,9–31), [5;58,4]
Наличие системных проявлений, абс. (%):	67 (88)
Лихорадка, абс. (%)	63 (83)
Сыпь, абс. (%)	21 (28)
Лимфаденопатия, абс. (%)	47 (62)
Гепато-и/или спленомегалия, абс. (%)	27 (36)
Серозит, абс. (%)	11 (15)
Среднее число системных проявлений на один случай, M±m	2,19±1,28
ГФС, абс. (%)	8 (11)
СРБ, мг/л, Me (IQR), [min;max], N < 5	58,1 (26,1–65), [0;244]
СОЭ, мм/ч, Me (IQR), [min;max], N=0-20	48 (35–63), [20;98]
Гемоглобин, г/л, Me (IQR), [min;max], N = 115-145	100 (86–109), [57;136]
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (IQR), [min;max], N = 4,5-11,5	14,02 (8,91–20), [0,82;39,04]
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (IQR), [min;max], N = 150-450	509 (357–690), [75;1654]
CD20+-лимфоциты, Me (IQR), [min;max], N = 300-500	563 (365–656), [0;1436]

3.2.5. Анализ терапии на момент первого введения ритуксимаба

Характеристика противоревматической терапии у пациентов с сЮИА, на фоне которой назначен ритуксимаб, представлена в табл. 14.

Таблица 14. Характеристика противоревматической терапии у пациентов с сЮИА, на фоне которой назначен ритуксимаб (n=76)

Препараты	Число случаев, абс. (%)	Дозы, Ме (IQR) [min;max]	Длительность терапии, мес., Ме (IQR) [min;max]
ГКС per os	49 (64)	0,39 (0,26–0,79) [0,04;1,6] мг/кг/сут	38,5 (12,5–81) [1;166]
Внутривенные ГКС	29 (38)	300 (250–325) [100-500] мг/сут	-
Внутрисуставные ГКС	6 (8)	-	-
Метотрексат	64 (84)	15 (15–20,75) [7;50] мг/м ² /нед	25,5 (10–48,5), [0,5;164]
Лефлуномид	3 (4)	20 (20–20) [20;20] мг/сут	8 (3–16), [0,8;64]
Циклоспорин	61 (80)	4 (3,3–4,5), [0,13;8,3] г/кг/сут	14,63 (4,94–34,88) [0,5;94,5]

На момент инициации терапии ритуксимабом ГКС перорально применялись в 64% случаев, внутривенно в виде пульс-терапия – в 38%, внутрисуставно – в 8%, метотрексат использовали – в 84 %, циклоспорин – в 80%, лефлуномид – в 4% случаев. Длительность лечения метотрексатом составила: 25,5 мес., циклоспорином – 14,63 мес., лефлуномидом – 8 мес. (табл. 14).

Пероральные ГКС в комбинации с циклоспорином и метотрексатом применялись в 39% случаев, пероральные ГКС и метотрексат – в 12%, пероральные ГКС и циклоспорин – в 8%, пероральные ГКС и лефлуномид – в 4%, циклоспорин и метотрексат – в 29% случаев (табл. 14).

3.2.6. Динамика системных проявлений

Динамика системных проявлений на фоне терапии ритуксимабом представлена на рис. 4-9.

До назначения ритуксимаба активные системные проявления наблюдались в 67/76 (88%) случаев сЮИА.

Через 1 мес. доля случаев с активными системными проявлениями значительно уменьшилась и составила 39% (29/74). Фебрильная лихорадка сохранялась в 4/74 (5%) случаев, ($p=0,001$); сыпь – в 9/74 (12%), ($p=0,005$); лимфаденопатия – в 5/74 (7%), ($p=0,001$); гепато-и/или спленомегалия – в 17/74 (23%), ($p=0,001$); серозит – в 2/74 (3%) случаев ($p=0,012$), (рис. 4-8). Среднее число системных проявлений на один случай значительно уменьшилось и составило $0,51\pm 0,58$, ($p=0,001$) (рис. 9).

Через 3 мес. активные системные проявления зарегистрированы в 18/73 (25%) случаев: фебрильная лихорадка – в 13/73 (18%), сыпь – в 6/73 (8%), лимфаденопатия – в 3/73 (4%), гепато-и/или спленомегалия – в 8/73 (11%), жизнеугрожающее системное проявление – серозит – лишь в 1/73 (1%) случаев (рис. 4-8). Среднее число системных проявлений на один случай назначения ритуксимаба продолжало снижаться и составило $0,42\pm 0,91$ ($p=0,001$) (рис. 9).

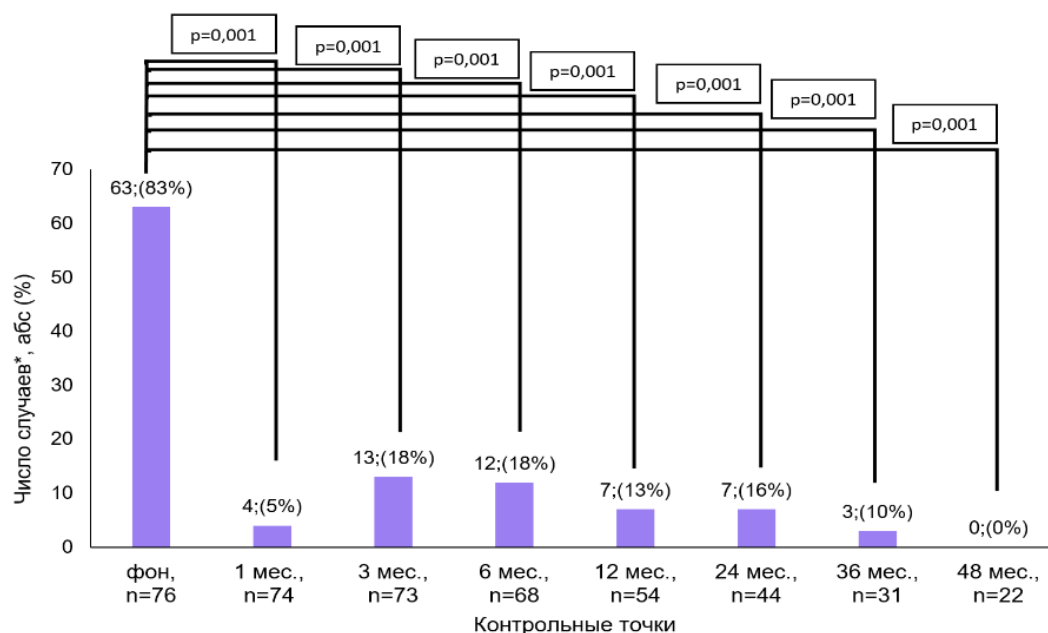


Рис. 4 Лихорадка в пересчете на случаи терапии ритуксимабом у пациентов с сЮИА, n=76[#]

Через 6 мес. положительная динамика сохранялась: доля случаев активных системных проявлений продолжала уменьшаться и составила 20% (14/68). Лихорадка наблюдалась – в 12/68 (18%), сыпь – в 5/68 (7%), лимфаденопатия и гепатоспленомегалия – в 3/68 (4%) случаев. Серозит не зарегистрирован ни в одном случае (рис. 4-8). Среднее число системных проявлений на 1 случай снизилось и составило $0,34 \pm 0,77$ ($p=0,001$) (рис. 9).

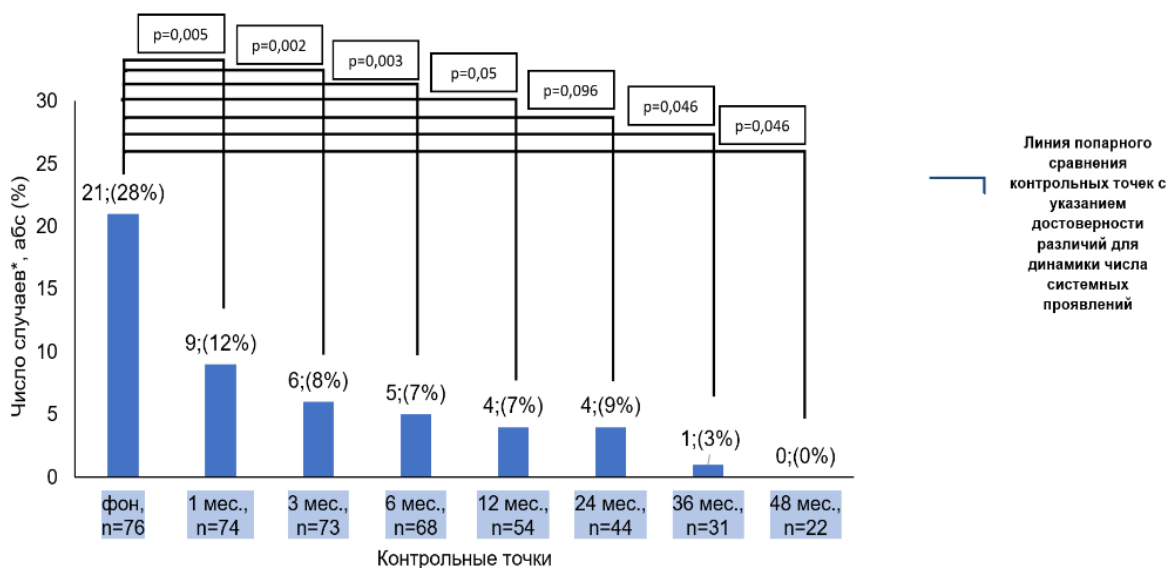


Рис. 5 Сыпь в пересчете на случаи терапии ритуксимабом у пациентов с сЮИА, n=76[#]

Через 12 мес. наблюдалась более выраженная положительная динамика. Системные проявления зарегистрированы в 8/54 (14,8%) случаев. Лихорадка перестала носить фебрильный характер у всех пациентов. Эпизоды субфебрильной лихорадки сохранялись лишь в 7/54 (13%) случаев, сыпь – в 4/54 (7,4%) (рис. 4-8). Среднее число системных проявлений на 1 случай продолжало снижаться и составило $0,2 \pm 0,53$ ($p=0,001$) (рис. 9).

Через 24 мес. системные проявления заболевания сохранялись в 8/44 (18%) случаев: эпизоды подъема температуры наблюдались в 7/44 (16%), сыпь – в 4/44 (9%), лимфаденопатия, гепато- и/или спленомегалия – в 1/44 (2%) случаев. У одного пациента (1/44, 2%) наблюдался рецидив серозита (рис. 4-8). Среднее число системных проявлений на 1 пациента несколько

увеличилось и составило $0,32 \pm 0,88$, но по-прежнему было достоверно меньше, чем перед назначением ритуксимаба ($p=0,001$) (рис. 9).

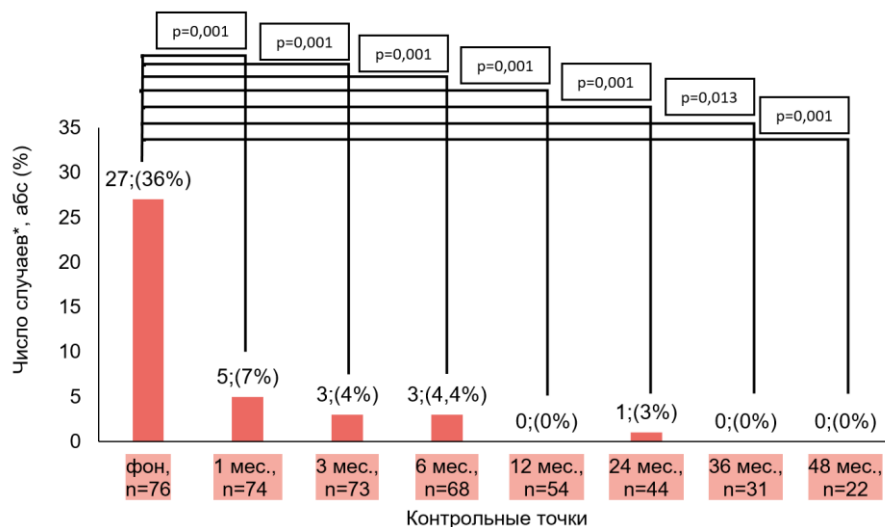


Рис. 6. Лимфаденопатия в пересчете на случаи терапии ритуксимабом у пациентов с сЮИА, n=76[#]

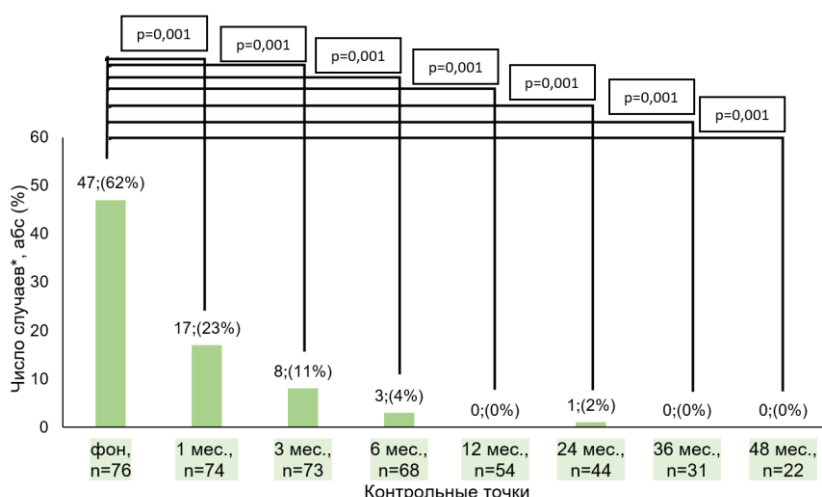


Рис. 7. Гепато- и/или спленомегалия в пересчете на случаи терапии ритуксимабом у пациентов с сЮИА, n=76[#]

Через 36 мес. системные проявления наблюдались лишь у 3/31 (10%) пациентов: эпизоды субфебрильной лихорадки – у 3/31 (10%), сыпь – у 1/31 (3%). Другие системные проявления у пациентов, которые находились под наблюдением к этому сроку, не регистрировались (рис. 4-8). Среднее число системных проявлений на 1 пациента составило $0,13 \pm 0,43$ ($p=0,001$) (рис. 9).

Через 48 мес. от начала терапии ни у одного из 22 пациентов системные проявления не зарегистрированы (рис. 4-8, рис.9)

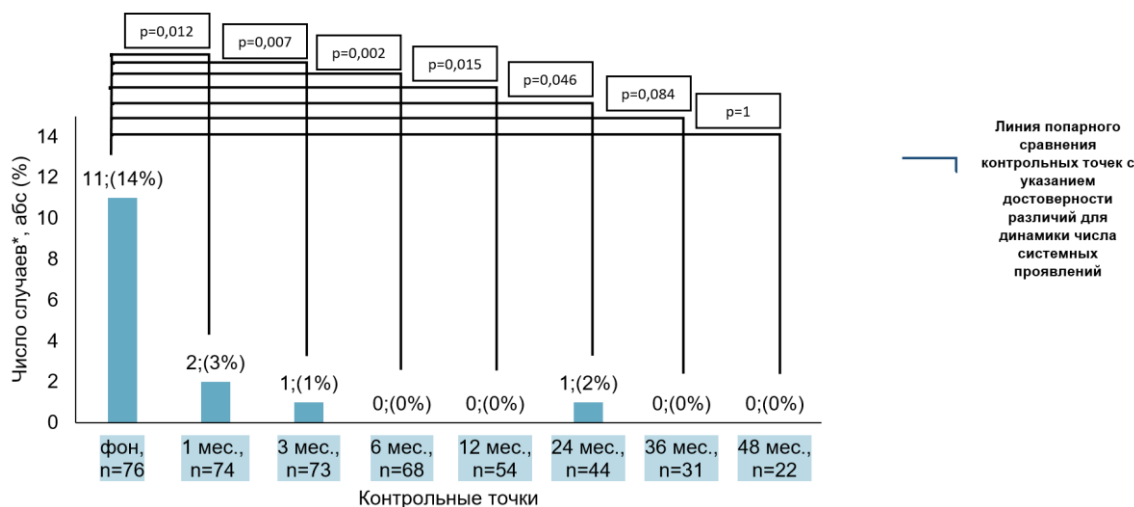


Рис. 8. Серозит в пересчете на случаи терапии ритуксимабом у пациентов с сЮИА, n=76[#]

*Примечание к рис. 1-5: * – число системных проявлений оценивалось в пересчете на случаи назначения ритуксимаба у пациентов с сЮИА; число случаев равно числу пациентов, начиная с контрольной точки 24 мес. наблюдения после первого введения ритуксимаба;*

- проведено сравнение повторных измерений с фоном; при уменьшении числа повторных наблюдений оценка достоверности проведена для меньшей группы пациентов, имеющей значения показателя; изменения считались достоверными при $p < 0,05$.

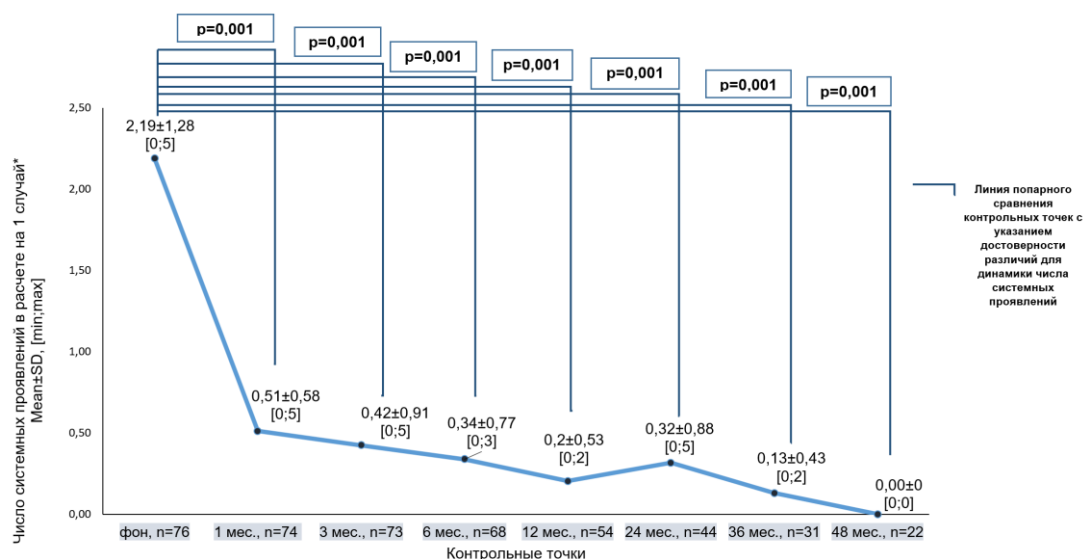


Рисунок 9. Динамика числа системных проявлений на 1 случай терапии ритуксимабом у пациентов с сЮИА[#]

Примечание: оценивалось наличие/отсутствие системных проявлений (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, серозит) в каждом случае, с последующим расчетом среднего значения числа системных проявлений на 1 случай.

– проведено сравнение повторных измерений с фоном; при уменьшении числа повторных наблюдений оценка достоверности проведена для меньшей группы пациентов, имеющей значения показателя, изменения считались достоверными при $p < 0,05$

** – число случаев приравнивается к числу пациентов, начиная с контрольной точки 24 мес. наблюдения после первого введения ритуксимаба*

3.2.7. Динамика активности суставного синдрома

Динамика активности суставного синдрома на фоне терапии ритуксимабом у пациентов с системным ЮИА представлена в табл. 15.

Уже через 1 мес. после первого введения ритуксимаба зарегистрировано значимое снижение активности суставного синдрома, о чем свидетельствует достоверное уменьшение числа суставов с активным артритом до 0 (IQR 0-5), активности болезни по ВАШ врача до 21 (IQR 15–27) балла и оценки состояния здоровья ВАШ родителя/пациента до 32 (IQR 28–40) баллов ($p=0,001$). Несмотря на уменьшение воспалительной активности, число суставов с ограничением функции увеличилось и составило 4 (IQR 0–6), но динамика была не достоверной ($p=0,46$) (табл. 15).

Через 3 мес. активность суставного синдрома несколько выросла, число суставов с активным артритом увеличилось до 2 (IQR 0–6). Вместе с тем, по мнению врача, активность заболевания снизилась (ВАШ врача – 18 (IQR 8–28) баллов) а состояние здоровья, по мнению родителя/пациента, улучшилось (ВАШ родителя/пациента – 26 (IQR 12–38), баллов; $p=0,001$).

Число суставов с ограничением функции уменьшилось и составило 2 (IQR 0-8), динамика по-прежнему была не достоверной ($p=0,085$) (табл. 15).

Через 6 и 12 мес. положительная динамика выросла, число суставов с активным артритом уменьшилось и составило 0 (IQR 0–5) и 0 (IQR 0–6), активность болезни по ВАШ врача снизилась до 17 (IQR 6–32) и 14 (IQR 6–28) баллов, состояние здоровья, по мнению родителя/пациента, улучшилось: балл ВАШ составил 23 (IQR 8–43) и 21 (IQR 8–40), соответственно ($p=0,001$). Число суставов с ограничением функций существенно не изменилось и составило 2 (IQR 0–9) и 2 (0–6) через 6 и 12 мес., соответственно ($p=0,3$), ($p=0,53$) (табл. 15).

Через 24 мес. медиана числа суставов с активным артритом составила 0 (IQR 0-1), оценка активности болезни по ВАШ врача – 7 (IQR 5–19) баллов, по ВАШ родителя/пациента – 12 (IQR 7–29) баллов. Число суставов с ограничением функции существенно уменьшилось и составило 0 (IQR 0–4), $p=0,17$ (табл. 15).

Через 36 мес. число суставов с активным артритом составило 0 (IQR 0-1), суставов с ограничением функции – 0 (IQR 0–4), активность болезни, по мнению врача, была минимальной (ВАШ врача – 7 (IQR 4–20) баллов, $p=0,001$), состояние здоровья, по мнению родителя/пациента, значимо не изменилось, но было достоверно ниже, чем перед началом терапии (ВАШ родителя/пациента – 12 (IQR 7–30) баллов, $p=0,001$).

Через 48 мес. у всех пациентов, которые находились под наблюдением к этому сроку, суставы с активным артритом не выявлялись (Me 0 (IQR 0–0)), активность болезни, по мнению врача, оценивалась, как минимальная (Me 5 (IQR 4–8 баллов)), состояние здоровья, по мнению родителя/пациента – как хорошее (Me 8 (IQR 6–15 баллов), $p=0,001$). Число суставов с ограничением функции составило 0 (IQR 0–4) (табл. 15).

3.2.8. Динамика лабораторных показателей активности

Через 1 и 3 мес. после первого введения ритуксимаба зарегистрировано статистически достоверное ($p=0,001$) снижение лабораторных показателей активности сЮИА: медиана числа лейкоцитов крови составила 10,67 (IQR 8,28–12,68) и 10,04 (IQR 7,49–12,88), нейтрофилов – 7,19 (IQR 5,13–8,9) и 6,87 (IQR 3,98–8,53) тромбоцитов – 432 (IQR 342–501) и 445 (IQR 361–553) тыс/мкл, концентрации СРБ в сыворотке крови – 7 (IQR 0-15) и 10 (0-23) мг/л, показателя СОЭ – 20 (IQR 20–28,5) и 20 (IQR 20–38) мм/ч, соответственно. Также значимо повысилась концентрации гемоглобина крови, которая составила 105 (IQR 96–112) и 106 (IQR 95–118) г/л, соответственно (табл. 15).

Через 6 мес. статистически значимая положительная динамика сохранялась, медиана числа лейкоцитов составила 8,86 (IQR 6,9–12,59) тыс/мкл, нейтрофилов – 5,2 (IQR 3,48–8,84) тыс/мкл, концентрации СРБ сыворотки крови – 7 (IQR 0–19,3) мг/л, показателя СОЭ – 20 (IQR 20–36) мм/ч, уровня гемоглобина крови – 110 (102–120) г/л (табл. 15).

Через 12 и 24 мес. лабораторные показатели продолжали улучшаться: медиана числа лейкоцитов крови составила 8,77 (IQR 7,45–11,35) и 7,45 (IQR 6,27–9,89) тыс/мкл, нейтрофилов – 5,3 (IQR 3,68–7,93) и 4,45 (IQR 3,2–6,48) тыс/мкл, сывороточной концентрации СРБ – 0 (IQR 0–14,25) и 0 (IQR 0–16,3) мг/л, показателя СОЭ – 20 (IQR 20–22) и 20 (IQR 20–20) мм/ч. Концентрация гемоглобина в крови повысилась до 110 (IQR 100–126) и 123 (IQR 106–133) г/л. – через 12 и 24 мес., соответственно (табл. 15).

Через 36 и 48 мес. наблюдения у большинства пациентов нормализовались концентрация гемоглобина крови, число лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, сывороточная концентрация СРБ (табл.15).

3.2.9. Динамика функциональной недостаточности по опроснику SNAQ

На момент инициации терапии ритуксимабом у всех пациентов отмечалась функциональная недостаточность разной степени выраженности, медиана индекса SNAQ составила 1,64 (IQR 1,18–2,1) балла, что соответствует умеренным функциональным нарушениям. Достоверное уменьшение показателя SNAQ отмечено уже через 1 мес., на фоне снижения воспалительной активности заболевания функциональная способность пациентов с сЮИА улучшилась, а индекс SNAQ достоверно снизился и составил 0,4 (IQR 0,07–0,8) балла, $p=0,001$ (табл. 15).

Через 3 мес. медиана показателя SNAQ составила 0,12 (IQR 0,02–0,6) балла. При дальнейшем наблюдении функциональная активность пациентов продолжала улучшаться, индекс функциональной

недостаточности по опроснику CHAQ через 6 мес. составил 0,14 (0,02–0,89), через 12 мес. – 0,085 (IQR 0,02–0,68), через 24 мес. – 0,03 (IQR 0,02–0,7) балла (табл. 15).

Через 36 и 48 мес. медиана показателя CHAQ соответствовала минимальным функциональным нарушениям и составила 0,04 (IQR 0,01–0,37) и 0,02 (IQR 0,01–0,06) балла, соответственно (табл. 15).

3.2.10. Эффективность терапии ритуксимабом у пациентов с сЮИА по критериям АКРпеди, индексу JADAS71 и критериям С. Wallace

Эффективность терапии ритуксимабом по критериям АКРпеди и С.Wallace* у пациентов с сЮИА представлена на рис.10.

Через 3 мес. улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 зарегистрировано в 84%/73%/48%/29% случаев, через 6 мес. – в 78%/70%/49%/32%, через 12 мес.– в 80%/69%/54%/32%, через 24 мес.– в 77%/77%/66%/48% случаев, соответственно. Через 36 мес. и 48 мес. – в 87%/84%/68%/52% и 86%/86%/82%/68% случаев, соответственно (рис. 10).

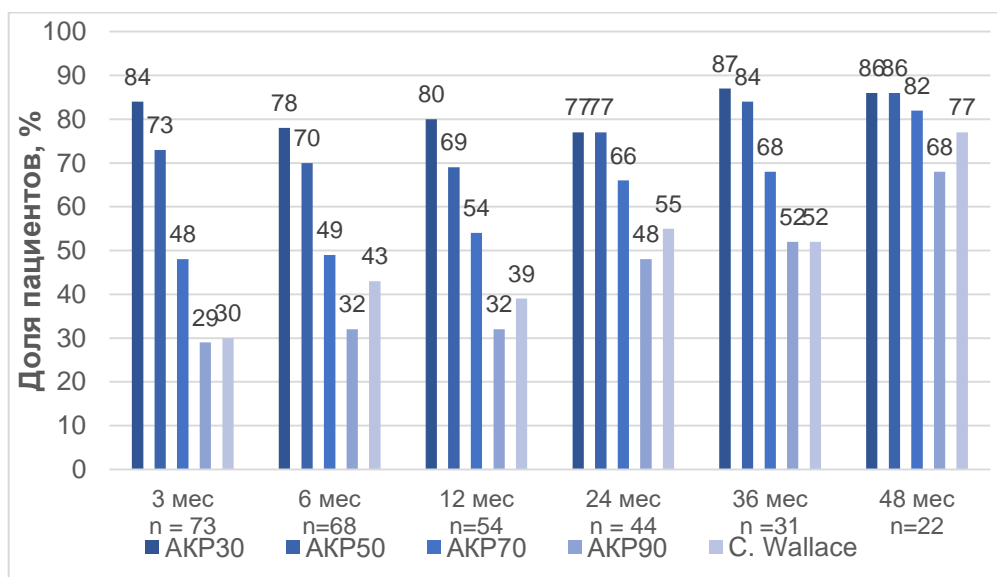


Рисунок 10. Эффективность терапии ритуксимабом по критериям АКРпеди и С.Wallace* у пациентов с сЮИА

Примечание: * – эффективность терапии оценивалась в пересчете на случаи назначения ритуксимаба у пациентов с сЮИА, число случаев приравнивается к числу пациентов, начиная с контрольной точки 24 мес. наблюдения после первого введения ритуксимаба

На момент инициации терапии ритуксимабом медиана индекса JADAS71 составила 19,55 (IQR 14,68–30,68) балла. Через 1 мес. после первого введения ритуксимаба значение индекса JADAS71 достоверно снизилось и составило 6,2 (IQR 3,25–9,93) балла, через 3 мес. – 5 (IQR 1–12), через 6 и 12 мес. – 4 (IQR 0–14,2) и 3,5 (IQR 0–12,25) балла, соответственно; через 24, 36 и 48 мес. – 0,5 (IQR 0–5,3), 1 (IQR 0–6,2) и 0 (IQR 0–1,8) балла, соответственно (табл. 15).

Через 3 мес. стадия неактивной болезни по индексу JADAS71 и критериям С. Wallace зарегистрирована, соответственно, в 23/73 (32%) и 22/73 (30%), случаев, через 6 мес. – в 29/68 (43%), через 12 мес. – в 21/54 (39%) – по индексу JADAS71 и критериям С. Wallace, соответственно; через 24 мес. – в 24/44 (55%) – по индексу JADAS71 и в 26/44 (59%) случаев – по критериям С. Wallace.

Через 36 мес. ремиссия достигнута в 16/27 (52%) случаях по индексу JADAS71 и критериям С. Wallace, соответственно; через 48 мес. – в 16/22 (73%) – по индексу JADAS71 и в 17/22 (77%) случаях – по критериям С. Wallace (рис.10).

Через 54 мес. эффективность терапии ритуксимабом оценивалась у 18/69 пациентов, у 14/18 (78%) сохранялась клинико-лабораторная ремиссия.

К 66 мес. наблюдения у 8/10 пациентов зарегистрирована стадия ремиссии по критериям С. Wallace, медиана длительности ремиссии составила 54 (IQR 42-56) мес. У 2/10 пациентов к 66 мес. развилось обострение заболевания: у 1-го длительность ремиссии до обострения составила 18 мес., у 2-го – 12 мес. У первого пациента проведено переключение на тоцилизумаб, у второго – повторный курс лечения ритуксимабом и в связи с достижением 18 лет ребенок исключен из исследования.

К 90 мес. наблюдения (n=6) все пациенты находились в стадии ремиссии по критериям С. Wallace и JADAS71; 4 пациента переведены во взрослую сеть в состоянии полной клинико-лабораторной ремиссии, максимальная длительность наблюдения составила 165 мес. (13,75 лет) от первого введения ритуксимаба.

3.2.11. Эффективность терапии ритуксимабом у пациентов с системным ЮИА в соответствии с парадигмой «лечение до цели»

Через 3 мес. улучшение по критериям АКРпеди50 зарегистрировано в 73% случаев, через 6 мес. стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace – в 43% случаев назначения ритуксимаба при системном ЮИА.

3.2.11.1. Деплеция В-лимфоцитов

Через 1 мес. после первого введения ритуксимаба полная CD20+В-клеточная деплеция (В-клетки менее 1% числа лимфоцитов) достигнута в 62/76 (82 %) случаев.

Через 6 мес. В-клеточная деплеция сохранялась в 55/68 (80%) случаев, через 12 мес. – в 34/54 (63%), через 24 мес. – в 20/44 (45%), через 36 мес. – в 14/31 (45%) случаев (табл. 15).

3.2.11.2. Динамика терапии ГКС

Динамика терапии глюкокортикостероидами у пациентов с системным ЮИА на фоне терапии ритуксимабом представлена в табл. 16.

На момент начала терапии ритуксимабом пероральные ГКС применяли в 49/76 (65%) случаях, медиана суточной дозы составила 0,39 мг/кг/сут (IQR 0,26–0,79) (табл. 16).

Тенденция к снижению суточной дозы преднизолона наблюдалась уже через 1 мес. после первой инфузии ритуксимаба (0,33 (IQR 0,16–0,56) мг/кг/сут (p=0,11)), статистически достоверное снижение – через 6 мес. (0,29 (IQR 0,17–0,45) мг/кг/сут. (p=0,03)) (табл. 16).

Таблица 15. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания у пациентов с сЮИА в условиях терапии ритуксимабом

Показатели	Контрольные точки							
	Фон n=76	Через 1 мес. n =74	Через 3 мес. n =73	Через 6 мес. n =68	Через 12 мес. n =54	Через 24 мес. n =44	Через 36 мес. n =31	Через 48 мес. n =22
Число суставов с активным артритом, Me (IQR) [min; max] p-value	6 (4–17) [0;40] -	0 (0–5) [0;28] 0,001*	2 (0–6) [0;31] 0,001*	0 (0–6) [0;46] 0,001*	0 (0–6) [0;31] 0,001*	0 (0–1) [0;28] 0,001*	0 (0–1) [0;26] 0,001*	0 (0–0) [0;14] 0,001*
Число суставов с ограничением функции, Me (IQR) [min; max] p-value	3 (0–5) [0;36] -	4 (0–6) [0;30] 0,46	2 (0–8) [0;31] 0,85	2 (0–9) [0;46] 0,3	2 (0–6) [0;36] 0,53	0 (0–4) [0;28] 0,17	0 (0–4) [0;32] 0,38	0 (0–4) [0;17] 0,18
ШАQ, баллы Me (IQR) [min;max] p-value	1,64 (1,18–2,1) [0,22;2,88] -	0,4 (0,07–0,8) [0,01;1,91] 0,001*	0,12 (0,02–0,6) [0,01;2,84] 0,001*	0,14 (0,02–0,89) [0;6] 0,001*	0,085 (0,02–0,68) [0,01;2,1] 0,001*	0,03 (0,02–0,7) [0,01;2,1] 0,001*	0,04 (0,01–0,37) [0;2,3] 0,001*	0,02 (0,01–0,06) [0,01-2,1] 0,001*
ВАШ врача, баллы Me (IQR) [min; max] p-value	42 (36–47) [19;67] -	21 (15–27) [6;52] 0,001*	18 (8–28) [2;67] 0,001*	17 (6–32) [3;67] 0,001*	14 (6–28) [2;54] 0,001*	7 (5–19) [2; 44] 0,001*	7 (4–20) [2;56] 0,001*	5 (4–8) [3;44] 0,001*
ВАШ родителя/пациента, баллы Me (IQR) [min; max] p-value	57 (52–67) [32;89] -	32 (24–40) [8;70] 0,001*	26 (12–38) [5;90] 0,001*	23 (8–43) [4;88] 0,001*	21 (8–40) [5;78] 0,001*	12 (7–29) [4;65] 0,001*	12 (7–30) [4;77] 0,001*	8 (6–15) [4;56] 0,001*
JADAS71, баллы Me (IQR) [min; max] p-value	19,55 (14,68–30,68) [5;58,4]	6,2 (3,25–9,93) [0;36] 0,001*	5 (1–12) [0;49] 0,001*	4 (0–14,2) [0;62,5] 0,001*	3,5 (0–12,25) [0;43,5] 0,001*	0,5 (0–5,3) [0;37,5] 0,001*	1 (0–6,2) [0;40] 0,001*	0 (0–1,8) [0;19] 0,001*

Таблица 15. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания у пациентов с сЮИА в условиях терапии ритуксимабом (продолжение)

Гемоглобин, г/л, Me (IQR) [min; max] p-value	100 (86–109) [57;136] -	105 (96–112) [67; 143] 0,001*	106 (95–118) [62;342] 0,001*	110 (102–120) [74;149] 0,001*	110 (100–126) [86;143] 0,001*	123 (106–133) [62;153] 0,001*	123 (114–131) [97; 166] 0,001*	126 (117–132) [102; 155] 0,001*
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (IQR) [min; max] p-value	14,02 (8,92–20) [0,82;39,04] -	10,67 (8,28–12,68) [5,3;37,1] 0,001*	10,04 (7,49–12,88) [2,81;36,7] 0,001*	8,86 (6,9–12,59) [2,55;28,1] 0,001*	8,77 (7,45–11,35) [3,1;23,6] 0,001*	7,45 (6,27–9,89) [3,67;23,6] 0,001*	7,89 (6,57–10,36) [3,1;19,5] 0,001*	6,92 (5,92–8,36) [3,88;15,37] 0,001*
Нейтрофилы, тыс/мкл, Me (IQR) [min; max] p-value	10,18 (5,14–14,87) [0,52;33,98] -	7,19 (5,13–8,9) [2,01;31,14] 0,001*	6,87 (3,98–8,53) [0,17;35,4] 0,001*	5,2 (3,48–8,48) [0,5;24,1] 0,001*	5,3 (3,68–7,93) [1,1;19,5] 0,001*	4,45 (3,2–6,48) [0,97;19,8] 0,001*	4,21 (3,3–5,86) [0,77;14,5] 0,001*	3,42 (2,77–4,79) [1,5; 2,65] 0,001*
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (IQR) [min; max] p-value	509,5 (357–690) [75;2654] -	432 (342–501) [84;877] 0,002*	445 (361–553) [216;1303] 0,28	432 (331–553) [226;1233] 0,27	378 (293–487) [204;999] 0,004	347 (274–465) [196;995] 0,001*	324 (276–400) [128;855] 0,001*	274 (260–339) [195;649] 0,001*
СРБ, мг/л, Me (IQR) [min; max] p-value	53,1 (26,05–165) [0;244] -	7 (0–15) [0;184] 0,001*	10 (0–23) [0;193] 0,001*	7 (0–19,3) [0;205] 0,001*	0 (0–14,25) [0;8,42] 0,001*	0 (0–16,3) [0;93] 0,001*	0 (0–15) [0;128] 0,001*	0 (0–0) [0;29] 0,001*
СОЭ, мм/ч, Me (IQR) [min; max] p-value	48 (35–63) [20;98] -	20 (20–28,5) [20;58] 0,001*	20 (20–38) [20;79] 0,001*	20 (20–36) [2;73] 0,001*	20 (20–22) [14;65] 0,001*	20 (20–20) [10;67] 0,001*	20 (20–21) [20;55] 0,001*	20 (20–20) [20;45] 0,001*
CD 20, клеток/мкл, Me (IQR), [min, max] p-value	563 (365–656) [0;1436] -	4 (0–15) [0;126] 0,001*	0 (0–0) [0;219] 0,001*	2 (0–16) [0;201] 0,001*	10 (0–91) [0;544] 0,001*	48 (3–84) [0;678] 0,001*	78 (0–213) [0;598] 0,001*	125 (9–360) [0;564] 0,001*

* - существенные различия в сравнении с исходным показателем ($p < 0,05$)

Таблица 16. Динамика терапии глюкокортикостероидами у пациентов с сЮИА на фоне терапии ритуксимабом

Показатели	Контрольные точки							
	Фон n =76	Через 1 мес n =74	Через 3 мес n =73	Через 6 мес n =68	Через 12 мес n =54	Через 24 мес n =44	Через 36 мес n =31	Через 48 мес n =22
Число случаев применения пероральных ГКС, абс. (%)	49 (65)	46 (62)	44 (60)	43 (63)	33 (61)	26 (59)	15 (48)	10 (45)
Число случаев отмены пероральных ГКС, абс. (%)	-	2 (4)	2 (5)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	2 (13)	0
Число случаев назначения пероральных ГКС de novo, абс.	-	1	0	2	0	1	0	0
Доза преднизолона, мг/сут, Me (IQR) [min; max]	10 (5–18,5) [2,5;55]	10 (5–15) [1,25;60]	8 (5–11,3) [0,13; 30]	7,5 (5–13,13) [1;35]	6,25 (3,75–10) [1,25;20]	5 (2,81–7,88) [1,25;25]	5 (3,13–7,13) [1,25;15]	4,38 (2,5–5,94) [1,25;10]
p-value	-	0,13	0,03*	0,07	0,001*	0,08	0,02*	0,18
Доза преднизолона, мг/кг/сут, Me (IQR) [min; max]	0,39 (0,26–0,79) [0,04;1,57]	0,33 (0,16–0,56) [0,05;1,48]	0,33 (0,17–0,5) [0,01; 1,62]	0,29 (0,17–0,45) [0,06; 1,01]	0,2 (0,13–0,38) [0,03;0,94]	0,15 (0,1–0,25) [0,01;1,47]	0,17 (0,1–0,21) [0,03;0,71]	0,09 (0,07–0,14) [0,03;0,21]
p-value	-	0,11	0,06	0,03*	0,001*	0,002*	0,01*	0,022*
Число случаев проведения пульс-терапии ГКС, абс. (%)	29 (38)	5 (7)	3 (4)	4 (6)	3 (6)	4 (9)	0	0
Число случаев проведения внутрисуставных инъекций ГКС, абс. (%)	6 (12)	2 (3)	3 (4)	5 (7)	2 (4)	0	1 (3)	0

* - существенные различия в сравнении с исходным показателем ($p < 0,05$)

Достоверность снижения дозы определялась путем последовательного сравнения контрольных точек

В течение 48 мес. пероральные ГКС, применявшиеся на момент назначения ритуксимаба, отменили в 12/49 (24,5%) случаев. Остальным пациентам суточная доза пероральных ГКС снижена до минимальных значений – с 0,39 мг/кг/сут (IQR 0,26–0,79) до 0,09 (IQR 0,07–0,14) мг/кг/сут. В течение всего периода наблюдения ГКС для перорального приема *de novo* назначены в 4-х случаях (табл. 16).

На момент назначения ритуксимаба пульс-терапия ГКС проводилась в 29/76 (38%), внутрисуставное введение – в 6/76 (12%) случаях. Через 1 мес. после первого введения ритуксимаба пульс-терапия метилпреднизолоном и внутрисуставные инъекции ГКС проводились лишь в 5/74 (7%) и 2/74 (3%) случаев, соответственно; через 3 мес. – в 3/73 (4%), через 6 мес. – в 4/68 (6%) и 5/68 (7%), через 12 мес. – в 3/54 (6%) и 2/54 (4%) случаев, соответственно. Через 24 и 36 мес. пульс-терапия ГКС наблюдаемым пациентам не выполнялась, внутрисуставное введение ГКС проводилась 1/31 (3%) пациентов через 36 мес. от начала терапии ритуксимабом (табл. 16).

3.2.12. Заключение

Результаты, полученные на данном этапе исследования, позволяют сделать следующее заключение:

– терапия ритуксимабом обеспечивает выраженный противовоспалительный эффект у самого тяжелого контингента пациентов с системным ЮИА: уже через 1 мес. после первого введения моноклонального антитела регистрировалось достоверное уменьшение числа суставов с активным артритом, системных проявлений на 1 пациента, снижение лабораторных показателей активности (числа лейкоцитов, тромбоцитов крови, сывороточной концентрации СРБ, показателя СОЭ), активности болезни по мнению врача (ВАШ), улучшение самочувствия по мнению родителя/пациента (ВАШ) и повышение функциональной активности по индексу СНАQ;

– ритуксимаб высоко эффективен у пациентов с системным ЮИА в соответствии с парадигмой терапии «лечение до цели»: через 3 мес. после

первого введения препарата достижение 50% улучшения по критериям АКРпеди – зарегистрировано в 73% случаев назначения ритуксимаба, через 6 мес. – в 70%, стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – в 43%, стадии ремиссии через 12 мес. – в 39% случаев назначения ритуксимаба у пациентов с системным ЮИА;

- терапия ритуксимабом обеспечивает долгосрочную эффективность по критериям АКР и С Wallace: через 24, 36 и 48 мес. – улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 регистрировалось в 77%/77%/66%/48%, 87%/84%/68%/52% и 86%/86%/82%/68% случаев, соответственно; стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace через 24 мес. – в 59%, через 36 и 48 мес. – в 52% и 77% случаев, соответственно; за время наблюдения (48 мес.) стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям С. Wallace достигнута у 59% пациентов, ремиссия – у 52%; медиана длительности ремиссии составила 19,5 (IQR 7–26,5) [1,5;158] мес;

– терапия ритуксимабом обладает выраженным гормонсберегающим эффектом: в течение 48 мес. пероральные ГКС отменили в 12/49 (24,5%) случаев их применения; суточная доза пероральных ГКС снижена до с 0,39 мг/кг/сут (IQR 0,26–0,79) до 0,09 (IQR 0,07–0,14) мг/кг/сут.; внутрисуставные инъекции ГКС прекращены у всех пациентов, пульс-терапия ГКС – в 26/29 (98%) случаев, ГКС для перорального приема de novo назначены в 4-х случаях.

3.3. Сравнительная оценка эффективности терапии ритуксимабом у «биологически наивных и «биологически ненаивных» пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

На данном этапе исследования нами проведена сравнительная оценка эффективности терапии ритуксимабом у «биологически наивных» (ранее не получавших ГИБП) и «биологически ненаивных» (ранее получавших ГИБП) пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.

3.3.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование включено 69 пациентов с сЮИА, из них 36/69 (52%) – «биологически наивных» (26/36(72%) девочек и 10/36 (28%) мальчиков), 33/69 (48%) – «биологически ненаивных» (16/33 (48%) девочек и 17/33 (52%) мальчиков). Средний возраст дебюта сЮИА составил 3 (IQR 2,19–7,39) и 3,39 (IQR 2,0–5,04) года у «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов, соответственно.

3.3.2. Сравнительная характеристика дебюта заболевания у «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов с сЮИА

Сравнительная характеристика «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов с сЮИА в дебюте заболевания представлена в табл. 17.

В дебюте заболевания фебрильная лихорадка наблюдалась у всех пациентов; сыпь – у 58% и 64%; гепато- и/или спленомегалия – у 56% и 42% лимфаденопатия – у 50% и 45%, серозиты – у 22% и 36% «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов, соответственно.

Активный суставной синдром отмечался у 92% и 90%, из них олигоартрит – у 50% и 45,5%, полиартрит – у 42% и 45,5% «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов, соответственно; Ме числа суставов с активным артритом составила, соответственно, 4 (IQR 2–8) и 4 (IQR 3–8), $p=0,29$ (табл. 17).

Системный ЮИА характеризовался высокой активностью, по мнению врача (ВАШ врача) и индексу JADAS71, плохим самочувствием, по мнению родителя/пациентов (ВАШ родителя/пациента), разной степенью функциональной недостаточности по индексу СНАQ (табл. 17). Высокая клиническая активность заболевания сопровождалась значительным повышением лабораторных маркеров воспаления: сывороточной концентрации СРБ, показателя СОЭ, числа лейкоцитов и тромбоцитов крови,

Таблица 17. Характеристика «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов с сЮИА в дебюте заболевания

Показатель	Всего n=69	«Биологически наивные» пациенты n=36	«Биологически ненаивные» пациенты n=33	p-value
Девочки, абс. (%)	42 (61)	26 (72)	16 (48)	0,012
Мальчики, абс. (%)	27 (39)	10 (28)	17 (52)	0,012
Возраст дебюта сЮИА, годы Me (IQR), [min;max]	3,2 (2,2–6,5) [0,2;15,74]	3 (2,19–7,39) [0,18;15,74]	3,39 (2,07–5,04) [0,19;10,86]	0,63
Системные проявления, абс.(%):				
лихорадка	69 (100)	36 (100)	33 (100)	0,45
сыпь	42 (61)	21 (58)	21 (64)	0,32
гепато и/или спленомегалия	34 (49)	20 (56)	14 (42)	0,12
лимфаденопатия	33 (48)	18 (50)	15 (45)	0,37
серозит	20 (29)	8 (22)	12 (36)	0,18
Поражение суставов отсутствовало, абс. (%)	2 (3)	2 (5,5)	0 (0)	0,51
Артралгии, абс. (%)	4 (6)	1 (2,7)	3 (9)	0,54
Олигоартрит, абс. (%)	33 (48)	18 (50)	15 (45,5)	0,89
Полиартрит, абс. (%)	30 (43)	15 (41,8)	15 (45,5)	0,94
Число суставов с активным артритом, Me (IQR), [min;max]	4 (2–8) [0;36]	4 (2–8) [0;36]	4 (3–8) [0;28]	0,29
СРБ, мг/л, Me (IQR), [min;max], N<5	55 (36–67) [15;314]	55 (36–66) [15;200]	53 (45–91) [30;314]	0,67
СОЭ, мм/ч, Me (IQR), [min;max], N=0-20	57 (46–66) [22;135]	57 (49–66) [22;87]	56 (46–64) [27;135]	0,69
Гемоглобин, г/л, Me (IQR), [min;max], N=115-145	102 (94–106) [57;124]	102 (92–106) [62;124]	103 (99–106) [57;120]	0,43
Лейкоциты, тыс/ мкл, Me (IQR), [min;max], N=4,5-11,5	18,9 (15,2–23,6) [7,8;53,9]	18,9(14,68–22,83) [7,8;50]	18,9 (15,2–23) [7,8;53,9]	0,78
Тромбоциты, тыс/ мкл, Me (IQR), [min;max], N=150-450	566 (542–688) [54;1132]	658 (545–736) [54;1132]	564 (525–678) [274;990]	0,2
СНАQ (0-3), баллы, Me (IQR), [min;max]	1,2 (0,98;1,78) [0;2,4]	1,25 (1,08–1,8) [0,03;2,4]	1,3 (0,92–1,6) [0,01;2,15]	0,53
ВАШ врача, баллы, Me (IQR), [min;max]	41 (34;47) [18;74]	43 (36–47) [23;74]	39 (32–45) [18;67]	0,16
ВАШ родителя/пациента, баллы, Me (IQR), [min;max]	58 (54;71) [33;88]	62 (55–70) [34;88]	58 (54–71) [33;86]	0,72
JADAS71, баллы, Me (IQR), [min;max]	17,7 (13,7–22,5) [6,4;53,6]	17,2 (13,78–20,48) [9;53,6]	18,4 (13,6–22,5) [6,4;47,7]	0,77

снижением содержания гемоглобина крови у «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов, соответственно (табл. 17). Статистически значимой разницы между группами в дебюте заболевания не выявлено ($p > 0,05$).

3.3.3. Сравнительный анализ предшествующей терапии

Характеристика противоревматической терапии, предшествующей назначению ритуксимаба, у пациентов с сЮИА представлена в табл. 18.

В обеих группах пациентов назначению ритуксимаба предшествовало лечение ГКС и иммуносупрессивными препаратами. Пероральные ГКС применялись у 78% и 91% пациентов, внутривенные ГКС – у 81% и 91%, внутрисуставное введение ГКС – у 31% и 39%, метотрексат – у 94% и 85% ЦИА – у 83% и 61%; иммуноглобулин человека нормальный (далее – ВВИГ) – у 44% и 39% «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов, соответственно. Лефлуномид назначался у 30% «биологически ненаивных» пациентов (табл. 18).

Генно-инженерные биологические препараты до назначения ритуксимаба получали – 33/69 (48%) пациентов, из них один ГИБП – 61%, два – 24%, три – 6%, четыре – 6%, пять – 3% пациентов (табл. 18). У 64% «биологически ненаивных» пациентов применялся тоцилизумаб, у 39% – инфликсимаб, у 27% – последовательно тоцилизумаб и канакинумаб, у 15% – этанерцепт, у 12% – адалимумаб, у 6% – абатацепт, у 3% – голимумаб (табл. 18.).

3.3.4. Характеристика случаев сЮИА на момент назначения ритуксимаба

Характеристика случаев сЮИА на момент назначения ритуксимаба представлена в табл. 19.

Ритуксимаб назначали в 76 случаях, из них в 36/76 (47%) – «биологически наивных» (26/36 (72%) девочек, 10/36 (28%) мальчиков) и 40/76 (53%) – «биологически ненаивных» (19/40 (47,5%) девочек и 21/40 (52,5%) мальчиков). В «биологически наивных» случаях длительность

болезни и возраст пациентов на момент назначения ритуксимаба были достоверно меньше, чем в «биологически ненаивных» и составили, соответственно, 5,6 (IQR 2,3–9,6) и 9,74 (IQR 5,94–14,1) г.; ($p=0,01$); 2 (IQR 0,9–4,83) и 7,46 (IQR 4,19–10,04) г. ($p=0,03$).

На момент назначения ритуксимаба активные системные проявления отмечались в 80% и 97% «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев, соответственно: лихорадка – в 80% и 86%, сыпь – в 30% и 25%, лимфаденопатия – в 53% и 72%, гепато- и/или спленомегалия – в 33% и 39%, серозит – в 13% и 17% случаев; среднее число системных проявлений на 1 случай составило $2,39 \pm 0,16$ и $2,08 \pm 0,16$, соответственно (табл. 19).

Активный суставной синдром наблюдался в 97% и 93% «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях. В подавляющем большинстве случаев наблюдался полиартрит (64% и 73% «биологически наивных» и «биологически ненаивных»); в 33% и 20% – олигоартрит, соответственно; Ме числа суставов с активным артритом, соответственно, составила 6 (IQR 4–15) [0; 38] и 8 (IQR 4–17) [0; 40] ($p=0,42$) (табл. 19).

В обеих группах активные системные проявления и суставной синдром сопровождалось высокими лабораторными показателями активности: повышением показателя СОЭ, концентрации СРБ в сыворотке крови, тромбоцитозом, лейкоцитозом, снижением уровня гемоглобина крови. Заболевание характеризовалось высокой активностью по ВАШ врача и индексу JADAS71, плохим самочувствием по ВАШ родителя/пациента, функциональной недостаточностью по индексу СНАQ (табл. 19).

3.3.5. Сравнительная характеристика противоревматической терапии у пациентов с сЮИА на момент назначения ритуксимаба

Характеристика противоревматической терапии на момент назначения ритуксимаба в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях сЮИА представлена в табл. 20.

Таблица 18. Характеристика противоревматической терапии, предшествующей назначению ритуксимаба, у пациентов с сЮИА

Предшествующая терапия	Всего n = 69		«Биологически наивные» Пациенты n = 36		«Биологически ненаивные» Пациенты n = 33	
	Число пациентов абс. (%)	Дозы, Ме (IQR) [min;max]	Число пациентов абс. (%)	Дозы, Ме (IQR) [min;max]	Число пациентов абс. (%)	Дозы, Ме (IQR) [min;max]
ГКС per os, мг/кг/сут	58 (84)	1 (1–1) [0,2;2]	28 (78)	1 (1–1) [0,5;2]	30 (91)	1 (0,95–1)[0,2;2]
Внутривенные ГКС, мг/сут	59 (86)	300 (250–325) [150;500]	29 (81)	320 (200–350) [100;500]	30 (91)	300 (250–300) [150;500]
Внутрисуставные ГКС	24 (35)	-	11 (31)	-	13 (39)	-
Метотрексат, мг/м ² /нед	62 (90)	15 (15–15) [5;50]	34 (94)	15 (14,5–17) [5;50]	28 (85)	15 (15–15) [7,5;50]
Пульс-терапия МТ	6 (9)	50 мг/м ² /нед	3 (8)	50 мг/м ² /нед	3 (9)	50 мг/м ² /нед
Лефлуномид, мг/сут	10 (14)	10 (10–10) [10;20]	0 (0)	-	10 (30)	10 (10–10) [10;20]
Циклоспорин, мг/кг/сут	50 (72)	4,2 (4–4,5) [3;5,1]	30 (83)	3,9 (3,4–4,2) [2,6;4,5]	20 (61)	4,2 (4–4,3) [4;5,1]
Циклофосфамид	4 (6)	-	1 (3)	-	3 (9)	-
ВВИГ, г/кг/курс	29 (42)	1 (1–1,05) [0,5;2]	16 (44)	1 (1–1) [0,7;2]	13 (39)	1 (0,5–2) [0,5;2]
Терапия ГИБП	33 (48)	-	-	-	33 (100)	-
Один ГИБП	20 (29)	-	-	-	20 (61)	-
Два ГИБП	8 (12)	-	-	-	8 (24)	-
Три ГИБП	2 (3)	-	-	-	2 (6)	-
Четыре ГИБП	2 (3)	-	-	-	2 (6)	-
Пять ГИБП	1 (1)	-	-	-	1 (3)	-
Тоцилизумаб	21 (30)	-	-	-	21 (64)	-
Инфликсимаб	13 (19)	-	-	-	13 (39)	-
Канакинумаб	9 (13)	-	-	-	9 (27)	-
Этанерцепт	5 (7,2)	-	-	-	5 (15)	-
Адалимумаб	4 (5,7)	-	-	-	4 (12)	-
Голimumаб	1 (1,4)	-	-	-	1 (3)	-
Абатацепт	2 (2,9)	-	-	-	2 (6)	-

Таблица 19. Характеристика «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев сЮИА на момент назначения ритуксимаба

Показатели	Всего n=76	«Биологически наивные» случаи n = 36	«Биологически ненаивные» случаи n = 40	p-value
Девочки, абс. (%)	45 (59)	26 (72)	19 (47,5)	0,05
Мальчики, абс. (%)	31 (41)	10 (28)	21 (52,5)	0,05
Возраст на момент назначения ритуксимаба, годы Me (IQR), [min;max]	8,44 (5,24–13,36) [2,18;17,75]	7,46 (4,19–10,04) [2,18;16,19]	9,74 (5,94–14,1) [2,32;17,75]	0,03
Длительность болезни до назначения ритуксимаба, годы Me (IQR), [min;max]	3,71 (1,47–7,25) [0,15;16,35]	2 (0,9–4,83) [0,15;11,3]	5,6 (2,3–9,6) [0,48;16,35]	0,01
Наличие системных проявлений, абс. (%)	67 (88)	35 (97)	32 (80)	0,87
Лихорадка, абс. (%)	63 (83)	31 (86)	32 (80)	0,47
Сыпь, абс. (%)	21 (28)	9 (25)	12 (30)	0,63
Лимфаденопатия, абс. (%)	47 (62)	26 (72)	21 (53)	0,08
Гепато-и/или спленомегалия, абс. (%)	27 (36)	14 (39)	13 (33)	0,57
Серозит, абс. (%)	11 (14)	6 (17)	5 (13)	0,61
Среднее число системных проявлений на один случай, M±m	2,17±0,16	2,39±0,16	2,08 ±0,16	0,32
ГФС, абс. (%)	8 (11)	2 (6)	6 (15)	0,06
Активный суставной синдром, абс. (%)	72 (95)	35 (97)	37 (92,5)	0,68
Поражение суставов отсутствовало, абс. (%)	4 (5)	1 (3)	3 (7,5)	0,68
Олигоартрит, абс. (%)	20 (26)	12 (33)	8 (20)	0,29
Полиартрит, абс. (%)	52 (68)	23 (64)	29 (72,5)	0,57
Число суставов с активным артритом, Me (IQR), [min;max]	6 (4–17) [0;40]	6 (4–15) [0; 38]	8 (4–17) [0;40]	0,42
СРБ, мг/л, Me (IQR), [min;max], N<5	53 (26–65) [0;244]	43 (25–70,6) [0;244]	55 (35,8–58,3) [0;160]	0,7
СОЭ, мм/ч, Me (IQR), [min;max], N=0-20	48 (35–63) [20;98]	42 (22–61) [20;82]	52 (42–64) [20;98]	0,05
Гемоглобин, г/л, Me (IQR), [min;max], N=115-145	100 (86–109) [57;136]	101 (87–110) [63;130]	96,5 (84–103) [57;136]	0,87
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (IQR), [min;max], N=4,5-11,5	14,02 (8,91–20) [0,82; 39,04]	12,47 (8,4–18,9) [0,82;36,17]	15 (9,73–20,8) [5,4;39]	0,23
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (IQR), [min;max], N=150-450	510 (357–690) [75;1654]	485 (346–694) [75;912]	517 (371–617) [100;1654]	0,34

Таблица 19. Характеристика «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев сЮИА на момент назначения ритуксимаба (продолжение)

CD20+-лимфоциты, Me (IQR), [min;max], N=300-500	563 (365–656) [0;1436]	535 (196–638) [0;1436]	600 (522–660) [35;996]	0,21
СНАQ (0-3), баллы, Me (IQR), [min;max]	1,64 (1,18–2,1) [0,02;2,88]	1,7 (1,2–1,83) [0,02;2,6]	1,55 (1,12–2,1) [0,08;2,88]	0,87
Ваш врача, баллы, Me (IQR), [min;max]	42 (36–47) [19;67]	42 (39–46) [25;66]	43 (34–50) [19;67]	0,76
Ваш родителя/ пациента, баллы, Me (IQR), [min;max]	57 (52–67) [32;89]	58 (54–65) [33;84]	57 (47–70) [32;89]	0,79
JADAS71, баллы, Me (IQR), [min;max]	19,6 (14,68–30,78) [5;58,4]	19,5 (14,9;30,6) [9;47]	19,6 (14,2–30,9) [5;58,4]	0,99

Таблица 20. Характеристика противоревматической терапии на момент назначения ритуксимаба в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях сЮИА

Препараты	Всего n = 76		«Биологически наивные» случаи n = 36		«Биологически ненаивные» случаи n = 40		p-value*
	Число случаев, абс. (%)	Дозы, Me (IQR) [min;max]	Число случаев, абс. (%)	Дозы, Me (IQR) [min;max]	Число случаев, абс. (%)	Дозы, Me (IQR) [min;max]	
ГКС per os, мг/кг/сут	49 (64)	0,39 (0,26–0,76) [0,04;1,6]	22 (61)	0,6 (0,3–0,85) [0,16;1,07]	27 (68)	0,36 (0,22–0,69) [0,04;1,6]	0,73
Внутривенные ГКС, Метилпреднизолон, мг/введение	29 (38)	300 (250–325) [100;500]	16 (44)	300 (250–300) [200;500]	13 (33)	250 (200–300) [100;500]	0,4
Дексаметазон, мг/м ² /сут	2	15 (12,5–17,5) [10;20]	-	-	2	15 (12,5–17,5) [10;20]	
Внутриартикулярные ГКС	6 (8)	-	3 (8)	-	3 (8)	-	1
Метотрексат, мг/м ² /нед	64 (84)	15 (15–20,75) [7;50]	35 (97)	16 (15–25) [7;50]	29 (73)	15 (12–17) [7;25]	0,08
Лефлуномид, мг/сут	3 (4)	20 (20–20) [20;20]	0	-	3 (8)	20 (20–20) [20;20]	0,28
Циклоспорин, мг/кг/сут	61 (80)	4 (3,3–4,5) [0,13;8,3]	33 (92)	4,09 (3,33–4,64) [0,13;8,3]	28 (70)	4,07 (3,33–4,65) [0,18;5,88]	0,04
ВВИГ, г/кг/курс	5 (7)	2 (1,5–2) [1;2]	2 (6)	1	3(8)	2 (1,5–2) [1;2]	0,08

На момент инициации терапии ритуксимабом пероральные ГКС применялись в 61% и 68%, внутривенные – в 44% и 33%, внутрисуставное введение – в 8% и 8%, метотрексат – в 97% и 73%, циклоспорин – в 92% и 70% «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях, соответственно. Лефлуномид применяли в 8% «биологически ненаивных» случаев (табл. 20).

3.3.6. Сравнительная оценка эффективности терапии

Эффективность терапии оценивалась на основании динамики системных проявлений, активности суставного синдрома, лабораторных показателей активности, достижения улучшения по критериям АКРпеди30/50/70/90, индекса JADAS71 и достижения неактивной стадии болезни/ремиссии по критериям С. Wallace.

3.3.6.1. Динамика системных проявлений

Динамика системных проявлений в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях назначения ритуксимаба представлена в табл. 21. До назначения ритуксимаба системные проявления наблюдались в 94% и 80% «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев, соответственно. Уже через 1 мес. после первого введения ритуксимаба частота всех системных проявлений статистически значимо уменьшилась и составила 54% и 31% в «биологически наивных» и «биологические ненаивных» случаях, соответственно: фебрильная лихорадка сохранялась в 3% и 8%; сыпь – в 11% и 13%; лимфаденопатия – в 34% и 13%; гепато-и/или спленомегалия – в 9% и 5%; серозит – в 3% и 3% случаев.

Лимфаденопатия достоверно чаще выявлялась в «биологически наивных» случаях применения ритуксимаба ($p=0,03$). По остальным показателям значимой разницы между группами не выявлено ($p > 0,05$). Среднее число системных проявлений значимо уменьшилось и составило $0,6\pm 0,12$ и $0,41\pm 0,1$ на один «биологически наивный» и «биологически ненаивный» случай, соответственно, и статистически не отличалось ($p = 0,09$) (табл. 21). Через 3 мес. частота системных проявлений продолжала

уменьшаться в «биологически наивных» случаях, но значимо не изменилась в «биологически ненаивных» и, соответственно, составила 23% и 32%. Фебрильная лихорадка регистрировалась в 17% и 18%, сыпь – в 6% и 11%, лимфаденопатия – в 11% и 11% случаев. Гепато-и/или спленомегалия и серозиты сохранялись только в 8% и 3% - «биологически ненаивных» случаев, соответственно. Среднее число системных проявлений составило $0,34 \pm 0,09$ и $0,5 \pm 0,11$ на один «биологически наивный» и «биологически ненаивный» случай назначения ритуксимаба, соответственно ($p=0,001$). Различия между двумя группами не явились статистически достоверными ($p > 0,05$) (табл. 21).

Через 12 мес. наблюдалась более выраженная положительная динамика, частота системных проявлений существенно уменьшилась в «биологически наивных» случаях, продолжала снижаться в «биологически ненаивных» и составила, соответственно, 11% и 23%. Лихорадка приняла субфебрильный характер и регистрировалась в 11% и 19%; сыпь – в 4% и 12% случаев. Среднее число системных проявлений составило $0,14 \pm 0,07$ и $0,31 \pm 0,1$ на 1 «биологически наивный» и «биологически ненаивный» случай назначения ритуксимаба, соответственно. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 21).

Через 24 мес. системные проявления заболевания сохранялись в 5/24 (21%) и 3/20 (15%) «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев назначения ритуксимаба, соответственно: эпизоды подъема температуры – в 21% и 10%, сыпь – в 8% и 10% случаев; лимфаденопатия, гепато- и/или спленомегалия – в 4% «биологически наивных» случаев. У одного «биологически наивного» пациента (1/44, 2%) наблюдался рецидив серозита (табл. 21). Статистически значимых различий между двумя группами не выявлено ($p > 0,05$). Среднее число системных проявлений на 1 случай назначения ритуксимаба незначительно увеличилось, составило $0,38 \pm 0,12$ и $0,2 \pm 0,1$ в «биологически наивной» и «биологически ненаивной» группах, соответственно, но по-прежнему было достоверно меньше,

Таблица 21. Динамика системных проявлений в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях назначения ритуксимаба

Группы сравнения	Контрольные точки							
	Фон	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 24 мес	Через 36 мес	Через 48 мес
Биологически наивные	n = 36	n = 35	n = 35	n = 33	n = 28	n = 24	n = 19	n = 13
Биологически ненаивные	n = 40	n = 39	n = 38	n = 35	n = 26	n = 20	n = 12	n = 9
Показатели								
Число системных проявлений в расчете на 1 случай, Mean ± SD [min; max], p-value*	2,39±0,16 [0;5]	0,6 ± 0,12 [0;2] 0,001*	0,34 ± 0,09 [0;3] 0,001*	0,39±0,1 [0;3] 0,001*	0,14±0,07 [0;2] 0,001*	0,38±0,12 [0;4] 0,001*	0,11±0,07 [0;1] 0,001*	0 ± 0 [0;0] 0,001*
	2,08±0,16 [0;5]	0,41±0,1 [0;4] 0,001*	0,5±0,11 [0;4] 0,001*	0,34±0,09 [0;2] 0,001*	0,31±0,1 [0;2] 0,001*	0,2±0,1 [0;2] 0,002*	0,25±0,14 [0;2] 0,02*	0±0 [0;0] 0,009*
p-value#	0,32	0,09	0,51	0,43	0,09	0,36	0,24	1
Лихорадка, абс. (%) p-value*	31 (86)	1 (3) 0,001*	6 (17) 0,001*	6 (18) 0,001*	3 (11) 0,001*	5 (21) 0,001*	2 (11) 0,001*	0 (0) 0,001*
	32 (80)	3 (8) 0,001*	7 (18) 0,001*	8 (23) 0,001*	5 (19) 0,001*	2 (10) 0,001*	2 (17) 0,001*	0 (0) 0,001*
p-value#	0,47	0,36	0,88	0,63	0,77	0,34	0,63	1
Сыпь, абс. (%) p-value*	9 (25)	4 (11) 0,026*	2 (6) 0,3	2 (6) 0,59	1 (4) 0,1	2 (8) 0,42	0 (0) 0,15	0 (0) 0,15
	12 (30)	5 (13) 0,035*	4 (11) 0,009*	3 (9) 0,026*	3 (12) 0,56	2 (10) 0,158	1 (8) 0,158	0 (0) 0,318
p-value#	0,63	0,86	0,46	0,69	0,32	0,85	0,21	1
Гепато- и/или спленомегалия, абс. (%) p-value*	14 (39)	3 (9) 0,001*	0 (0) 0,001*	3 (9) 0,008*	0 (0) 0,001*	1 (4) 0,001*	0 (0) 0,001*	0 (0) 0,001*
	13 (33)	2 (5) 0,004*	3 (8) 0,013*	0 (0) 0,001*	0 (0) 0,001*	0 (0) 0,001*	0 (0) 0,001*	0 (0) 0,001*
p-value#	0,57	0,56	0,09	0,07	1	0,36	1	1
Лимфаденопатия, абс. (%) p-value*	26 (72)	12 (34) 0,001*	4 (11) 0,001*	2 (6) 0,001*	0 (0) 0,001*	1 (4) 0,001*	0 (0) 0,001*	0 (0) 0,001*
	21 (53)	5 (13) 0,001*	4 (11) 0,001*	1 (3) 0,001*	0 (0) 0,015*	0 (0) 0,015*	0 (0) 0,046*	0 (0) 0,046*
p-value#	0,08	0,03#	0,52	0,11	1	0,36	1	1
Серозиты, абс. (%) p-value*	6 (17)	1 (3) 0,026*	0 (0) 0,015*	0 (0) 0,015*	0 (0) 0,015*	1 (4) 0,15	0 (0) 0,015*	0 (0) 0,001*
	5 (13)	1 (3) 0,18	1 (3) 0,18	0 (0) 0,046*	0 (0) 0,158	0 (0) 0,158	0 (0) 1	0 (0) 1
p-value#	0,61	0,86	0,09	1	1	0,37	1	1

* - различия в сравнении с исходным показателем, сравнение проведено внутри группы (p < 0,05)

- различия между группами в данный момент оценки, сравнение проведено между группами в контрольной точке (p<0,05)

чем перед назначением ритуксимаба ($p=0,001$ и $p=0,002$). Статистически значимых различий между двумя группами не выявлено ($p>0,05$) (табл. 21).

Через 36 мес. субфебрильная лихорадка регистрировалась в 11% и 17% «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев, соответственно; сыпь – в 8% «биологически ненаивных» (табл. 5). Среднее число системных проявлений составило $0,11\pm 0,07$ и $0,25\pm 0,14$ на 1 «биологически наивный» и «биологически ненаивный» случай назначения ритуксимаба. Статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p>0,05$) (табл.21).

Через 48 мес. от начала терапии системные проявления не зарегистрированы ни у одного пациента, оставшегося в исследовании (табл. 21).

3.3.6.2. Динамика суставного синдрома

Динамика показателей активности суставного синдрома в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях назначения ритуксимаба представлена в табл. 22.

До начала терапии ритуксимабом активный суставной синдром наблюдался в 97% и 93% «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях; в 64% и 73% проявлялся полиартритом, в 33% и 20% – олигоартритом. Ме числа суставов с активным артритом, соответственно, составила 6 (IQR 4–15) [0; 38] и 8 (IQR 4–17) [0;40] ($p=0,42$).

Через 1 мес. Ме числа суставов с активным артритом, достоверно снизилась и составила 0 (IQR 0–5) и 2 (IQR 0–6) в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях, соответственно.

Уменьшение числа суставов с активным артритом сопровождалось статистически значимым улучшением состояния здоровья, по мнению родителя/пациента, что проявлялось снижением балла ВАШ до 31 (IQR 24–34) и 36 (IQR 24–42) баллов, снижением активности болезни, по мнению врача, до 21 (IQR 17–23) и 21 (IQR 15–29) в «биологически наивных» и «биологически

ненаивных» случаях, соответственно. Статистически значимой разницы между группами не обнаружено ($p > 0,05$) (табл. 22).

Через 3 мес. положительная динамика сохранялась в обеих группах. В «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях назначения ритуксимаба продолжали снижаться Ме числа суставов с активным артритом (1 (IQR 0–4) и 2 (IQR 0–6)), активность болезни по ВАШ врача (15 (IQR 6–23) и 18 (IQR 9–30) баллов). Состояние здоровья по ВАШ родителя/пациента значимо не изменилось и составило 23 (IQR 9–39) и 27 (IQR 13–38) баллов, соответственно. Статистически значимой разницы между группами не обнаружено ($p > 0,05$) (табл. 22). Через 6 и 12 мес. значимой динамики анализируемых показателей по сравнению со значением через 6 мес. не зарегистрировано (табл. 22).

Через 24, 36 и 48 мес. в обеих группах медиана числа суставов с активным артритом составляла 0; оценка активности болезни по ВАШ врача менее 10 баллов; оценка состояния здоровья по ВАШ родителя/пациента – 11 (IQR 7–31), 12 (IQR 7–30), 8 (IQR 7–11) баллов – в «биологически наивных», 12 (IQR 8–28), 11 (IQR 5–27), 7 (IQR 5–19) баллов – в «биологически ненаивных» случаях назначения ритуксимаба (табл. 22).

3.3.6.3. Динамика активности сЮИА по индексу JADAS71

На момент инициации терапии ритуксимабом медиана индекса JADAS71 составляла 19,6 (IQR 14,9–30,6) и 19,6 (IQR 14,2–30,9) балла в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях, соответственно (табл. 22).

Через 1 и 3 мес. После первого введения ритуксимаба активность заболевания снизилась, о чем свидетельствует достоверное снижение значения индекса JADAS71, соответственно, до 5 (IQR 3–9,4) и 5 (IQR 1–11); 7 (IQR 4–11) и 4,8 (IQR 1–12,5) балла в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях (табл. 22).

Через 6 и 12 мес. активность болезни продолжала снижаться, о чем свидетельствует достоверная положительная динамика индекса JADAS71, который составил, соответственно, в «биологически наивных» и

Таблица 22. Динамика показателей активности болезни в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях сЮИА на фоне терапии ритуксимабом

Группы сравнения	Контрольные точки							
	Фон	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 24 мес	Через 36 мес	Через 48 мес
Биологически наивные	n = 36	n = 35	n = 35	n = 33	n = 28	n = 24	n = 19	n = 13
Биологически ненаивные	n = 40	n = 39	n = 38	n = 35	n = 26	n = 20	n = 12	n = 9
Показатели								
Число суставов с активным артритом, Me (IQR) [min; max]	6 (4–15) [0;38]	0 (0–5) [0;28]	1 (0–4) [0;14]	0 (0–5) [0;18]	0 (0–6) [0;18]	0 (0–2) [0;28]	0 (0–2) [0;26]	0 (0–0) [0;14]
	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*
p-value*	8 (4–17) [0;40]	2 (0–6) [0;31]	2 (0–6) [0;31]	2 (0–6) [0;46]	2 (0–6) [0;31]	0 (0–1) [0;26]	0 (0–0) [0;2]	0 (0–0) [0;8]
p-value#	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,007*	0,004*	0,008*
	0,42	0,56	0,54	0,33	0,9	0,63	0,15	0,8
СНАQ, баллы Me (IQR) [min; max]	1,7 (1,2–1,83) [0,02;2,6]	0,3 (0,09–0,77) [0,01;1,91]	0,12 (0,02–0,43) [0,01;2,1]	0,08 (0,02–0,87) [0;2,1]	0,06 (0,02–0,6) [0,01;1,4]	0,04 (0,02–0,42) [0,01;1,5]	0,02(0,01–0,45) [0;1,65]	0,02 (0,01–0,02) [0,01;2,1]
	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,002*
p-value*	1,55 (1,12–2,1) [0,08;2,8]	0,4 (0,05–0,69) [0,01;1,67]	0,13 (0,03–0,69) [0,01;2,84]	0,3 (0,02–1) [0,01;2,3]	0,17(0,02–0,84) [0,01;2,1]	0,03 (0,01–0,24) [0,01;2,2]	0,04(0,01–0,23) [0,01;2,3]	0,02 (0,01–0,08) [0,01;2]
p-value#	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,005*	0,009*
	0,87	0,78	0,26	0,27	0,84	0,7	1	0,75
ВАШ врача, баллы Me (IQR) [min; max]	42 (39–46) [25;66]	21 (17–23) [7;52]	15 (6–23) [2;52]	10 (5–24) [3;55]	10 (6–26) [2;36]	7 (5–23) [2;44]	6 (4–18) [3;56]	5 (4–7) [3;44]
	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,002*
p-value*	43 (34–50) [19;67]	21 (15–29) [6;45]	18 (9–30) [5;67]	20 (8–34) [4; 67]	17 (6–31) [4;54]	7 (5–16) [4;44]	8 (3,8–23) [2;41]	6 (3–14) [3;32]
p-value#	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,003*	0,01*
	0,76	0,4	0,13	0,08	0,9	0,99	1	0,76

Таблица 22. Динамика показателей активности болезни в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях сЮИА на фоне терапии ритуксимабом (продолжение)

ВАШ родителя/ пациента, баллы Me (IQR) [min;max] p-value*	58 (54–65) [33;84]	31 (24–34) [7;52] 0,001*	23 (9–39) [5;80] 0,001*	20 (8–38) [4;78] 0,001*	16 (8–35) [5;54] 0,001*	11 (7–31) [4;62] 0,001*	12 (7–30) [4;77] 0,002*	8 (7–11) [6;56] 0,002*
	57 (47–70) [32;89]	36 (24–42) [8;60] 0,001*	27 (13–38) [7;90] 0,001*	28 (10–44) [6; 88] 0,001*	23 (9–42) [6;78] 0,001*	12 (8–28) [5;65] 0,001*	11 (5–27) [4;56] 0,004*	7 (5–19) [4;44] 0,009*
p-value[#]	0,79	0,14	0,3	0,21	0,77	0,7	0,63	0,64
JADAS71, баллы, Me (IQR) [min; max] p-value*	19,6 (14,9–30,6) [9;47]	5 (3–9,4) [0;36] 0,001*	5 (1–11) [0;25] 0,001*	3 (0–13) [0;26] 0,001*	2,5 (0–11,13) [0;25] 0,001*	0 (0–7) [0;38] 0,001*	1 (0–6,2) [0;39,7] 0,001*	0 (0–1) [0;19] 0,002*
	19,6 (14,2–30,9) [5;58,4]	7 (4–11) [0;27] 0,001*	4,8 (1–12,5) [0;49] 0,001*	4,35 (0,3–15,8) [0;63] 0,001*	5,6 (0,3–17) [0;44] 0,001*	1,1 (0–3,5) [0;36,5] 0,001*	1 (0–5,6) [0;11] 0,004*	1 (0–3) [0;17] 0,009*
p-value[#]	0,98	0,54	0,43	0,32	0,9	0,73	0,85	0,33
Гемоглобин, г/л, Me (IQR) [min; max] p-value*	97 (84–103) [57;136]	106 (97–111) [67;143] 0,001*	107 (101–118) [70;143] 0,001*	112 (102–119) [77;149] 0,001*	112 (103–126) [89;143] 0,001*	123 (105–132) [62;583] 0,001*	127 (114–135) [97;166] 0,001*	128 (118–137) [102;155] 0,002*
	101 (87–110) [63;130]	104 (96–114) [67;135] 0,21	105 (88–115) [62; 342] 0,85	109 (100–109) [74;137] 0,008*	108 (99–126) [86;136] 0,06	121 (109–135) [93;182] 0,002*	119 (114–123) [104;132] 0,006*	125 (116–131) [102;132] 0,009*
p-value[#]	0,43	0,91	0,09	0,57	0,22	0,59	0,13	0,4
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (IQR) [min; max] p-value*	15 (9,73–20,8) [5,4;39]	11,7 (8,9–14,3) [5,3;37,1] 0,002*	10,5 (7,6–13,6) [4,2;19,8] 0,001*	8,5 (6,7–11,5) [2,6;28,1] 0,001*	7,9 (6,8–10,5) [4,9;23,6] 0,001*	7,95 (6,45–9,6) [4,06;23,6] 0,001*	7,98 (6,73– 11,75) [3,1; 19,5] 0,004*	7,8 (5,9–8,44) [3,9; 12,5] 0,006*
	12,47 (8,4–18,9) [0,82;36,17]	9,33(7,85–11,96) [5;7,34] 0,002*	9,42 (7,5–12,3) [2,81;36,72] 0,006*	9,71 (7,08–13,53) [2,81; 22,6] 0,001*	9,65 (7,7–12,4) [3,1;19,8] 0,001*	7,4 (5,83–10,5) [3,67;19,2] 0,001*	7,7 (6,2–8,9) [4,44; 12,1] 0,007*	6,7 (6,29–7,25) [4,45;15,37] 0,009*
p-value[#]	0,5	0,64	0,34	0,6	0,89	0,7	0,45	1

Таблица 22. Динамика показателей активности болезни в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях сЮИА на фоне терапии ритуксимабом (продолжение)

Тромбоциты, тыс/мкл, Me (IQR) [min; max] p-value*	517 (371–617) [100;1654]	434 (353–485) [236;834] 0,02*	385(348–539) [216;1303] 0,02*	413 (332–537) [226;1233] 0,09	357 (291–459) [204;860] 0,01*	347 (271–533) [196;995] 0,04*	324 (248–384) [128;801] 0,03*	274 (260–312) [195;544] 0,004*
	485 (346–694) [75;912]	420 (335–508) [84;877] 0,02*	480 (378–617) [231;992] 0,74	441 (334–587) [243; 1002] 0,06	407 (327–547) [259 ;999] 0,04*	347 (297–443) [207;805] 0,001*	316 (278–452) [244;855] 0,01*	274 (265–345) [221; 649] 0,009*
p-value[#]	<i>0,23</i>	<i>0,64</i>	<i>0,11</i>	<i>0,59</i>	<i>0,89</i>	<i>0,79</i>	<i>0,61</i>	<i>0,5</i>
СРБ, мг/л, Me (IQR) [min; max] p-value*	55 (35,4– 58,3) [0;160]	0 (0–10) [0;56] 0,001*	10 (0–19,5) [0;193] 0,001*	10 (0–20) [0;77] 0,001*	0 (0–12,5) [0;120] 0,001*	0 (0–20) [0;93] 0,001*	0 (0–23,5) [0;128] 0,03*	0 (0–0) [0;29] 0,002*
	43 (25–70) [0;244]	10 (0–21,5) [0;184] 0,001*	11,5 (0–32,7) [0;177] 0,001*	6,67 (0–15) [0;205] 0,001*	6 (0–13,8) [0;50] 0,001*	0 (0–12,8) [0;57] 0,001*	0 (0–2) [0;21] 0,004*	0 (0–12) [0;15] 0,009*
p-value[#]	<i>0,69</i>	<i>0,02[#]</i>	<i>0,29</i>	<i>0,95</i>	<i>0,8</i>	<i>0,77</i>	<i>0,18</i>	<i>0,52</i>
СОЭ, мм/ч, Me (IQR) [min; max] p-value*	22,3 (20–28) [1;46]	20 (20–20) [20;56] 0,001*	20 (20–20) [0;193] 0,001*	20 (20–20) [20;77] 0,001*	20 (20–20,5) [20;120] 0,001*	20 (20–20) [20;61] 0,001*	20 (20–23,5) [20;128] 0,001*	20 (20–20) [20;29] 0,004*
	42 (22–61) [20;82]	20 (20–28) [20;55] 0,001*	27,5 (20–43,5) [20;79] 0,001*	20 (20–45) [20;68] 0,001*	20 (20–26) [14;65] 0,001*	20 (20–20) [10;55] 0,001*	20 (20–21) [20;55] 0,006*	20 (20–20) [20;42] 0,01*
p-value[#]	0,05[#]	<i>0,54</i>	<i>0,09</i>	<i>0,69</i>	<i>0,79</i>	<i>0,62</i>	<i>0,96</i>	<i>0,9</i>
CD 20, клеток/мкл Me (IQR) [min;max] p-value*	600 (522–660) [211;996]	4 (0–12) [0;102] 0,001*	0 (0–1) [0;23] 0,001*	4 (0–23) [0;201] 0,001*	14 (0–176) [0;544] 0,001*	48 (3–67) [0;547] 0,001*	78 (0–133) [0;556] 0,001*	123 (25–347) [0;564] 0,001*
	535 (196– 638) [0;1436]	4 (0–18) [0;126] 0,001*	0 (0–0) [0;219] 0,001*	0 (0–14) [0;95] 0,001*	5 (0–56) [0;436] 0,001*	43 (3–104) [0;678] 0,001*	96 (27–277) [0;598] 0,003*	230 (3–466) [0;546] 0,04*
p-value[#]	0,02[#]	<i>0,9</i>	<i>0,4</i>	<i>0,4</i>	<i>0,39</i>	<i>0,7</i>	<i>0,31</i>	<i>0,89</i>

* - различия в сравнении с исходным показателем, сравнение проведено внутри группы ($p < 0,05$)

- различия между группами в данный момент оценки, сравнение проведено между группами в контрольной точке ($p < 0,05$)

«биологически ненаивных» случаях 3 (IQR 0–13) и 4,35 (IQR 0,3–15,8) балла – через 6 мес.; 2,5 (IQR 0–11,13) и 5,6 (0,3–17) балла – через 12 мес. (табл. 22).

Через 24-48 мес. Медиана индекса JADAS71 в обеих группах составила ≤ 1 балла, (табл. 6). Ни в одной точке оценки эффективности терапии статистически значимых различий между группами не получено ($p > 0,05$) (табл. 22).

3.3.6.4. Динамика функциональной активности по опроснику СНАQ

Динамика функциональной активности по опроснику СНАQ в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях назначения ритуксимаба представлена в табл. 22.

На момент назначения терапии ритуксимабом по результатам анкетирования (опросник СНАQ) у пациентов обеих групп отмечалась функциональная недостаточность: медиана индекса СНАQ в «биологически наивных» случаях составляла 1,7 (IQR 1,2–1,83) балла, что соответствует выраженной функциональной недостаточности, в «биологически ненаивных» - 1,55 (IQR 1,12–2,1) балла, что соответствует умеренным функциональным нарушениям; однако статистически группы не отличались ($p=0,87$) (табл. 22).

Уже через 1 мес. после первого введения ритуксимаба в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях наблюдалось значимое улучшение функциональной активности, что сопровождалось снижением индекса СНАQ, соответственно, до 0,3 (IQR 0,09–0,77) и 0,4 (IQR 0,05–0,69) балла, что отражает минимальную функциональную недостаточность (табл. 22).

Через 3 мес. функциональная активность и в «биологически наивных», и «биологически ненаивных» случаях продолжала улучшаться, индекс СНАQ снизился и составил, соответственно, 0,12 (IQR 0,02–0,43) и 0,13 (IQR 0,03–0,69) балла (табл. 22).

В течение всего последующего периода наблюдения (6 мес. – 48 мес.) Медиана индекса СНАQ оставалась низкой и в «биологически наивных», и «биологически ненаивных» случаях применения ритуксимаба, и

соответствовала минимальным функциональным нарушениям. Достоверных статистических различий между группами не выявлено (табл.22).

3.3.6.5. Динамика лабораторных показателей активности

Динамика лабораторных показателей активности в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях назначения ритуксимаба представлена в табл. 22.

Через 1 мес. после первого введения ритуксимаба в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях зарегистрированы статистически значимое снижение лабораторных показателей активности: Ме числа лейкоцитов ($p=0,002$) и тромбоцитов крови ($p=0,02$), концентрации СРБ в сыворотке крови ($p=0,001$); показателя СОЭ ($p=0,001$); тенденция к повышению уровня гемоглобина крови ($p=0,21$) – в «биологически ненаивных» случаях и достоверное повышение ($p=0,001$) – в «биологически наивных». В «биологически наивных» случаях сывороточный уровень СРБ статистически значимо был ниже, чем в «биологически ненаивных» ($p=0,02$) (табл. 22).

Через 3 и 6 мес. достоверная положительная динамика сохранялась в обеих группах. Ме числа лейкоцитов, тромбоцитов крови, концентрации СРБ сыворотки крови и показателя СОЭ продолжала снижаться, а содержания гемоглобина крови – повышаться как в «биологически наивных», так и в «биологически ненаивных» случаях назначения ритуксимаба. Группы статистической значимо не отличались ($p>0,05$) (табл. 22).

Через 12 мес. Ме числа лейкоцитов, тромбоцитов крови и показателя СОЭ достигла референсных значений в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях; Ме сывороточной концентрации СРБ – в «биологически наивных» и значимо снизилась – в «биологически ненаивных» случаях. Концентрация гемоглобина в крови повысилась до 112 (IQR 103–126) г/л – в «биологически наивных» ($p=0,001$) и 108 (IQR 99–126) г/л – в «биологически ненаивных» ($p=0,06$) случаях, соответственно. Достоверных различий между двумя группами не выявлено ($p>0,05$) (табл. 22).

Через 24, 36 и 48 мес. наблюдения у большинства пациентов нормализовались концентрация гемоглобина крови, число лейкоцитов и тромбоцитов крови, сывороточная концентрация СРБ, показатель СОЭ (таб. 22).

3.3.6.6. Деpletion В-лимфоцитов

Динамика числа В-лимфоцитов крови в условиях лечения ритуксимабом представлена в табл. 22.

Через 1 мес. после первого введения ритуксимаба полная CD20+В-клеточная деплеция (В-клетки менее 1% числа лимфоцитов) достигнута в 32/35 (89 %) и 30/39 (77%) «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев.

Через 6 мес. В-клеточная деплеция сохранялась в 24/33 (73%) и 30/35 (79%); через 12 мес. – в 17/28 (61%) и 17/26 (65%); через 24 мес. – в 11/24 (46%) и 9/20 (45%), через 36 мес. – в 9/19 (47%) и 5/12 (42%) «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев (табл. 22).

3.3.6.7. Эффективность терапии ритуксимабом по критериям АКРпеди в «биологически ненаивных» и «биологически наивных» случаях сЮИА

Эффективность терапии ритуксимабом по критериям АКРпеди в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях сЮИА представлена на рис. 11.

Через 3 мес. показатели эффективности ритуксимаба по критериям АКРпеди 30/50/70/90 в «биологически наивных» случаях были выше, чем «биологически ненаивных» и составили, соответственно 89%/77%/51%/34% и 79%/68%/45%/24%.

Достижение целевой конечной точки АКРпеди50 зарегистрировано в 77% в «биологически наивных» случаях против 68% - в «биологически ненаивных»; однако разница была не достоверна ($p > 0,05$) (рис. 11). Через 6 мес. ответ на терапию по критериям АКРпеди 30/50/70/90 в «биологически наивных» случаях превышал таковой в «биологически ненаивных» и составил,

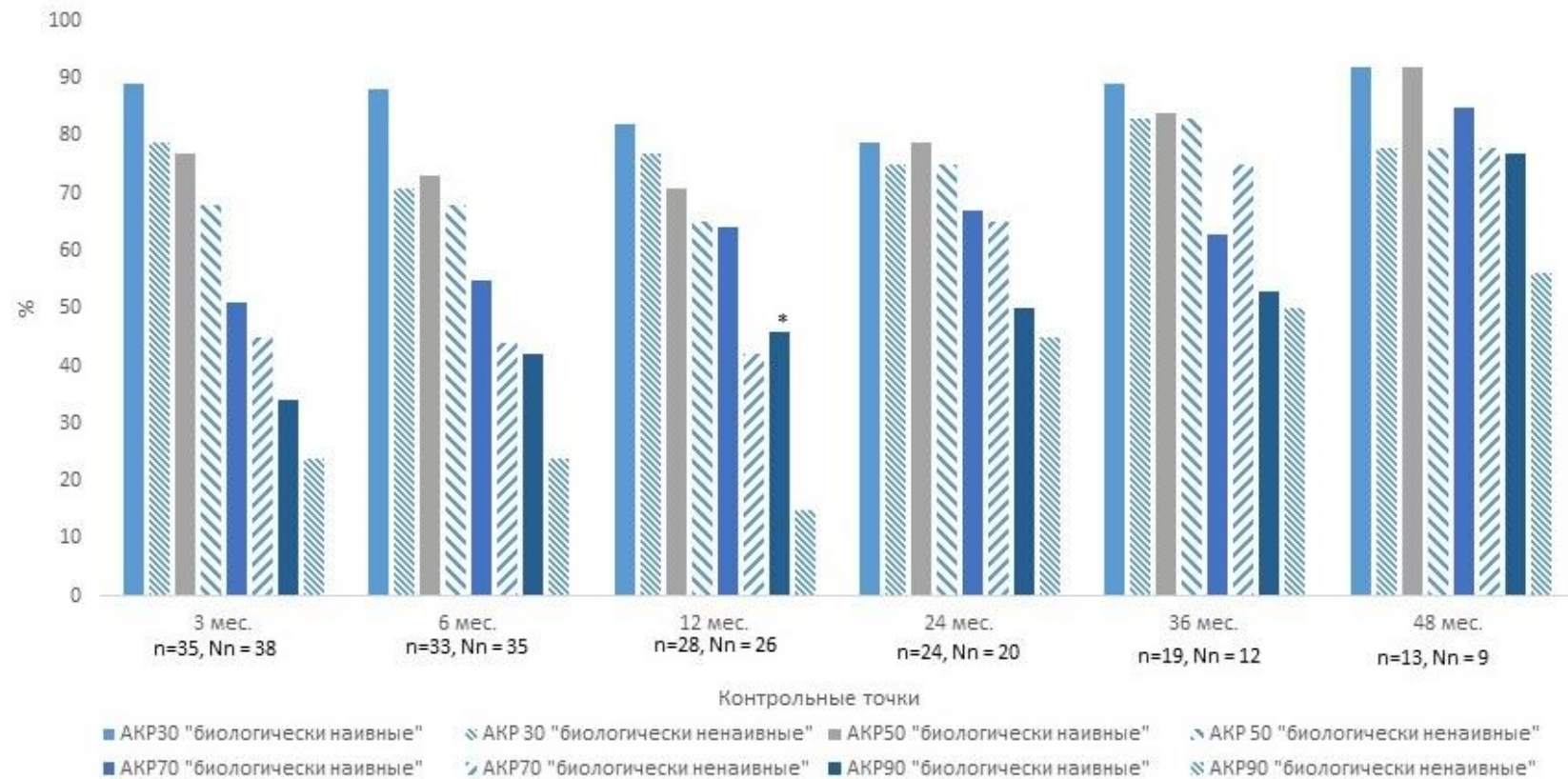
соответственно, 88%/73%/55%/42% и 71%/68%/44%/24%, разница не была достоверной ($p > 0,05$), (рис. 11).

Через 12 мес. критерий АКРпеди30 достигнут в 77% и 82%, АКРпеди50 – в 65% и 71%, АКРпеди70 – в 42% и 64% – «биологически ненаивных» и «биологически наивных» случаев ($p > 0,05$). Критерий АКРпеди90 зарегистрирован в достоверно большем проценте «биологически наивных» случаев, чем в «биологически ненаивных» (46% против 15%, $p = 0,03$) (рис. 11).

Через 24 мес. разница между группами нивелировалась, улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 зарегистрировано в 79%/79%/67%/50% «биологически наивных» и 75%/75%/65%/45% «биологически ненаивных» случаев ($p > 0,05$); через 36 мес., соответственно, – в 89%/84%/63%/53% и 83%/83%/75%/50%; через 48 мес. – в 92%/92%/85%/77% и 78%/78%/78%/56% случаев. Эффективность терапии в «биологически наивных» случаях превышала таковую в «биологически ненаивных», но не достоверно ($p > 0,05$) (рис. 11).

3.3.6.7. Эффективность терапии ритуксимабом по индексу JADAS71 и критериям С. Wallace в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях сЮИА

Эффективность терапии ритуксимабом по индексу JADAS71 и критериям С. Wallace в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях сЮИА представлена на рис.12. Через 3 мес. после первого введения ритуксимаба стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace/индексу JADAS71 зарегистрирована, соответственно, в 12/35(34%)/12/35(34%) «биологически наивных» и в 10/38(26%)/11/38(29%) – «биологически ненаивных» случаев; через 6 мес. – в 15/33(45%) и 14/35 (41%); через 12 мес. – в 12/28 (43%)/13/28(46%) и в 9/26(35%)/8/26(31%); через 24 мес. – в 15/24(63%)/16/24(67%) (из них ремиссия – 10); и в 9/20(45%)/10/20(50%) «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев, соответственно. Различия между группами не явились статистически значимыми ($p > 0,05$) (рис. 12).



*существенные различия между показателями ($p < 0,05$), сравнение проведено между группами в каждой контрольной точке

n-число «биологически наивных» случаев, Nn-число «биологически ненаивных» случаев

Рисунок 11. Эффективность терапии ритуксимабом по критериям АКРпеди в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях сЮИА (n=76)

Через 36 мес. ремиссия по критериям С. Wallace/индексу JADAS71 сохранялась в 9/19 (47%) и 7/12 (58%) «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев, соответственно; через 48 мес. ремиссия по критериям С. Wallace – в 11/13 (85%) и в 6/9 (67%) и по индексу JADAS71 – в 11/13 (85%) и 5/9 (56%) «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев, соответственно. Статистически значимых различий между группами в контрольных точках 36 мес. и 48 мес. не выявлено ($p>0,05$) (рис. 12).

3.3.7. Эффективность ритуксимаба в соответствии с парадигмой «лечение до цели» в «биологически наивных» и биологически ненаивных случаях с ЮИА

Достижение целевой конечной точки АКРпеди50 через 3 мес. в «биологически наивных» случаях зарегистрировано в 77% случаев против 68% – в «биологически ненаивных»; стадия неактивной болезни через 6 мес. – в 45% и 41% «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев. Достоверной разницы между группами не выявлено ($p>0,05$).

3.3.8. Динамика терапии ГКС в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях с ЮИА на фоне лечения ритуксимабом

Пероральные ГКС на момент назначения ритуксимаба применяли в 22/36 (61%) и 27/40 (68%) «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев, соответственно; Ме дозы составляла 0,6 (IQR 0,3 -0,85) и 0,36 (IQR 0,21–0,69) мг/кг/сут, соответственно, ($p>0,05$).

Через 3 мес. Ме суточной дозы ГКС достоверно снизилась и составила 0,34 (IQR 0,19–0,58) в 0,33 (IQR 0,15–0,46) мг/кг/сут в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях, соответственно; к 36 и 48 мес. – 0,13 (IQR 0,09–0,2) и 0,08 (IQR 0,07–0,09) мг/кг/сут. в «биологически наивных»; 0,2 (IQR 0,16–0,24) и 0,17 (IQR 0,14–0,19) – в «биологически ненаивных» случаях, соответственно. Достоверных различий между группами не выявлено ($p>0,05$) (табл. 23). ГКС для перорального приема отменили в 5/22 (22,7%) и 7/27 (26%) «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях назначения ритуксимаба.

На момент назначения ритуксимаба внутрисуставные инъекции ГКС проводились в 3/36 (8%) и 3/40 (8%) «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев, соответственно. В течение 12 мес. наблюдения в обеих

группах частота применения внутрисуставных инъекций ГКС уменьшилась. Начиная с 24 мес. внутрисуставные пункции проводились в единичных «биологически ненаивных» случаях (1 пациент). Достоверных различий между группами во всех контрольных точках не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 23).

До назначения ритуксимаба пульс-терапия ГКС проводилась в 16/36 (44%) и 13/40 (33%) «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях, соответственно. Уже через 1 мес. после начала терапии ритуксимабом, число внутривенных введений ГКС значительно снизилось в обеих группах; в течение следующих двух лет проводились лишь единичные внутривенные инфузии ГКС. Через 36 и 48 мес. пульс-терапия ГКС не требовалась ни одному пациенту (табл. 23).

3.3.9. Заключение

Результаты, полученные на данном этапе исследования, позволяют сделать следующее заключение:

- ритуксимаб обладает быстрым выраженным противовоспалительным эффектом: уже через 1 мес. после первого введения у тяжелых пациентов с системным ювенильным артритом достоверно снизились клинические и лабораторные (сывороточная концентрация СРБ и СОЭ, число лейкоцитов и тромбоцитов крови) показатели активности заболевания, улучшилось самочувствие и повысилась функциональная способность; внесуставные проявления куровались в 60%, фебрильная лихорадка – в 94% случаев;
- ритуксимаб высоко эффективен в соответствии с парадигмой «лечение до цели» при системном варианте ювенильного артрита, полирезистентном к стандартной противорематической терапии: 50% улучшение по критериям Американского колледжа ревматологов для педиатрических пациентов через 3 мес. и стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace через 6 мес. после первого введения зарегистрированы в 73% и 43% случаев системного артрита;
- применение ритуксимаба индуцировало развитие стойкой ремиссии заболевания по критериям С. Wallace/JADAS71; через 48 мес. ремиссия регистрировалась в 52% случаев системного артрита; средняя длительность ремиссии составила 19,5 мес., что является высоким показателем, учитывая полирезистентность пациентов, включенных в исследование;

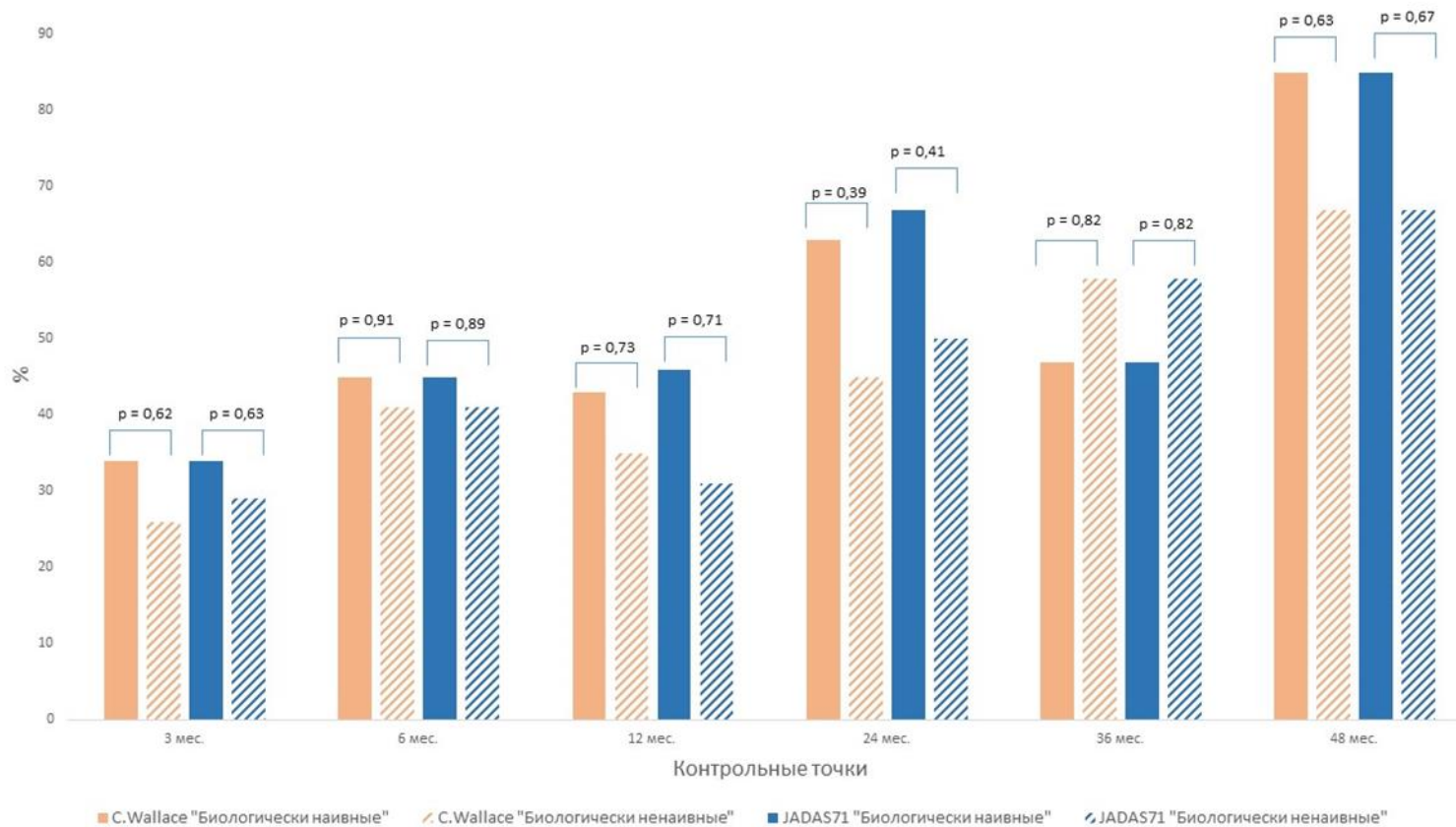


Рисунок 12. Эффективность терапии ритуксимабом по критериям C.Wallace и индексу JADAS71 в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях сЮИА

Таблица 23. Характеристика терапии ГКС в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях лечения сЮИА ритуксимабом

Группы сравнения	Контрольные точки							
	Фон	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 24 мес	Через 36 мес	Через 48 мес
Биологически наивные	n = 36	n = 35	n = 35	n = 33	n = 28	n = 24	n = 19	n = 13
Биологически ненаивные	n = 40	n = 39	n = 38	n = 35	n = 26	n = 20	n = 12	n = 9
Показатели								
Число случаев применения пероральных ГКС, абс. (%)	22 (61)	20 (57)	20 (57)	21 (64)	17 (61)	15 (63)	11 (58)	7 (54)
	27 (68)	26 (67)	24 (63)	22 (63)	16 (62)	11 (55)	4 (33)	3 (33)
p-value*		0,318	0,318	1	1	0,318	0,318	0,318
p-value#	0,73	0,54	1	1	1	0,84	0,34	0,8
Доза преднизолона, мг/сут, Me (IQR) [min; max]	11,31 (6,88–19,63) [3,35;30]	10 (5–15) [1;25]	9 (5–13,13) [1,25;30]	7,5 (5–10) [1;18,75]	6,25 (5–10) [1,25;17,35]	5 (3,13–7,5) [1,25;25]	5 (3,13–6,19) [1,25;15]	3,75 (1,88–5,5) [1,25;6,25]
	10 (5–15,63) [0;55]	8,75 (5–14,38) [1,25;60]	7,5 (5–10) [0,13;27,5]	7,5 (5–14,38) [1,28;35]	6,75 (2,5–10) [1,28;20]	5 (3,13–10) [2,5;15]	6,5 (4,38–8,5) [2,5;10]	5,75 (4,13–7,9) [2,5;10]
p-value*		0,17	0,028*	0,006*	0,002*	0,007*	0,009*	0,036*
p-value#	0,34	0,03 [#]	0,02 [#]	0,91	0,87	0,56	0,69	0,42
Доза преднизолона, мг/кг/сут, Me (IQR) [min; max]	0,6 (0,3–0,85) [0,16;1,07]	0,38 (0,23–0,6) [0,07;1,43]	0,34 (0,19–0,58) [0,1;1,62]	0,29 (0,17–0,43) [0,06;0,95]	0,21 (0,16–0,3) [0,03;0,94]	0,15 (0,11–0,22) [0,01;1,47]	0,13 (0,09–0,2) [0,03;0,71]	0,08 (0,07–0,09) [0,03;0,15]
	0,36 (0,21–0,69) [0,04;1,57]	0,34 (0,17–0,56) [0,06;1,5]	0,33 (0,15–0,46) [0,01;0,6]	0,26 (0,18–0,45) [0,06;1,01]	0,14 (0,11–0,4) [0,06;0,71]	0,14 (0,11–0,28) [0,05;0,71]	0,2 (0,16–0,24) [0,1;0,27]	0,17 (0,14–0,19) [0,1;0,22]
p-value*		0,56	0,03*	0,07	0,024*	0,041*	0,04*	0,03*
p-value#	0,2	0,08	0,08	0,88	0,47	0,76	0,45	0,66
Число случаев проведения пульс-терапии ГКС, абс. (%)	16 (44)	2 (6)	2 (6)	1 (3)	0 (0)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
	13 (33)	3 (8)	1 (3)	3 (9)	2 (8)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
p-value*		0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,015*	0,015*
p-value#	0,4	1	1	1	0,97	1	1	1
Число случаев проведения внутрисуставных инъекций ГКС, абс. (%)	3 (8)	1 (3)	1 (3)	2 (6)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	3 (8)	1 (3)	2 (5)	3 (9)	2 (8)	0 (0)	1 (8)	0 (0)
p-value*		0,318	0,318	0,564	0,084	0,084	0,084	0,084
p-value#	1	1	1	1	0,45	1	0,78	1

* - существенные различия в сравнении с исходным показателем, сравнение проведено внутри группы (p < 0,05)

- существенные различия между группами в данный момент оценки, сравнение проведено между группами в контрольной точке (p < 0,05)

– терапия ритуксимабом равнозначно эффективно обеспечила достижение целевой точки в соответствии с парадигмой «лечение до цели» у «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов с системным артритом: через 3 мес. – 50% улучшение по критериям АКРпеди зарегистрировано, соответственно, в 77% и 68% случаев, стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace через 6 мес. – в 45% и 41%; ремиссия через 12 мес. – в 43% и 35% случаев; через 24 мес. ремиссия сохранялась – в 63% и 45%; через 36 мес. – в 47% и 58%, через 48 мес. – в 85% и 67% «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев назначения ритуксимаба, соответственно;

– высокая терапевтическая эффективность ритуксимаба обеспечила стероидсберегающий эффект при системном варианте ЮА, суточная доза пероральных глюкокортикостероидов снижена в 4 раза, гормоны полностью отменены 24,5%; внутрисуставное введение ГКС прекращено у всех пациентов; внутривенное – в 98% случаев системного артрита; ГКС для перорального приема de novo назначены в 4-х случаях.

3.4. Показания для назначения ритуксимаба пациентам с различными вариантами ювенильного идиопатического артрита

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили нам сформулировать показания для назначения ритуксимаба при различных вариантах ЮИА:

– при системном артрите - неэффективность и/или непереносимость ингибиторов интерлейкина 6 и 1 в сочетании (или без) с иммунодепрессантами и/или глюкокортикостероидами;

– при полиартрите, позитивном по ревматоидному фактору – высокие иммунологические показатели (РФ и/или антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) и/или неэффективность/непереносимость иммунодепрессантов в сочетании (или без) с глюкокортикостероидами;

– при других несистемных вариантах заболевания - резистентность к стандартным методам лечения – в качестве препарата резерва.

3.5. Безопасность терапии ритуксимабом

На этом этапе исследования оценивалась частота и структура нежелательных явлений (далее – НЯ), развившихся на фоне терапии ритуксимабом у пациентов с ЮИА.

3.5.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Всего 102 пациентам ритуксимаб назначался в 109 случаях, в 7 случаях – повторно, менее, чем через год от предыдущего введения. В связи с этим при оценке нежелательных явлений анализировали число пациентов, а не случаев назначения: с целью продолжения контроля НЯ повторные назначения рассматривались как повторные курсы. Регистрация НЯ в случаях повторного назначения ритуксимаба проводилась с оценкой по временным интервалам от первого введения при инициации терапии.

Длительность наблюдения пациентов с ЮИА, лечившихся ритуксимабом, представлена в табл. 24. Всего из исследования исключены 90 пациентов. Причины: отсутствие эффекта – 55/90 (61%); достижение 18-летия – 24/90 (26,7%); смена места жительства – 5/90 (5,6%), невозможность проведения терапии ритуксимабом по месту жительства – 1/90 (1,1%); инфекционные осложнения - 5/90 (5,6%) пациентов, в том числе двусторонняя интерстициальная пневмония, которая развилась на фоне COVID-19 – 1/90 (1,1%) (летальный исход), туберкулез легких – 1/90 (1,1%), рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей и пиелонефрит – 1/90 (1,1%), рецидивирующие пневмонии – 2/90 (2,2%) пациентов.

В течение первого и второго года после первого введения ритуксимаба из исследования исключены по 22 пациента, третьего – 17, четвертого – 13, пятого – 8, в течение шестого года – 10 пациентов (табл. 24). Расчет пациенто-лет учитывал фактическое время нахождения

каждого пациента в исследовании. Таким образом, за первый год наблюдения нежелательные явления оценивались у 102 пациентов (срок наблюдения – 87 пациенто-лет), в течение второго года – у 80 (срок наблюдения – 73 пациенто-года), третьего – у 58 (срок наблюдения – 50 пациенто-лет), четвертого – у 41 (срок наблюдения – 35 пациенто-лет), пятого – у 28 (срок наблюдения 21 пациенто-год), в течение шестого года – у 20 (16 пациенто-лет); через шесть лет наблюдались 10 пациентов, что составило 29 пациенто-лет (табл. 24).

Таблица 24. Длительность наблюдения пациентов с ЮИА, лечившихся ритуксимабом, пациенто-годы (n=102)

Период наблюдения (годы)	Число пациентов	Число пациенто-лет за данный период наблюдения
1	102	87
2	80	73
3	58	50
4	41	35
5	28	21
6	20	16
Более 6	10	29

Характеристика фоновой противоревматической терапии у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб, представлена в табл. 25.

Таблица 25. Характеристика фоновой противоревматической терапии у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб, n=102

Препараты	Число пациентов, абс. (%)	Дозы, Ме (IQR) [min;max]
Монотерапия иммуносупрессивными препаратами		
ГКС per os	4 (4)	0,21 (0,12–0,32) [0,11;0,4] мг/кг/сут
Метотрексат	6 (6)	15 (10–42,5) [10;50] мг/м ² /нед
Лефлуномид	3 (3)	20 (20–20), [20;20] мг/сут
Циклоспорин	1 (1)	2 (2–2), [2;2] мг/кг/сут
Сульфасалазин	2 (2)	1250 (1125–1375) [1000;1500] мг/сут
Комбинация иммуносупрессивных препаратов		
Внутривенные ГКС+ Внутрисуставное введение	1 (1)	100 (100–100) [100;100] мг/сут 0,75 (0,75–0,75) [0,75;0,75] мг/кг/сут
ГКС + ГКС per os + метотрексат + циклоспорин		15 (15–15) [15;15] мг/м ² /сут 4,17 (4,17–4,17) [4,17; 4,17] мг/кг/сут
Внутривенные ГКС + ГКС per os + метотрексат + циклоспорин	7 (7)	170 (150–200) [100;300] мг/сут 0,9 (0,88–0,98) [0,7;1] мг/кг/сут 15 (15–15) [15;50] мг/м ² /нед, 4,41 (3,75–4,67) [3,5;5,71]

Таблица 25. Характеристика фоновой противоревматической терапии у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб, n=102 (продолжение)

Внутривенные ГКС + ГКС per os + метотрексат	2 (2)	200 (150–300) [100;500] мг/сут, 0,46 (0,38–0,54) [0,3;0,63] мг/кг/сут, 33 (24–41) [15;50] мг/м ² /нед
Внутривенные ГКС + ГКС per os + лефлуномид	4 (4)	210 (170–310) [150;400] мг/сут, 0,13 (0,06–0,23) [0,04;0,36] мг/кг/сут, 20 (20–20), [20;20] мг/сут
Внутривенные ГКС + ГКС per os + циклоспорин	4 (4)	200 (175–300) [100;350] мг/сут, 0,95 (0,88–1,14) [0,79;1,57] мг/кг/сут, 4,05 (3,85–4,35), [3,4;5,1] мг/сут
Внутривенные ГКС + метотрексат + циклоспорин	12 (11,8)	200 (150–350) [100;450] мг/сут, 15 (15–20)[10;50] мг/м ² /сут, 4,1 (3,9–4,3) [2,6;5] мг/кг/сут
Внутривенные ГКС + метотрексат	2 (2)	200 (100–300) [100;300] мг/сут, 15 (10–20) [10;20] мг/м ² /сут
Внутривенные ГКС + лефлуномид	5 (5)	250 (200–350) [200;400] мг/сут, 20 (20–20) [20;20] мг/сут
Внутривенные ГКС + циклоспорин	1 (1)	200 (200–200) [200;200] мг/сут, 4,6 (4,6–4,6) [4,6;4,6] мг/кг/сут
Внутривенные ГКС + внутрисуставное введение ГКС + циклоспорин	1 (1)	200 (200–200) [200;200] мг/сут, 2,5(2,5–2,5) [2,5;2,5] мг/кг/сут
Внутрисуставное введение ГКС+ГКС per os + циклоспорин	1 (1)	0,26 (0,26–0,26) [0,26;0,26] мг/кг/сут, 3,45 (3,45–3,45) [3,45;3,45] мг/кг/сут
Внутрисуставное введение ГКС + ГКС per os + лефлуномид	1 (1)	0,34 (0,34–0,34) [0,34; 0,34] мг/кг/сут, 20 (20–20) [20;20] мг/сут
Внутрисуставное введение ГКС + ГКС per os + циклоспорин+метотрексат	2 (2)	0,4 (0,3–0,49) [0,2;0,59] мг/кг/сут, 4,15 (3,95–4,34) [3,75;4,54] мг/кг/сут, 20 (17,5–22,5) [15;25] мг/м ² /нед
ГКС per os + метотрексат + циклоспорин	17 (16,7)	0,38 (0,29–0,7) [0,17;1] мг/кг/сут, 15 (15–20) [10;50] мг/м ² /нед, 3,33 (3–4) [1,5;5] мг/кг/сут
ГКС per os + циклоспорин	1 (1)	0,3 (0,3–0,3) [0,3;0,3] мг/кг/сут, 4,2 (4,2–4,2) [4,2;4,2] мг/кг/сут
ГКС per os + метотрексат	8 (7,8)	0,23 (0,16–0,36) [0,06;1,3] мг/кг/сут, 15 (15–16,25) [15;25] мг/м ² /нед
ГКС per os + лефлуномид	2 (2)	0,15 (0,11–0,19) [0,07;0,23] мг/кг/сут, 20 (20–20) [20;20] мг/сут
Внутрисуставное введение ГКС + метотрексат	1 (1)	15 (15–15) [15;15] мг/м ² /нед
Внутрисуставное введение ГКС + метотрексат + циклоспорин	1 (1)	15 (15–15) [15;15] мг/м ² /нед, 3,6 (3,6–3,6) [3,6;3,6] мг/кг/сут
метотрексат + циклоспорин	13 (12,7)	15 (15–19) [10;20] мг/м ² /сут, 4,27 (4–4,8) [3,5;5,13] мг/кг/сут

Нежелательные явления разделены на три группы: инфузионные, инфекционные и иные (неинфузионные, неинфекционные). Инфузионные реакции зарегистрированы у 45/102 (44%) пациентов, 98/423 (23%) случаев (34,8 на 100 пациенто-лет); инфекционные – у 79/102 (77,5%), 162/423

(38,3%) случаев (57,4/100 пациенто-лет); иные (неинфузионные и неинфекционные) – у 45/102 (44%) пациентов, 163/423 (38,5%) случаев (57,8/100 пациенто-лет).

У большинства пациентов регистрировались сочетания различных НЯ: у 35/102 (34%) – инфекционных и инфузионных, у 28/102 (28%) – инфекционных и иных, комбинация инфузионных и иных нежелательных явлений на зарегистрирована ни у одного пациента. Одно НЯ наблюдалось у 18/102 (21%) пациентов, два-пять – у 41/102 (40%), шесть-десять – у 26/102 (25,5%), больше десяти – у 2/102 (2%) пациентов (табл. 26).

Большая часть НЯ (375/423, 89%) классифицировались как легкие (grade <3), 39/423 (9%) – серьезные (grade=3), 9/423 (2%) – жизнеугрожающие (grade>3).

Наиболее часто НЯ регистрировались в первый год терапии ритуксимабом. В течение первого года инфекционные НЯ наблюдались у 69/102 (67,6%) пациентов, инфузионные реакции – у 44/102 (43,1%), иные нежелательные явления – у 32/102 (31,3%); в течение второго года – у 30/102 (29,4%), 18/102 (17,6%) и 22/102 (21,5%) пациентов, соответственно. В течение третьего года наблюдения инфекционные НЯ зарегистрированы у 17/102 (16,6%), инфузионные – у 6/102 (5,9%), иные – у 7/102 (6,8%) пациентов. В течение последующих лет наблюдения частота развития НЯ значительно сократилась (табл. 26).

Серьезные нежелательные явления (grade=3) регистрировались в первые 4 года наблюдения, из них 13% всех НЯ – в течение первого года терапии, 12,5% – второго, 7 и 4%, – третьего и четвертого, соответственно.

Жизнеугрожающие (grade>3) НЯ регистрировались в течение первых трех лет наблюдения: 6/249 (2,4%) – первого, 1/80 (1,3%) – второго и 2/55 (3,6%) – третьего.

3.5.2.1. Инфузионные реакции

Инфузионные реакции у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб, представлены в табл. 27.

К инфузионным реакциям относили любое нежелательное событие, зарегистрированное при введении препарата или в течение 24-х часов после инфузии, они включали: тошноту, рвоту, кожные проявления (сыпь), боль в животе, гриппоподобный синдром (быстрое повышение температуры тела до фебрильных цифр и выше с ознобом), снижение/повышение артериального давления, головную боль, приступ удушья, боли в спине, ощущения першения в горле, отек лица (табл. 27).

В нашем исследовании (286 проведенных курсов/926 инфузий) зарегистрированы следующие инфузионные реакции: гриппоподобный синдром (52 эпизода), кожные проявления (29 эпизодов), приступы удушья (21 эпизод); с меньшей частотой развивались: першение в горле (15 эпизодов), боль в животе (11 эпизодов), тошнота и/или рвота (10 эпизодов), головная боль (9 эпизодов). Значимо реже регистрировались: боль в спине (4 эпизода), отек лица и/или слизистых (2 эпизода), снижение артериального давления (2 эпизода), артериальная гипертензия (1 эпизод).

Серьезные инфузионные реакции (grade =3) наблюдались в 1,7% всех введений ритуксимаба, жизнеугрожающие (grade > 3) – в 0,2%.

Инфузионные реакции развивались достоверно чаще при первом введении препарата из курса в сравнении с последующими введениями ($p < 0,001$). В 24/101 (24%) случаев развития тяжелых и жизнеугрожающих нежелательных реакций на первое введение (приступ удушья, гриппоподобный синдром, отек лица и слизистых, эпизод гипотензии) перед следующими инфузиями препарата проводилась премедикация путем внутривенного введения ГКС (метилпреднизолон) в дозе 5 мг/кг/введение.

Таблица 26. Нежелательные явления терапии ритуксимабом у пациентов с ЮИА

Годы наблюдения	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	6 год	Всего за 6 лет
Число пациентов, абс.	102	80	58	41	28	20	-
Число пациентов, у которых зарегистрированы НЯ, абс. (%)	78 (76,5)	44 (55)	21 (36)	14 (34)	6 (21)	2 (10)	87 (85)
Число зарегистрированных НЯ, абс.	249	80	55	27	10	2	423
<i>Из них:</i>							
<i>grade < 3, абс. (%)</i>	216 (87)	70 (87,5)	51 (93)	26 (96)	10 (100)	2 (100)	375 (89)
<i>grade = 3, абс. (%)</i>	27 (11)	9 (11)	2 (3,6)	1 (4)	-	-	39 (9)
<i>grade > 3, абс. (%)</i>	6 (2,4)	1(1,3)	2 (3,6)	-	-	-	9 (2)
Частота НЯ, пациенто-лет	286	110	110	77	48	12,5	150
Число пациентов, у которых зарегистрированы инфекционные НЯ, абс. (%)	69 (68)	28 (35)	17 (29)	12 (29)	4 (14)	2 (10)	79 (77,5)
Число пациентов, у которых зарегистрированы инфузионные НЯ, абс. (%)	44 (43)	18 (23)	6 (10)	4 (10)	3 (11)	0 (0)	45 (44)
Число пациентов, у которых зарегистрированы иные НЯ, абс. (%)	32 (41)	22 (28)	7 (12)	6 (15)	2 (7)	0 (0)	45 (44)
Число пациентов, у которых зарегистрированы только инфекционные НЯ, абс. (%)	12 (12)	12 (15)	11 (19)	6 (15)	2 (7)	2 (10)	15 (15)
Число пациентов, у которых зарегистрированы только иные НЯ, абс. (%)	0 (0)	12 (15)	2 (10)	2 (5)	1 (4)	0 (0)	6 (6)
Число пациентов, у которых зарегистрированы только инфузионные НЯ, абс. (%)	6 (6)	1 (1)	2 (10)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	2 (2)
Число пациентов, у которых зарегистрированы инфекционные и инфузионные НЯ, абс. (%)	28 (36)	9 (11)	2 (10)	2 (5)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Число пациентов, у которых зарегистрированы инфекционные и иные НЯ, абс. (%)	22 (22)	2 (3)	2 (10)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	29 (28)
Число пациентов, у которых зарегистрированы инфузионные и иные НЯ, абс. (%)	3 (3)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Число пациентов, у которых зарегистрированы инфекционные, инфузионные и иные НЯ, абс. (%)	7 (7)	5 (6)	2 (10)	2 (5)	1 (4)	0 (0)	35 (34)

Таблица 27. Инфузионные реакции, развившиеся на фоне введения ритуксимаба, у пациентов с ЮИА

№ введения	1 курс				2 курс				3 курс				4 курс				5 курс				6 курс				Всего
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
Число пациентов, абс.	102	101	79	72	82	76	46	40	50	48	36	32	27	25	17	17	16	16	6	6	7	7	6	6	286 курсов/ 926 введений
Число введений без премедикации, абс. (%)	50 (49)	59 (58)	66 (84)	60 (83)	57 (70)	71 (93)	44 (96)	38 (95)	38 (76)	40 (83)	34 (94)	30 (94)	20 (74)	21 (84)	15 (88)	15 (88)	12 (75)	14 (87)	6 (100)	6 (100)	4 (57)	4 (57)	6 (100)	6 (100)	716 (77,3)
Число введений с премедикацией, абс. (%)	52 (51)	42 (42)	13 (16)	12 (17)	25 (30)	5 (7)	2 (4)	2 (5)	12 (24)	8 (17)	2 (6)	2 (6)	7 (26)	4 (16)	2 (12)	2 (12)	4 (25)	2 (13)	0	0	3 (43)	3 (43)	0	0	210 (22,7)
В том числе с премедикацией ГКС, абс. (%)	28 (28)	14 (14)	1 (1)	0	10 (12)	4 (5)	1 (2)	0	5 (10)	1 (2)	0	0	4 (15)	2 (8)	0	0	3 (19)	0	0	0	0	0	0	0	73 (7,9)
Число пациентов, у которых зарегистрированы инфузионные реакции, абс. (%)	42 (41)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	17 (21)	2 (3)	1 (2)	0 (0)	16 (32)	4 (8)	0 (0)	1 (3)	6 (22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	2 (13)	0 (0)	0 (0)	2 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	45 (44)
Число инфузионных реакций, абс. (%)	42 (41)	3 (3)	1 (1)	0	17 (21)	2 (3)	1 (2)	0	16 (32)	4 (8)	0	1 (3)	6 (22)	0	0	0	1 (6)	2 (13)	0	0	2 (29)	0	0	0	98 (10,5)
В том числе																									
без премедикации, абс. (%)	24 (57)	2 (67)	1 (100)	0	10 (59)	2 (100)	0	0	7 (44)	3 (75)	0	1 (100)	4 (67)	0	0	0	1 (100)	2 (100)	0	0	2 (100)	0	0	0	59 (6,4)
после премедикации, абс. (%)	18 (43)	1 (33)	0	0	7 (41)	0	1 (2)	0	9 (56)	1 (25)	0	0	2 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	39 (4,2)
после премедикации ГКС, абс. (%)	5 (12)	1 (33)	0	0	2 (12)	0	0	0	1 (6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9 (1)
Тошнота, рвота, абс. (%)	3 (7)	1 (33)	-	-	4 (24)	2 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10 (1,1)
В том числе																									
без премедикации, абс. (%)	3 (7)	1 (33)	-	-	2 (12)	2 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8 (0,8)
после премедикации, абс. (%)	-	-	-	-	2 (12)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0,2)
после премедикации ГКС, абс. (%)	-	-	-	-	1 (6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,1)
Кожные проявления, абс. (%)	15 (36)	1 (33)	-	-	5 (29)	-	1 (100)	-	4 (25)	1 (25)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (100)	-	-	-	29 (3,1)
В том числе																									

Частота развития инфузионных реакций у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб, в зависимости от применения ГКС представлена на рис. 13.

Частота развития инфузионных реакций не зависела ни от проводимой плановой пульс-терапии ГКС (в течение месяца, но не позднее, чем за 3 дня до введения ритуксимаба (не являлись премедикацией)) ($p=0,78$), ни от факта приема пероральных ГКС ($p=0,27$), ни от их дозы ($p=0,09$), но инфузионные НЯ развивались достоверно реже при проведении премедикации ГКС перед введением ритуксимаба (рис. 13).

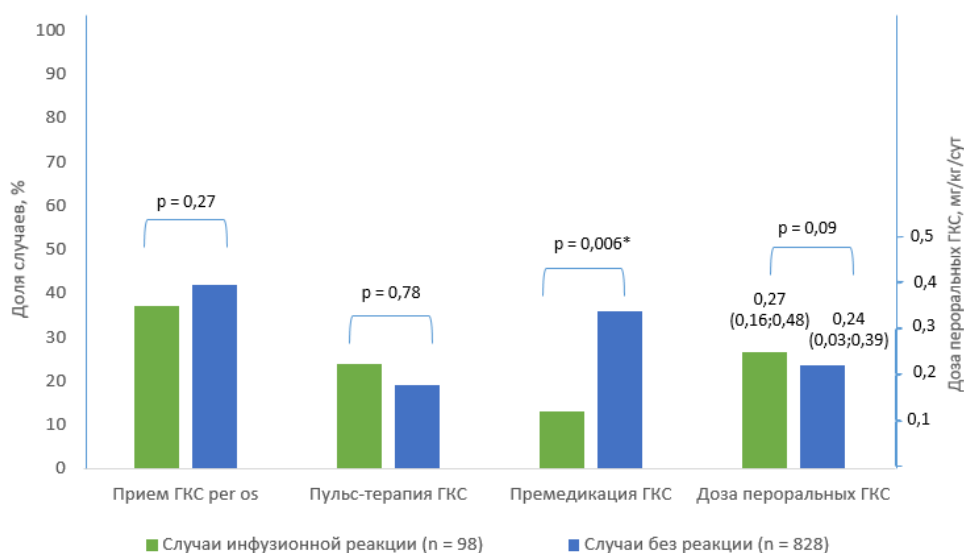


Рисунок 13. Частота развития инфузионных реакций у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб, в зависимости от применения ГКС

Частота развития инфузионных реакций у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб, представлена на рис. 14.

При проведении второго курса терапии ритуксимабом частота развития инфузионных реакций значительно снижалась ($p=0,003$), третьего и четвертого – достоверно не отличалась ($p > 0,05$), пятого курса – была значительно ниже ($p=0,03$) в сравнении с первым курсом (рис. 14).

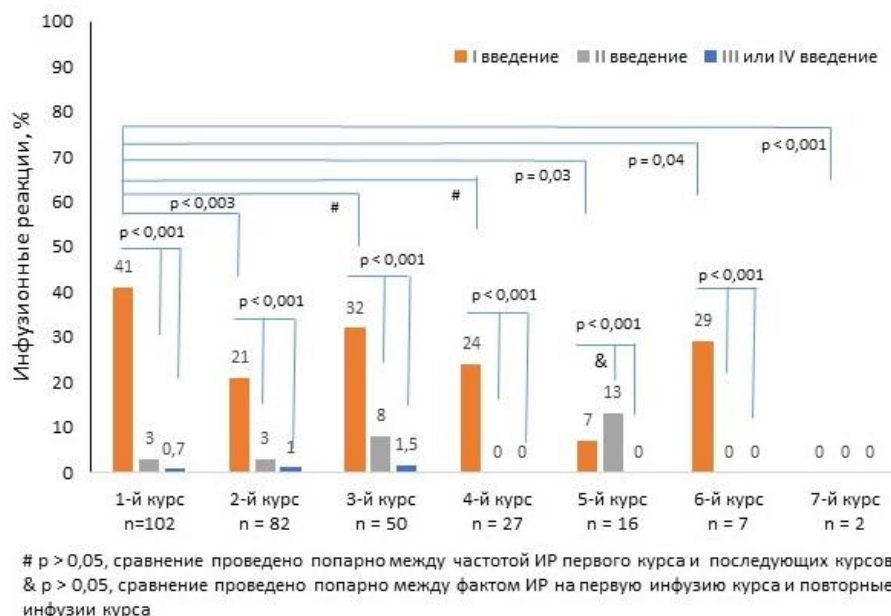


Рисунок 14. Частота развития инфузионных реакций у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб

Все инфузионные нежелательные явления купировались применением симптоматической терапии: антигистаминных препаратов (хлоропирамина в дозе 1 мг/кг или клемастина в дозе 0,025 мг/кг); противорвотного препарата – ондансетрона в дозе 0,1 мг/кг, гипотензивного препарата – каптоприла в дозе 0,2-0,4 мг/кг; нестероидных противовоспалительных препаратов – парацетамола в дозе 15 мг/кг внутривенно, ГКС – метилпреднизолона в дозе 5 мг/кг внутривенно. Показания для внутривенного введения ГКС включали: гриппоподобный синдром, снижение артериального давления, отек лица и слизистых оболочек, приступы удушья, обширные кожные проявления. При развитии инфузионной реакции введение ритуксимаба приостанавливалось до ее купирования. Далее инфузия возобновлялась, но со скоростью, меньше той, на которой произошла инфузионная реакция.

3.5.2.2. Инфекционные нежелательные явления

Оценка инфекционных осложнений проводилась путем анализа медицинской документации. Фиксирование нежелательных явлений (НЯ) в большинстве случаев происходило каждые полгода с описанием

произошедших инфекционных эпизодов в межгоспитальный период. Пациенты, выбывшие из исследования в течение анализируемого периода, учитывались при анализе НЯ, однако расчет «пациенто-лет» производился с учетом фактического времени нахождения пациента в исследовании, поэтому за год наблюдения «пациенто-годы» не равны числу пациентов, у которых зарегистрированы НЯ.

Данные об инфекционных нежелательных явлениях у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб, представлены в таблицах 28, 29 и на рис. 15.

Всего за время наблюдения зарегистрировано 162 случая инфекционных НЯ (57,4/100 пациенто-лет). Наиболее часто развивались пневмония – 45/162 (28%) случаев (16/100 пациенто-лет), инфекции ЛОР-органов – 32/162 (19,8%) (11,3/100 пациенто-лет), инфекции мочевыводящих путей (далее – ИМВП) – 22/162 (13,6%) (7,8 /100 пациенто-лет). Реже - острые респираторные инфекции (далее – ОРИ) – 15/162 (9%) (5,3/100 пациенто-лет), острые кишечные инфекции – 10/162 (6,2%) (3,5 /100 пациенто-лет), инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки – 8/162 (5,6%) (2,8/100 пациенто-лет), стоматит и инфекции ротовой полости – 9/162 (5,6%) (3,2/100 пациенто-лет), герпес-вирусные инфекции – 8/162 (4,9%) (2,8/100 пациенто-лет); грибковое поражение слизистых – 5/162 (3,1%) (1,8/100 пациенто-лет), инфекции половых органов – 3/162 (1,8%) (1/100 пациенто-лет), сепсис – 3/162 (1,8%) (1/100 пациенто-лет), туберкулез и гнойный гонит – 1/162 (0,6%) (по 0,4 случая/100 пациенто-лет) (табл. 28).

Достоверно чаще инфекционные НЯ, в том числе тяжелые, наблюдались ($p < 0,001$) в первый год терапии: в течение первого года зарегистрировано 98,9 событий/100 пациенто-лет, второго – 41, третьего – 54, четвертого – 32, пятого – 23,8, в течение шестого года – 12,5 событий/100 пациенто-лет (рис.15).

Частота серьезных нежелательных явлений (grade=3) составила 8,5/100 пациенто-лет, жизнеугрожающих (grade> 3) – 2,5/100 пациенто-лет: 4 случая пневмонии (1,4/100 пациенто-лет; 1 летальный исход) и 3 случая сепсиса (1/100 пациенто-лет).

Частота серьезных нежелательных явлений (grade=3) составила 8,5/100 пациенто-лет: 11 случаев пневмоний (3,9/100 пациенто-лет), 3 случая сепсиса (1/100 пациенто-лет), по 2 случая инфекции мочевыводящих путей, острой кишечной инфекции и инфекций ЛОР-органов (0,7/100 пациенто-лет), по 1 случаю герпес-вирусной инфекции, инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки, гнойного гонита и туберкулезной инфекции (0,4/100 пациенто-лет) (табл. 29).

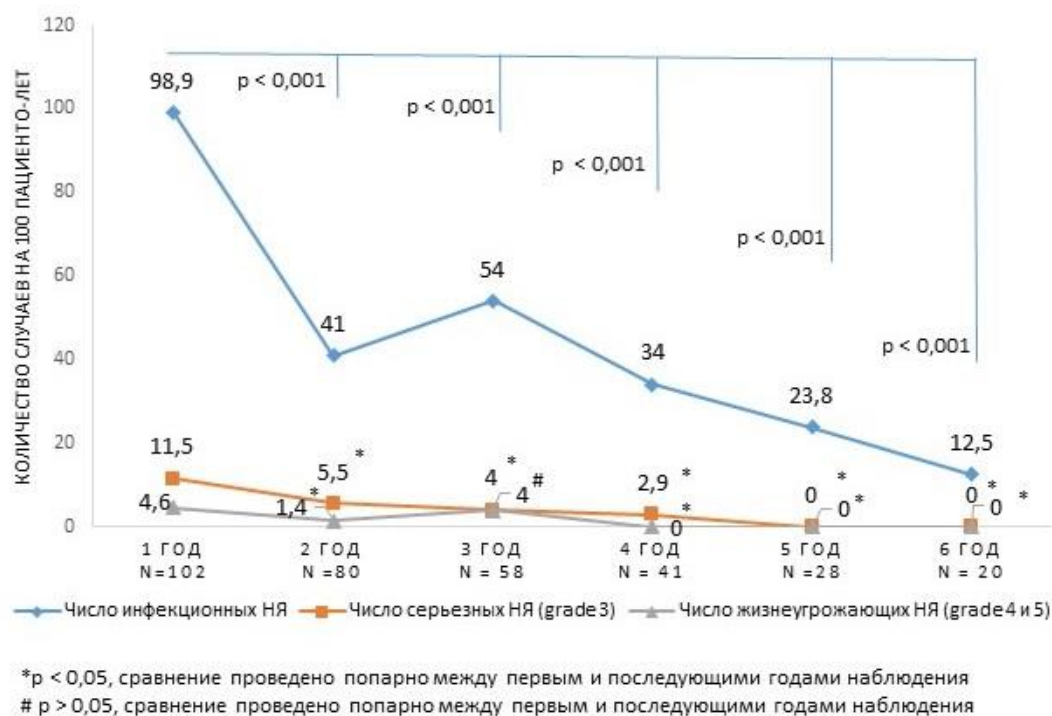


Рисунок 15. Частота развития инфекционных нежелательных явлений у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб (n=162)

Таблица 28. Инфекционные нежелательные явления у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб

Показатель	Значения						
	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	6 год	Всего за 6 лет
Годы							
Число пациентов, абс.	102	80	58	41	28	20	-
Число пациентов, у которых развились инфекционные НЯ, абс. (%)	69 (68)	28 (35)	17 (29)	12 (29)	4 (14)	2 (10)	79 (77,5)
Число инфекционных НЯ, абс.	86	30*	27*	12*	5*	2*	162
Пациенто-годы, абс.	87	73	50	35	21	16	282
Число инфекционных НЯ на 100 пациенто-лет, абс.	98,9	41*	54*	34*	23,8*	12,5*	57,4
<i>Число инфекционных НЯ на 100 пациенто-лет, абс. (%)</i>							
Пневмония	27 (31,4) 31	9 (30) 12,3	8 (29,6) 16	1 (8,3) 2,9	0 (0)	0 (0)	45 (28) 16
Инфекции ЛОР-органов	13 (15,1) 14,9	9 (30) 12,3	4 (14,8) 8	2 (16,7) 5,7	3 (60) 14,3	1 (50) 6,25	32 (19,8) 11,3
Герпес-вирусные инфекции	6 (6,9) 6,9	1 (3,3) 1,4	1 (3,7) 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (4,9) 2,8
Грибковые поражения слизистых	2 (2,3) 2,3	1 (3,3) 1,4	2 (7,4) 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (3,1) 1,8
Острые кишечные инфекции	7 (8,1) 8	1 (3,3) 1,4	1 (3,7) 2	1 (8,3) 2,9	0 (0)	0 (0)	10 (6,2) 3,5
Инфекции мочевыводящих путей	9 (10,5) 10,3	3 (10) 4,1	7 (25,9) 14	3 (25) 8,6	0 (0)	0 (0)	22 (13,6) 7,8
Стоматит и инфекции ротовой полости	9 (10,5) 10,3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (5,6) 3,2
Инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки	4 (4,7) 4,6	3 (10) 4,1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50) 6,25	8 (4,9) 2,8
Гнойный гонит	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1(8,3) 2,9	0 (0)	0 (0)	1 (0,6) 0,4
Сепсис	2 (2,3) 2,3	0 (0)	1 (3,7) 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1,8) 1
Острые респираторные инфекции	5 (5,8) 5,7	3 (10) 4,1	3 (11,1) 6	2 (16,7) 5,7	2 (40) 9,5	0 (0)	15 (9) 5,3
Инфекции половых органов	1 (1,2) 1,1	0 (0)	0 (0)	2 (16,7) 5,7	0 (0)	0 (0)	3 (1,8) 1
Туберкулез	1 (1,2) 1,1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6) 0,4

*достоверное снижение частоты инфекционного события по сравнению с первым годом терапии ($p < 0,05$)# отсутствие достоверного снижения частоты инфекционного события по сравнению с первым годом терапии ($p > 0,05$)

Таблица 29. Серьезные и жизнеугрожающие инфекционные нежелательные явления у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб

Показатель	Значения						
	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	6 год	Всего за 6 лет
Годы	14 (14)	5 (6)	4 (7)	1 (2,4)	0 (0)	0 (0)	22 (22)
Число пациентов, у которых зарегистрированы серьезные НЯ, абс. (%)	14	5*	4*	1*	0*	0*	24
Число серьезных (grade=3) НЯ, абс.	4 (4)	1 (1)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (6)
Число жизнеугрожающих (grade>3) НЯ на 100 пациенто-лет, абс.	16	6,8	8	2,9	0	0	8,5
Пневмония, абс. (%) <i>на 100 пациенто-лет</i>	6 (42) 6,9	3 (60) 4,1	2 (50) 4	-	-	-	11 (46) 3,9
Инфекции ЛОР-органов, абс. (%) <i>на 100 пациенто-лет</i>	2 (14) 2,3	-	-	-	-	-	2 (8,3) 0,7
Герпес-вирусные инфекции, абс. (%) <i>на 100 пациенто-лет</i>	1 (7) 1,15	-	-	-	-	-	1 (4,2) 0,4
Острые кишечные инфекции, абс. (%) <i>на 100 пациенто-лет</i>	1 (7) 1,15	1 (20) 1,4	-	-	-	-	2 (8,3) 0,7
Инфекции мочевыводящих путей, абс. (%) <i>на 100 пациенто-лет</i>	-	1 (20) 1,4	1 (25) 2	-	-	-	2 (8,3) 0,7
Инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки, абс. (%) <i>на 100 пациенто-лет</i>	1 (7) 1,15	-	-	-	-	-	1 (4,2) 0,4
Гнойный гонит, абс. (%) <i>на 100 пациенто-лет</i>	-	-	-	1 (100) 2,9	-	-	1 (4,2) 0,4
Сепсис, абс. (%) <i>на 100 пациенто-лет</i>	2 (14) 2,3	-	1 (25) 2	-	-	-	3 (12,5) 1
Туберкулез, абс. (%) <i>на 100 пациенто-лет</i>	1 (7) 1,15	-	-	-	-	-	1 (4,2) 0,4
Число жизнеугрожающих (grade>3) инфекционных НЯ, абс.	4	1*	2 [#]	0*	0*	0*	7
Число жизнеугрожающих (grade >3) инфекционных НЯ на 100 пациенто-лет, абс.	4,6	1,4*	4 [#]	0*	0*	0*	2,5
Пневмония, абс. (%) <i>на 100 пациенто-лет</i>	2 (50) 2,3	1 (100) 1,4	1 (50) 2	0	0	0	4 (57) 1,4
Сепсис, абс. (%) <i>на 100 пациенто-лет</i>	2 (50) 2,3	-	1 (50) 2	-	-	-	3 (43) 1

* достоверное снижение частоты инфекционного события по сравнению с первым годом терапии ($p < 0,05$)

отсутствие достоверного снижения частоты инфекционного события по сравнению с первым годом терапии ($p > 0,05$)

Пневмонии

Структура инфекционных нежелательных явлений у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб, представлена на рис 16.

Пневмонии являлись наиболее частыми инфекционными осложнениями, наблюдавшимися у детей, лечившихся ритуксимабом. Всего зарегистрировано 45/162 (28%) случаев пневмонии (16/100 пациенто-лет).

Этиологические факторы пневмонии у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб, представлены в табл. 30.

В 16/45 (36%) случаев – этиологический фактор пневмонии не установлен, в 10/45 (22%) – этиологическим фактором являлась *Mycoplasma pneumoniae*, в 5/45 (11%) – *Pneumocystis jirovecii*, в 4/45 (9%) – *Chlamydia trachomatis*; в 2/45 (4%) – *Pseudomonas aeruginosa*; в 1/45 (2%) – *Aspergillus spp.*, в 1/45 (2%) – вирус SARS-CoV-2; в 1/45 (2%) – цитомегаловирус. В 5/45 (11%) случаев выявлено несколько этиологических факторов: в 3/45 (7%) – *Pneumocystis jirovecii* + *Aspergillus spp.*, в 2/45 (4%) – *Pneumocystis jirovecii* + *Mycoplasma pneumoniae* (табл. 30).

Таблица 30. Этиологический фактор пневмонии у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб (n = 45)

Этиологический фактор	Число случаев, абс. (%)	Метод подтверждения
Не установлен	16 (36)	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	10 (22)	Серологический (IgM)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	5 (11)	Микробиологическое исследование БАЛ ¹ – 3, Серологический (Ig M) - 2
<i>Chlamydia trachomatis</i>	4 (9)	Серологический (IgM)
<i>Pneumocystis jirovecii</i> + <i>Aspergillus spp.</i>	3 (7)	Микробиологический + ИФА (галактоманновый антиген в БАЛ)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (4)	Микробиологический (мокрота)
<i>Pneumocystis jirovecii</i> + <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2 (4)	Серологический (Ig M)
<i>Aspergillus spp.</i>	1 (2)	Серологический (высокий титр IgG) + выявление галактоманнового антигена в крови
Вирус SARS-CoV-2	1 (2)	ПЦР – тест
Цитомегаловирус	1 (2)	ПЦР крови

¹БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

У 5/45 (11%) пациентов тяжелое течение пневмонии (grade>3) потребовало госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (этиологические факторы: *Pneumocystis jirovetii* – у 3/5, вирус SARS-CoV-2 – у 1/5, *P. aeruginosa* – у 1/5 пациентов).

В случае выявления пневмонии при рентгенологическом обследовании проводилась эмпирическая антибактериальная терапия комбинациями пенициллинов, в том числе с ингибиторами бета-лактамаз; цефалоспорины 4 поколения, ко-тримоксазолом. Далее антибактериальная терапия корректировалась в соответствии с установленным этиологическим фактором: ко-тримоксазол – при пневмоцистной пневмонии, препараты из группы макролидов (кларитромицин или джозамицин) – при микоплазменной или хламидийной, вориконазол – при аспергиллезе легких. У пациентов с тяжелым течением пневмонии или обширным поражением легких, по данным компьютерной томографии, проводилась комбинированная антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия. У 44/45 (98%) пациентов пневмония полностью разрешилась, у 1/45 (2%) – зарегистрирован летальный исход (интерстициальная пневмония на фоне инфекции COVID-19).

С 2013 г., после публикации рекомендаций по ведению пациентов в условиях терапии ритуксимабом, всем детям перед началом анти-В-клеточной терапии с профилактической целью назначался ко-тримоксазол в дозе 5 мг/кг перорально трижды в неделю для постоянного приема [7].

До включения ко-тримоксазола в протокол ведения пациентов в условиях терапии ритуксимабом пневмоцистная пневмония развилась в 9/45 (20%) случаев назначения ритуксимаба после включения – в 1/45 (2%).

Инфекционные осложнения со стороны ЛОР-органов

Инфекции ЛОР-органов, к которым относили синусит, аденоидит, тонзилит, являлись вторыми по частоте инфекционным НЯ у пациентов, получавших ритуксимаб. Всего зарегистрировано 32/162 (19,8%) случаев

инфекции ЛОР-органов. Пациентам проводилась антибактериальная терапия, в большинстве случаев препаратами из группы защищенных пенициллинов или цефалоспоридами III–IV поколений.

Инфекции мочевыделительной системы

Всего зарегистрировано 22/162 (13,6%) случаев инфекций мочевыделительной системы за 6 лет наблюдения (острый цистит, острый пиелонефрит). Возбудителями в 12 случаях являлась *E.coli*, в 1-ом – *P.aeruginosa*, в 1-ом – смешанная кокковая флора, в 8-ми случаях по данным медицинской документации установить этиологический фактор не удалось. У 1 пациента на фоне пиелонефрита (этиологический фактор – *E. Coli*) развился сепсис, что потребовало отмены иммуносупрессивной терапии и проведения длительной антибактериальной терапии.

Другие инфекционные нежелательные явления

В 15/162 (9%) случаев зарегистрированы острые респираторные заболевания (бронхит, ларингит и др.); в 10/162 (6,2%) – острая кишечная инфекция (в 2 случаях – серологически подтвержденный сальмонеллез); в 9/162 (5,6%) – инфекция полости рта, в 8/162 (4,9%) – кожи и подкожно-жировой клетчатки, в 8/162 (4,9%) – герпес-вирусные инфекции (в том числе опоясывающий герпес, вирус ЭБ и ЦМВ, ветряная оспа; диагностика проводилась методом ПЦР в крови, слюне, моче); в 5/162 (3,1%) – наблюдались грибковые поражения слизистых (кандидоз ротовой полости и пищевода) (пациентам назначался флуконазол); в 3/162 (1,8%) – инфекции половых органов; в 1/162 (0,6%) – очаговый туберкулез легких; в 1/162 (0,6%) случаев – посттравматический гнойный гонит с неизвестным этиологическим фактором (рис. 16).

В 10/15 случаев ОРИ проводилась симптоматическая терапия, в 5/15 – применялись защищенные пенициллины; в случаях кишечной инфекции – аминогликозиды, других инфекций – защищенные пенициллины; при вирусной ЦМВ (n = 2) и ВЭБ (n=1) – ганцикловир для внутривенного введения и заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным, при ветряной оспе, опоясывающем герпесе – ацикловир для

внутривенного введения и иммуноглобулин человека нормальный, в случае лабиального герпеса – ацикловир для перорального приема; в случаях грибкового поражения – флуконазол; гнойного гонита – длительная антибактериальная терапия. Пациент с туберкулезом легких направлен на лечение в профильную медицинскую организацию.

Частота развития жизнеугрожающих инфекционных нежелательных явлений (grade >3) составила 2,5/100 пациенто-лет (7 эпизодов за 6 лет); серьезных нежелательных явления (grade=3) – 6/100 пациенто-лет (17 эпизодов за 6 лет).



Примечание: ОКИ – острая кишечная инфекция, ИМВП – инфекция мочевыводящих путей, ОРИ – острая респираторная инфекция

Рисунок 16. Структура инфекционных нежелательных явлений у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб (n = 162)

Жизнеугрожающие инфекционные НЯ включали: 3 эпизода сепсиса (после пиелонефрита тяжелого течения, этиологический фактор *E. Coli* – 1, на фоне тяжелой полисегментарной пневмонии, этиологический фактор *P. Aeruginosa* – 1, после прободной язвы желудка и желудочно-кишечного кровотечения – 1); 3 случая двусторонней полисегментарной пневмонии с

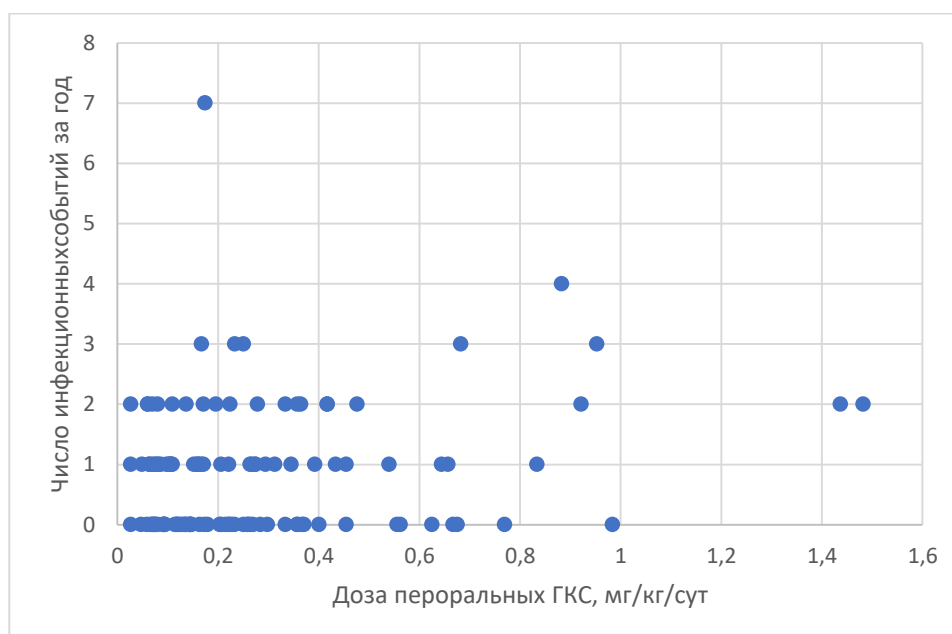
кислородозависимостью, этиологический фактор *Pneumocystis jirovetii* и *Aspergillus spp.*, двусторонняя интерстициальная пневмония, этиологический фактор SARS-CoV-2. Все пациенты госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, 1 пациент погиб.

Инфекционные НЯ, в том числе тяжелые, достоверно чаще развивались ($p < 0,001$) в течение первого года терапии. Однако поскольку пациенты помимо ритуксимаба лечились другими иммуносупрессивными препаратами, нами проведен анализ взаимосвязи частоты развития инфекционных НЯ от сопутствующей терапии.

Корреляция числа инфекционных событий с дозой ГКС для перорального приема у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимб, представлена на рис. 17 а, б.

Применение пероральных ГКС в дозе до 0,5 мг/кг/сутки не влияло на частоту инфекционных НЯ, но повышение дозы $\geq 0,5$ мг/кг/сут. достоверно увеличивало риск развития инфекционных осложнений (рис. 17 а, б).

Зависимость числа инфекционных событий от фоновой терапии иммунодепрессантами у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб, представлена на рис. 18.



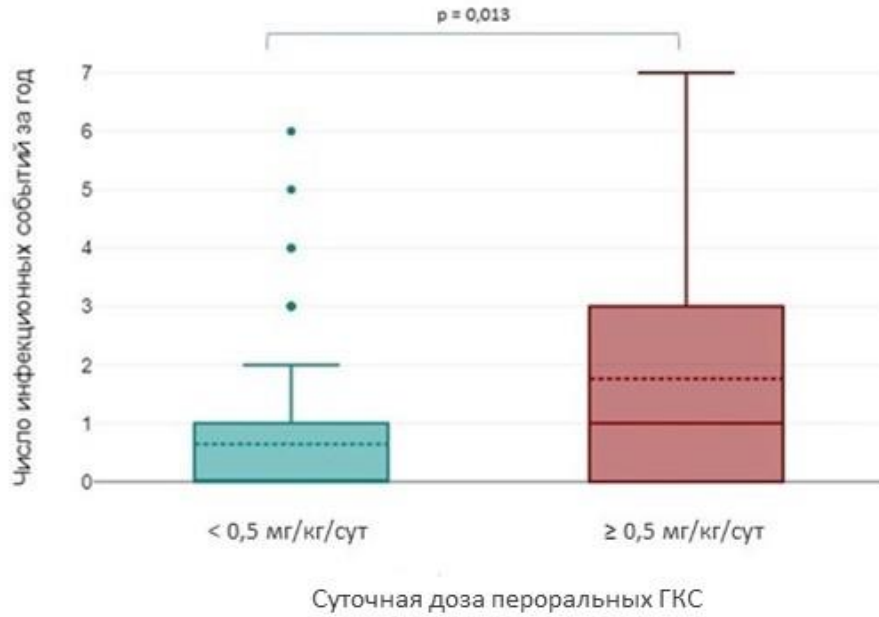


Рисунок. 17 а, б. Корреляция числа инфекционных событий с дозой ГКС для перорального приема у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимб (n=162)

На частоту развития инфекционных событий значимо влияла фоновая терапия иммунодепрессантами: чем больше пациент получал иммунодепрессантов, тем достоверно чаще развивались инфекционные осложнения ($p < 0,001$) (рис.18).

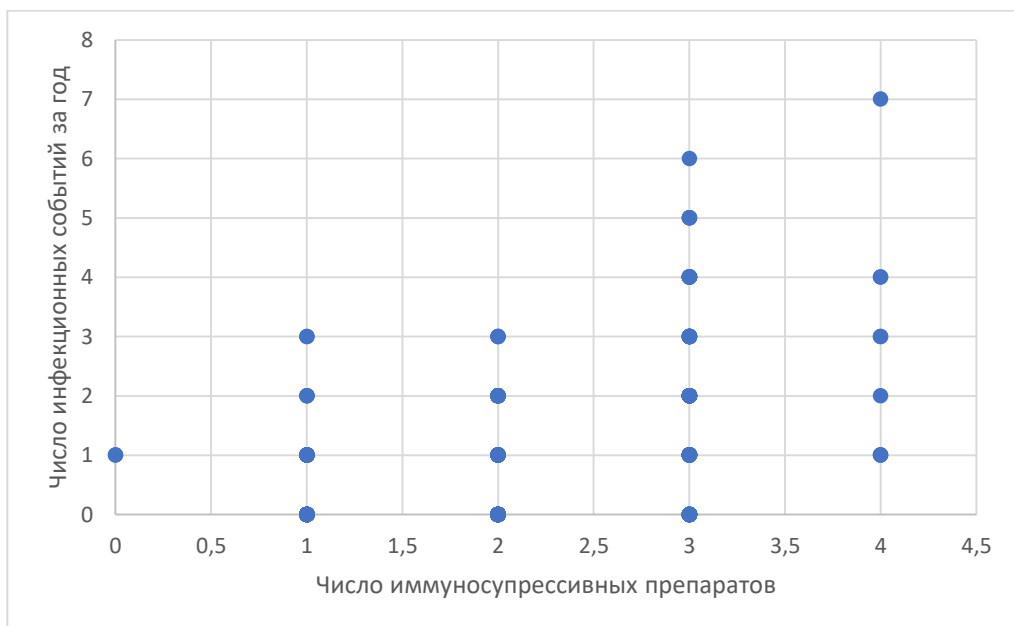


Рисунок 18. Зависимость числа инфекционных событий от фоновой терапии иммунодепрессантами у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб

3.5.2.3. Иные нежелательные явления

Иные нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб, представлены в табл. 31.

У пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб, также регистрировались иные НЯ: нейтропения, повышение активности АСТ, АЛТ, концентрации мочевины сыворотки крови, эритропения, снижение уровня иммуноглобулинов в крови.

Всего за время наблюдения зарегистрировано 163 неинфекционных и неинфузионных нежелательных явления, длительность наблюдения составила 282 пациенто-года; частота нежелательных явлений составила 57,8/100 пациенто-лет, серьезных НЯ (grade=3) – 2/100 пациенто-лет (табл. 31).

Динамика лабораторных показателей в условиях терапии ритуксимабом у пациентов с ЮИА представлена в табл. 32.

Цитопения

У пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб, наблюдалось статистически значимое снижение числа нейтрофилов ($p < 0,05$). Всего зарегистрировано 48 эпизодов нейтропении: тяжелой (число нейтрофилов крови < 500 /мкл) – 20 эпизодов, умеренной (число нейтрофилов крови – 500-1000/мкл) – 10, легкой (число нейтрофилов крови – 1000-1500/мкл) – 18 эпизодов (табл. 30,31).

У 6/102 (6%) пациентов агранулоцитоз развивался неоднократно (при этом все эпизоды зарегистрированы у детей с системным ЮИА), в связи с чем, им неоднократно вводились препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (далее – Г-КСФ), назначались цефалоспорины с целью предотвращения развития инфекционных осложнений. Все случаи агранулоцитоза зарегистрированы в первые три года терапии, большинство – после первого введения ритуксимаба.

Зависимость числа инфекционных событий от уровня нейтрофилов и лимфоцитов крови за год у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб, представлена на рис. 19.

Таблица 31. Иные нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб

Показатель	Значения						
	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	6 год	Всего за 6 лет
Годы							
Число пациентов, абс.	102	80	58	41	28	20	-
Число пациентов, у которых зарегистрированы иные НЯ, абс. (%)	32 (31)	22 (27,5)	7 (12)	6 (15)	2 (7)	0	45 (44)
Пациенто-годы, абс.	87	73	50	35	21	16	282
Число иных НЯ, абс.	95	35	20	10	3	-	163
Число иных НЯ на 100 пациенто-лет, абс.	109,2	48	40	28,6	14,3	0	57,8
Число серьезных (grade = 3) иных НЯ, абс. (% от числа НЯ)	4 (4)	2 (6)	-	-	-	-	6 (3,6)
Число серьезных (grade =3) иных НЯ на 100 пациенто-лет, абс.	4,6	2,7	-	-	-	-	2
Число пациентов, у которых зарегистрированы эпизоды нейтропении, абс. (%)	19 (18)	7 (8,8)	6 (10)	3 (7,3)	1 (3,6)	-	26 (25,5)
Число случаев нейтропении, абс. (%)	29 (30,5)	9 (25,7)	6 (30)	3 (30)	1 (33,3)	-	48 (29,4)
- легкая	8	4	3	2	1	-	18
- умеренная	5	3	1	1	-	-	10
- тяжелая	16	2	2	-	-	-	20
Число пациентов, у которых зарегистрированы эпизоды агранулоцитоза, абс. (%)	15 (15)	2 (2,5)	2 (3,4)	-	-	-	16 (15,7)
Число случаев агранулоцитоза, абс. (%)	16 (16,8)	2 (5,7)	2 (10)	-	-	-	20 (12,3)
Эритропения*, абс. (%)	1 (1)	1 (2,9)	-	-	-	-	2
Тромбоцитопения*, абс. (%)	1 (1)	-	-	-	-	-	1
Повышение активности трансаминаз* в сыворотке крови, абс. (%)	6 (6,3)	4 (11,4)	1 (5)	-	-	-	11
- менее 3 ВГН ¹	4	3	1	-	-	-	8
- 3-5 ВГН	2	1	-	-	-	-	3
Повышение концентрации мочевины* в сыворотке крови, абс. (%)	1 (1)	-	-	-	-	-	1
Число пациентов, у которых зарегистрировано снижение уровня иммуноглобулинов в крови, абс. (%)	21 (20,6)	10 (12,5)	13 (22)	3 (7,3)	1 (3,6)	0 (0)	36 (35)
Из них**							
IgM, абс. (%)	12 (12)	4 (5)	1 (2)	2 (5)	-	-	16 (16)
IgG, абс. (%)	13 (12,7)	10 (12,5)	11 (19)	3 (7,3)	1 (3,6)	-	31 (30)
IgA, абс. (%)	10 (9,8)	2 (2,5)	1 (1,7)	1 (2,4)	-	-	10 (10)
Число случаев снижения уровня иммуноглобулинов в крови, абс. (%)	46 (48)	16 (17)	13 (65)	3 (30)	2 (67)	0 (0)	80 (49)
Из них**							
IgM, абс. (%)	12 (13)	4 (11)	1 (5)	2 (20)	0	0	19 (12)
IgG, абс. (%)	35 (37)	14 (40)	11 (55)	4 (40)	2 (67)	-	66 (40)
IgA, абс. (%)	10 (11)	3 (9)	1 (5)	1 (10)	-	-	15 (9)

* число зарегистрированных эпизодов соответствует числу пациентов

** у ряда пациентов отмечалось снижение одновременно более одного иммуноглобулина

¹ВГН – верхняя граница нормы

Значимого снижения числа лимфоцитов крови на фоне терапии ритуксимабом не зарегистрировано. Достоверной корреляции между числом нейтрофилов и лимфоцитов крови и частотой развития

инфекционных осложнений не выявлено ($p>0,05$), вероятно, по причине быстрой коррекции нейтропении (введение препаратов Г-КСФ) и малого числа наблюдений, при которых длительно персистировала нейтропения (табл. 32, рис. 19). Зарегистрирован 1 случай ритуксимаб-индуцированной тромбоцитопении; состояние разрешилось самостоятельно в течение 7 дней после введения ритуксимаба; минимальное число тромбоцитов крови составило 70 тыс/мкл. Наблюдалось 2 случая эритропении; пациенту проводилась коррекция сопутствующей иммуносупрессивной терапии и назначение препаратов железа.

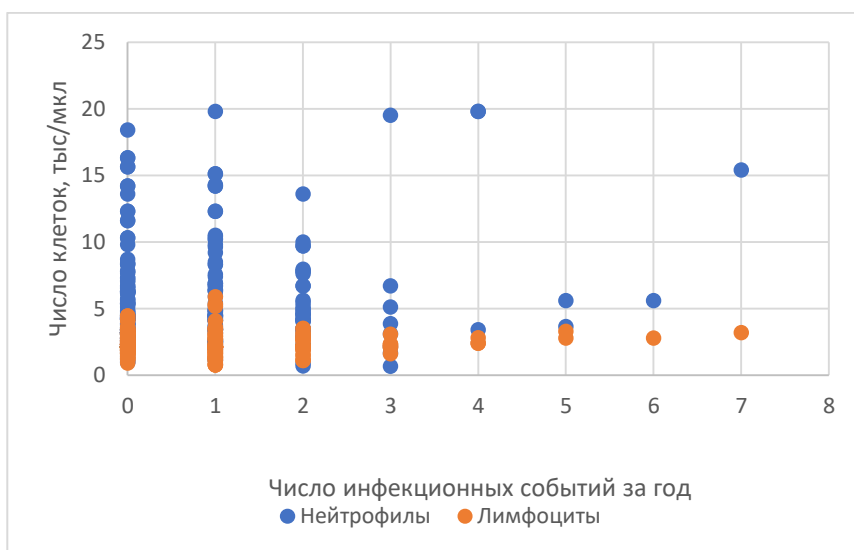


Рисунок 19. Зависимость числа инфекционных событий от уровня нейтрофилов и лимфоцитов крови за год у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб

Гепато- и нефротоксичность

Повышение активности АЛТ и АСТ сыворотки крови зарегистрировано у 11/102 (11%) пациентов: в 8 случаях ≤ 3 -х кратной верхней границы нормы; в 3-х случаях – >3 -х кратной, но <5 -и кратной (табл. 31). Во всех случаях назначались препараты урсодезоксихолевой кислоты, в 5 случаях – адеметионин.

Зарегистрирован один эпизод повышения концентрации мочевины в сыворотке крови после введения ритуксимаба, изменения купированы коррекцией дозы лефлуномида, несмотря на то, что ранее пациент лефлуномид уже получал.

Снижение уровня иммуноглобулинов крови

До введения ритуксимаба уровень иммуноглобулинов в крови соответствовал референсным значениям у всех пациентов (табл. 32).

Достоверное снижение уровня IgM и IgG в крови зарегистрировано после первой инфузии ритуксимаба ($p < 0,05$), значимое снижение уровня IgA в крови не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 32).

За все время наблюдения снижение уровня IgG в крови зарегистрировано у 31/102 (30%) пациентов: в первый год терапии – у 13/102 (12,7%), из них у 9/102 (8,8%) наблюдалось 2 и более эпизода гипогаммаглобулинемии; пациентам проводилась заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным. В течение второго года наблюдения гипогаммаглобулинемия зарегистрирована у 10/80 (12,5%) пациентов, из них у 4-х – повторно, несмотря на проведенное заместительной терапии иммуноглобулином. В течение третьего года снижение уровня IgG в крови зарегистрировано у 11/58 (19%) пациентов, четвертого – у 3/41 (7,3%), пятого – у 1/28 (3,6%). В течение шестого года наблюдения снижение уровня IgG в крови не зарегистрировано (табл. 31).

Снижение уровня IgM в крови за все время исследования наблюдалось у 16/102 (16%) пациентов: в течении первого года – у 12/102 (12%), второго – у 4/80 (5%), третьего – у 1/58 (2%), четвертого – у 2/41 (5%) пациентов. В течение пятого и шестого годов наблюдения снижение уровня IgM в крови не зарегистрировано ни у одного пациента (табл. 31).

При снижении уровня IgG в крови проводилось введение внутривенного иммуноглобулина человека нормального в дозе 0,2-0,4 г/кг/курс. Всего проведено 68 заместительных введений: в течение первого года – 35, второго – 15, третьего – 11, четвертого – 4, пятого – 3 инфузии.

В течение шестого года и последующих лет наблюдения заместительные введения иммуноглобулина не проводились.

Зависимость количества инфекционных событий от уровня иммуноглобулинов, числа нейтрофилов и лейкоцитов крови за год у

пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб, представлена в табл. 33 и рис.20.

Таблица 33. Зависимость количества инфекционных событий от уровня иммуноглобулинов, числа нейтрофилов и лейкоцитов крови за год у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб (n=102)

	IgG	IgM	IgA	Нейтрофилы	Лимфоциты
Коэффициент корреляции (r), p-value	-0,56, 0,009	- 0,61 0,01	- 0,52 0,0007	0,15 0,12	0,03 0,5

В результате проведенного анализа выявлена достоверная связь между снижением уровня иммуноглобулинов в крови и частотой развития инфекционных осложнений (для Ig M – $p = 0,01$; Ig G – $p = 0,009$; Ig A – $p = 0,0007$) (табл. 33, рис. 20).

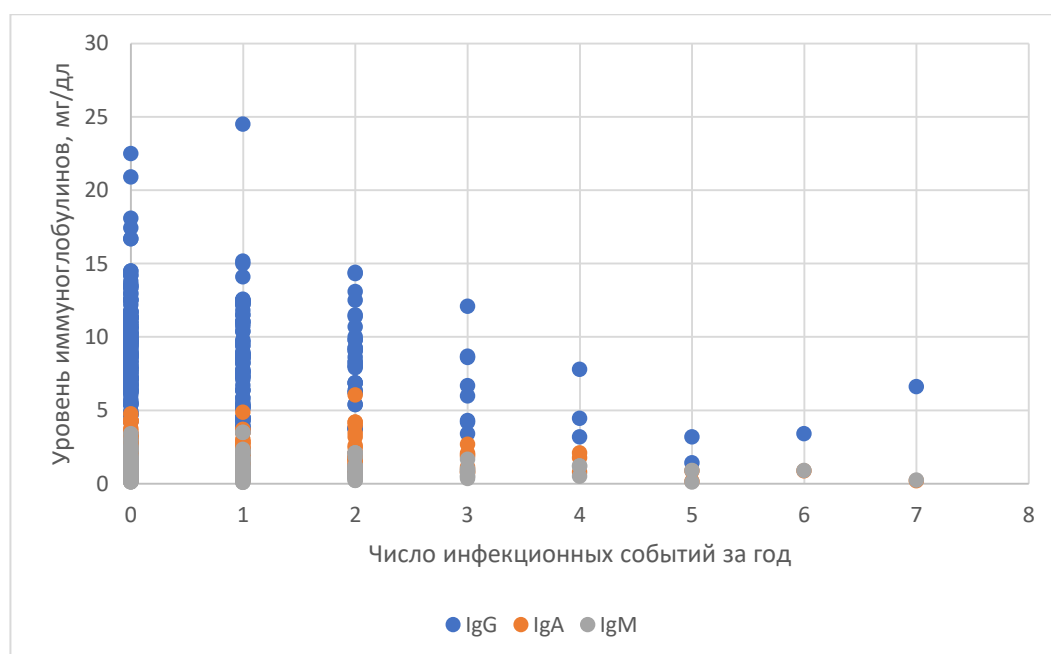


Рисунок 20. Зависимость числа инфекционных событий от уровня иммуноглобулинов в крови за год у пациентов с ЮИА, получавших ритуксимаб.

Деплеция В-лимфоцитов

Через 1 мес. после первого введения ритуксимаба снижение числа CD20 В-лимфоцитов крови зарегистрировано у всех пациентов; после первого курса В-клеточная деплеция (менее 1% от числа лимфоцитов) – у 90/102 (8%), после второго – у 5/102 (5%); после третьего – у 1/102 (1%) пациентов; у 6/102 (6%) пациентов В-клеточная деплеция за время исследования не достигнута. Длительность В-клеточной деплеции составила 6 (IQR 3,75–18) месяцев, максимально – 46 месяцев (табл. 32).

Таблица 32. Динамика лабораторных показателей в условиях лечения ритуксимабом у пациентов с ЮИА

Показатели	До назначения ритуксимаба (n =102)	Через 6 мес. n = 90	Через 12 мес. n = 80	Через 24 мес. n = 58	Через 36 мес. n = 41	Через 48 мес. n = 28	Через 60 мес. n = 20
IgA, г/л, Me (IQR), [min;max], N – 0,4-3,5 p-value	1,79 (1,4–2,4) [0,35;5,5] -	1,59 (1,07–2,1) [0,13;5,1] 0,3	1,76 (1,03–2,1) [0,16;6,04] 0,12	1,74 (1,08–2,12) [0,17;4,3] 0,09	2,1 (1,13–2,5) [0,37;4,7] 0,08	2,1 (1,1–2,43) [0,26;3,87] 0,06	2,1 (1,48–2,3) [0,34;3,96] 0,7
IgM, г/л, Me (IQR), [min;max]/ N – 0,3-2,3 p-value	1,68 (1,2–2,1) [0,32;5,35] -	0,88 (0,67–1,3) [0,03;3,4] 0,001*	0,85 (0,55–1,01) [0,12;2,5] 0,001*	0,67 (0,46–1,2) [0,1;3,49] 0,001*	0,71 (0,45–1,3) [0,13;2,8] 0,001*	0,86 (0,6–1,6) [0,07;2,22] 0,001*	0,96 (0,79–1,09) [0,32; 2,32] 0,003*
IgG, г/л, Me (IQR), [min;max], N – 7,5-15,5 p-value	11,2 (9,73–13,48) [3,23;23,6] -	8,9 (7,46–11,7) [1,37;20,9] 0,01*	8,82 (6,54–10,9) [1,06;15] 0,01*	8,22 (6,28–10,88) [0,87;16,7] 0,025*	8,56 (6,7–11,2) [1,84;21,7] 0,02*	8,36 (6,62–10,56) [1,66;23,8] 0,03*	9,23 (7,86–9,63) [1,86;13,12] 0,56
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (IQR), [min;max], N – 4,5-11,5 p-value	11,13 (7,5–16,48) [0,82;39,04] -	8,3 (6,19–11,4) [2,55;28,1] 0,001*	7,89 (6,81–10,65) [3,83;23,6] 0,001*	7,45 (6,37–9,8) [3,67;23,6] 0,001*	7,84 (6,5–9,65) [3,1;19,51] 0,001*	6,74 (5,89–8,55) [3,88;15,37] 0,001*	7,1 (5,88–8,79) [3,65;25,6] 0,001*
Нейтрофилы, тыс/мкл, Me (IQR), [min;max], N – 1,1-9,9 p-value	7,57 (4,21–12,5) [0,52;33,98] -	4,24 (3,2–6,7) [0,5;24,1] 0,03*	4,6 (3,4–7,67) [1,66;19,5] 0,001*	4,35 (3,2–6,33) [0,97;19,8] 0,001*	4,08 (3,2–6,01) [0,77;14,5] 0,001*	3,32 (2–2,4) [1,5; 13,2] 0,001*	3,4 (2,89–4,59) [0,6;21,3] 0,001*
Лимфоциты, тыс/мкл, Me (IQR), [min;max], N – 1,5-6,5 p-value	2,19 (1,9–2,92) [0,22; 5,4] -	2,2 (1,97–2,5) [0,61;6,5] 0,8	2,1 (1,88–2,32) [0,9;5,89] 0,91	2,1 (1,96–2,45) [0,77;5,3] 1	2,3 (1,9–2,65) [0,6;3,58] 0,89	2,1 (2–2,4) [1,24;3,97] 0,9	2,3 (1,97–2,62) [0,76;5,8] 0,82
Эритроциты, млн/мкл, Me (IQR), [min;max], N – 4-5,2 p-value	4,24 (3,89–4,6) [2,1;5,41] -	4,51 (4,2–4,77) [2,4;5,73] 0,001*	4,63 (4,33–4,82) [3,58;5,74] 0,001*	4,71 (4,54–4,93) [2,46;5,58] 0,001*	4,67 (4,5–4,93) [3,91;5,6] 0,001*	4,67 (4,33–4,88) [3,84;5,34] 0,001*	4,55 (4,36–4,75) [3,41;5,2] 0,001*
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (IQR), [min;max], N – 150-450 p-value	455 (327–566) [29; 1654] -	344 (297–437) [32;936] 0,001*	342 (282–440) [198;996] 0,001*	344 (274–440) [191;995] 0,001*	307 (260–395) [128;855] 0,001*	276 (261–348) [195;649] 0,001*	324 (249–383) [176;788] 0,001*
CD20+лимфоциты, клеток/мкл, Me (IQR), [min;max], N – 300-500 p-value	563 (457–653) [35;1436] -	2 (0–23) [0;275] 0,001*	24 (2–170) [0;544] 0,001*	56 (6–103) [0;678] 0,001*	78 (1–239) [0;597] 0,001*	125 (11–480) [0;564] 0,001*	189 (54–459) [0;675] 0,01*

* - существенные различия в сравнении с исходным показателем ($p < 0,05$)

Статистически значимое снижение числа CD20+ В-лимфоцитов в крови ($p < 0,001$) зарегистрировано уже через 1 мес. после первого введения ритуксимаба и сохранялось в течение всего периода наблюдения (табл. 32). Достоверной корреляции между числом CD20+ В-лимфоцитов и числом инфекционных НЯ не отмечено ($p = 0,3$). Длительность В-клеточной деплеции достоверно влияла на снижение уровня иммуноглобулинов в крови: чем дольше сохранялась деплеция, тем более выраженным было снижение уровня иммуноглобулинов в крови – IgG ($p = 0,002$) и IgM ($p = 0,002$); уровень IgA также снижался по мере увеличения длительности В-клеточной деплеции, однако динамика была статистически не значимой ($p = 0,27$). Чем дольше сохранялась деплеция CD20 В-лимфоцитов, тем достоверно больше регистрировалось инфекционных осложнений ($p = 0,007$).

При оценке долгосрочной безопасности терапии ритуксимабом (после 7-ми лет от первого введения) не произошло ни одного серьезного нежелательного явления, однако повторные курсы терапии ритуксимабом в эти сроки не проводились, и ни у одного пациента не регистрировалась В-клеточная деплеция, хотя уровень В-лимфоцитов оставался ниже референсных значений и сохранялся терапевтический эффект.

3.5.3. Заключение

Результаты, полученные на этом этапе исследования, позволили сделать следующее заключение:

– нежелательные явления терапии ритуксимабом развивались у 85% пациентов с ювенильным артритом: 89% – легкой степени ($grade < 3$); 11% – серьезные ($grade = 3$), 2% – жизнеугрожающие ($grade > 3$); у большинства пациентов проявлялись сочетанием инфекционных и инфузионных или инфекционных, инфузионных и иных (неинфекционных, неинфузионных) осложнений;

– выявлено, что инфузионные реакции развивались у 44% пациентов с ювенильным артритом, достоверно чаще – при первом введении курса ритуксимаба, проявлялись гриппоподобным синдромом, высыпаниями на коже,

першением в горле, головной болью, не зависели от фоновой терапии глюкокортикостероидами; их частота значительно снижалась при проведении премедикации ГКС перед инфузией моноклонального антитела; купировались симптоматической терапией и не являлись основанием для прекращения лечения;

– инфекционные осложнения развивались более чем у 75% пациентов с ювенильным артритом, чаще всего – в течение первого года терапии ритуксимабом, легкие – в 85%; серьезные/жизнеугрожающие – в 11% случаев; достоверно коррелировали со снижением уровня иммуноглобулинов крови, дозой пероральных глюкокортикостероидов $> 0,5$ мг/кг/сутки, количеством одновременно применяемых иммунодепрессантов; наиболее часто проявлялись пневмонией и инфекциями ЛОР-органов; серьезные/жизнеугрожающие осложнения наблюдались преимущественно у пациентов с системным артритом, проявлялись пневмонией, этиологический фактор которой – оппортунистическая инфекция (аспергиллы, пневмоцисты), и сепсисом;

– иные (неинфекционные и неинфузионные) нежелательные явления на фоне терапии ритуксимабом развивались у 44% пациентов с ювенильным артритом, проявлялись нейтропенией, эритропенией, снижением уровня всех классов иммуноглобулинов крови, преимущественно IgG, купировались введением гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и иммуноглобулина человека нормального.

3.6. Протокол мониторинга, профилактики и лечения нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом у пациентов с ЮИА

По результатам многолетнего исследования нами разработан протокол мониторинга, профилактики и лечения нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом.

Рекомендовано:

в случае развития инфузионной реакции

– прекращение введения ритуксимаба, применение антигистаминных препаратов и/или ГКС с целью купирования реакции; продолжение инфузии после купирования реакции с коррекцией скорости введения препарата;

- исследование уровня иммуноглобулинов крови всем пациентам перед началом терапии ритуксимабом и далее каждые 6 месяцев;

в случае снижения уровня иммуноглобулинов в крови

– проведение инфузий иммуноглобулина человека нормального в дозе 0,4 г/кг; при недостижении достаточного уровня иммуноглобулинов в крови или быстром его снижении;

– повышение дозы иммуноглобулина до 0,5 г/кг или сокращение интервала между введениями;

– возобновление инфузий ритуксимаба после восстановления уровня иммуноглобулинов крови;

- назначение ко-тримоксазола в дозе 5 мг/кг по триметоприму перорально 3 раза в неделю или ежедневно в соответствии с международными рекомендациями с целью профилактики пневмоцистной пневмонии всем пациентам, получающим ритуксимаб;

- выполнение клинического анализа крови развернутого всем пациентам, получающим ритуксимаб, не реже 1 раза в 2-4 недели с целью контроля числа лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов крови;

при развитии лейкопении с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9 / л$

– применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 5-10 мкг/кг/сут подкожно в течение 3-5 дней (при необходимости – дольше) – до нормализации уровня нейтрофилов;

- выполнение биохимического анализа крови общетерапевтического всем пациентам, получающим ритуксимаб, не реже 1 раза в 2-4 нед. с определением уровня общего белка, альбумина, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, ферритина, триглицеридов, холестерина, калия, натрия, общего кальция в крови; активности ЛДГ, креатинкиназы, АСТ, АЛТ, ГГТ, амилазы, ЩФ крови, железа сыворотки крови;

при повышении активности АЛТ, АСТ сыворотки крови выше верхней границы нормы \geq в 1,5 раза, повышении уровня билирубина и/или креатинина, и/или мочевины, и/или мочевой кислоты и/или калия и/или, другого (их) биохимического (их) показателя (ей)

– прекращение инъекций/приема иммунодепрессанта, продолжение приема ранее назначенных ГКС перорально;

– возобновление иммуносупрессивной терапии после нормализации лабораторного (ых) показателя (ей);

- выполнение очаговой пробы с туберкулином, исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови всем пациентам, получающим ритуксимаб, с целью выявления/исключения туберкулезной инфекции не реже 1 раза в 6 мес.;

- проведение КТ органов грудной клетки всем пациентам перед началом терапии ритуксимабом с последующим контролем 1 раз в 6 мес. с целью выявления/исключения асимптомного инфекционного поражения легких, а также на любом этапе при появлении клинической симптоматики: субфебрильной/фебрильной лихорадки, сухого/влажного кашля и/или субфебрильной/фебрильной лихорадки, не связанной с обострением основного заболевания, и/или одышки/затруднении дыхания, и/или крепитаций/ослабления дыхания при аускультации для исключения очаговой, долевой, интерстициальной пневмонии, туберкулеза легких, пневмонита, плеврита;

всем пациентам при выявлении интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки с целью выявления этиологического фактора:

– проведение бронхоскопии и получение бронхоальвеолярной лаважной жидкости (далее – БАЛ);

– выполнение микробиологического исследования БАЛ на грибы (дрожжевые и мицелиарные),

– выполнение микробиологического исследования БАЛ на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы,

- определение в БАЛ ДНК методом ПЦР: *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*) с дифференциацией вида, *Pneumocystis jirovecii*, *Mycoplasma pneumoniae*, ЭБВ (*Epstein-Barr virus*), ЦМВ (*Cytomegalovirus*), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*);
- выполнение микробиологического исследования БАЛ на цисты *Pneumocystis carinii*;
- определение в БАЛ и в крови галактоманнанового антигена (*Aspergillus spp.*), маннанового антигена (*Candida albicans*);
- определение ДНК ЭБВ (*Epstein-Barr virus*), ЦМВ (*Cytomegalovirus*), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне, моче и в БАЛ;
- определение в крови антител классов М (IgM) к цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*), к вирусу Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*), к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна - Барр, титра антител класса IgG к ранним белкам (EA) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*), к *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*;

при развитии Herpes zoster

- назначение ацикловира в дозе 20 мг/кг/в сутки перорально в 4 приема (5 мг/кг/на прием) или в дозе 5-10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов при развитии локальной герпетической инфекции; назначение ацикловира в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов у детей в возрасте <1 года; в дозе 500 мг/м² внутривенно каждые 8 часов у детей в возрасте ≥1 года

при развитии цитомегаловирусной инфекции и/или Эпштейна-Барр вирусной инфекции

- назначение ганцикловира в дозе 6 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в сочетании с иммуноглобулином человека нормальным в дозе 0,4 г/кг/курс

- проведение комплекса исследований для исключения сепсиса (клинический анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, уровень СРБ сыворотки крови, уровень

прокальцитонина крови, микробиологическое исследование крови на стерильность, микробиологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое исследование мочи и отделяемого из ануса на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева с определением чувствительности к антибактериальным препаратам, тромбоэластография, коагулограмма; КТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, почек, ЭхоКГ, МРТ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства) при появлении клинических признаков развития инфекционного осложнения (лихорадки и др.);

при развитии сепсиса

– назначение сначала эмпирической антибактериальной терапии, а в дальнейшем внутривенно антибактериальных препаратов системного действия, влияющих на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз; цефалоспорины 4 поколения; карбапенемы; другие антибактериальные препараты; антибиотики гликопептидных структур; другие аминогликозиды; макролиды в сочетании с противогрибковыми препаратами системного действия по чувствительности микрофлоры.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1

Пациентка А., наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с декабря 2022 г. с диагнозом РФ-позитивный полиартрит (код МКБ-10 – M08.0).

Ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне резус-конфликта, 1 срочных самостоятельных родов. Масса тела при рождении составляла 3990 г, длина тела – 52 см., вакцинирован в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции. Наследственность по ревматическим болезням неотягощена.

Дебют заболевания в сентябре 2022 г. (в возрасте 15 лет 5 месяцев), когда после перелома 5 плюсневой кости и иммобилизации конечности гипсовой лангетой появились боли и отечность в обоих голеностопных суставах. Получала НПВП, на фоне которых болевой синдром купировался, однако в октябре у ребенка появились боль и припухлость в коленных суставах, эпизоды субфебрилитета, отечность и болезненность межфаланговых суставов пальцев кистей. Ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства. При поступлении в стационар отмечались отечность и боль в правом коленном, голеностопных и межфаланговых суставах I пальцев кистей рук. При лабораторном исследовании: показатель СОЭ составил 67 мм/ч (норма < 20 мм/ч), концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови – 60 мг/л (норма < 5 мг/л), уровень РФ – 91,7 Мед/мл (норма < 20 Мед/мл), уровень АЦЦП – 203 Ед/л (норма < 17 Ед/л). Ребенку исключались артритогенные инфекции, по данным компьютерной томографии – костно-деструктивные изменения в суставах. По данным МРТ подтверждено наличие синовита пораженных суставов. На основании результатов обследования установлен диагноз «РФ-позитивный полиартрит», по месту жительства получал НПВП, антибактериальные препараты. После проведенной телемедицинской

консультации ребенок госпитализирован в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей».

При поступлении в ревматологическое отделение в декабре 2022 г. (возраст 15 лет 7 месяцев) выявлены активный суставной синдром: боль, припухлость, ограничение движений в лучезапястных, межфаланговых и пястно-фаланговых пальцев рук, правом коленном и голеностопных суставах; ограничение движений в височно-нижнечелюстных суставах, шейном отделе позвоночника. У девочки отмечалась утренняя скованность в течение 5-6 часов. Показатель состояния здоровья, по мнению пациента/родителя, по 100 мм ВАШ составил 54 балла. Отмечалось повышение лабораторных показателей активности: показателя СОЭ до 65 мм/ч (норма до 20 мм/ч), концентрации СРБ в сыворотке крови до 53 мг/л (норма до 5 мг/л), уровня РФ – до 1100 Мед/мл (норма до 20 Мед/мл), АЦЦП – до 234 Ед/мл (норма до 17 Ед/л). Показатель активности болезни, по мнению врача по ВАШ, составил 52 балла, функциональной недостаточности по опроснику СНАQ – 1,8 балла, индекса JADAS71 – 39,5 балла, что соответствовало высокой активности болезни. Девочка осмотрена офтальмологом, исключен увеит. Проведена КТ органов грудной клетки, исключено поражение легких, проведена проба Манту и Диаскин-тест, исключено течение туберкулезной инфекции. По данным рентгенографии кистей рук выявлено сужение суставных щелей в лучезапястных, межзапястных, запястно-пястных, межфаланговых суставах; в межфаланговых суставах V пальцев – множественные эрозии суставных поверхностей. По данным МРТ – синовит коленных и голеностопных суставов.

Учитывая высокую клиническую, лабораторную и иммунологическую активность заболевания ребенку инициирована терапия ритуксимабом в дозе 1000 мг/введение с интервалом в 2 нед. в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² и преднизолоном для перорального приема в дозе 0,5 мг/кг/сут. При первом введении ритуксимаба появилась папулезная сыпь на предплечье; введен хлоропирамин, сыпь регрессировала, инфузия ритуксимаба продолжена.

При последующих введениях моноклонального антитела инфузионные реакции не регистрировались.

После первого введения метотрексата у пациентки развился цитолиз, в связи с чем, метотрексат отменен, назначен лефлуномид.

Таблица 34. Динамика клинических и лабораторных показателей активности ЮИА у пациентки Д. на фоне терапии ритуксимабом

Показатели	Время с момента первого введения ритуксимаба				
	До введения	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Утренняя скованность, мин.	360	нет	нет	нет	нет
Число суставов с активным артритом, абс.	25	2	0	0	0
Число суставов с ограничением движения, абс.	12	4	2	0	0
СОЭ, мм/ч (норма до 20)	65	22	4	10	8
СРБ, мг/л (норма до 5)	53	2	3	2	1
РФ, Мед/мл (норма до 20)	1100	273	120	60	35
АЦЦП, Ед/л (норма до 17)	234	190	105	84	45
CD20-В-лимфоциты, кл/мкл	254	11	0	0	7
ВАШ врача, баллы	52	20	10	6	5
ВАШ родителя/пациента, баллы	64	27	18	12	8
Индекс СНАQ, баллы	1,8	0,4	0,05	0,01	0,01
JADAS 71, баллы	39,5	8	4	1	0
Улучшение по АКРпеди, %	-	90	90	90	90
Стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace	-	+	+	+	+

Динамика клинических и лабораторных показателей активности ЮИА у пациентки Д. на фоне терапии ритуксимабом представлена в табл. 34.

На фоне терапии ритуксимабом самочувствие ребенка значительно улучшилось уже в течение первого месяца: купировались утренняя скованность, болевой и суставной синдромы, восстановился объем движений в пораженных суставах (рис. 21 а-е). Снизился показатель функциональной недостаточности СНАQ (с 1,8 до 0,4 балла), индекс активности болезни JADAS71 (с 39,5 до 8 баллов); лабораторные показатели активности: показатель СОЭ – до 22 мм/ч, уровень РФ – с 1100 до 273 Мед/мл и АЦЦП – до 234 до 190 Ед/л в крови, нормализовался уровень СРБ сыворотки крови (табл. 34).

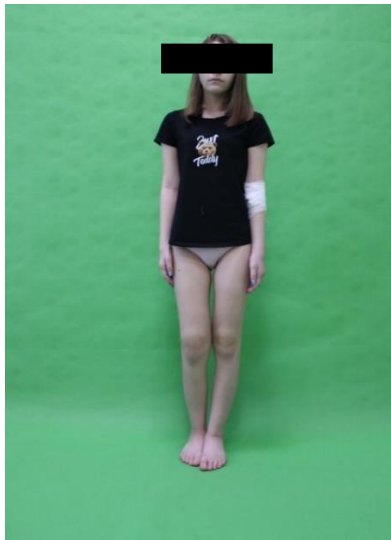


Рисунок 21а. Общий вид пациентки Д. с РФ-позитивным ЮИА до начала терапии: припухлость коленных, голеностопных суставов.



Рисунок 21б. Общий вид пациентки Д. с РФ-позитивным ЮИА через 3 мес. от начала терапии ритуксимабом: купирование припухлости суставов.



Рисунок 21в. Припухлость голеностопных суставов у пациентки Д. с РФ-позитивным ЮИА до начала терапии ритуксимабом



Рисунок 21г. Уменьшение припухлости голеностопных суставов у пациентки Д. с РФ-позитивным ЮИА через 3 мес. от начала терапии ритуксимабом



Рисунок 21д. Припухлость межфаланговых, пястно-фаланговых суставов кистей рук и левого лучезапястного сустава у пациентки Д. с РФ-позитивным ЮИА до начала терапии ритуксимабом



Рисунок 21е. Купирование припухлости суставов кистей руки левого лучезапястного сустава у пациентки Д. с РФ-позитивным ЮИА через 3 мес. от начала терапии ритуксимабом

Через 1 мес. от первого введения ритуксимаба зарегистрирована CD20-B-клеточная деплеция (табл. 34).

Через 1 мес. начато снижение дозы пероральных ГКС, к 6 мес. от начала терапии доза ГКС составила 0,2 мг/кг, при этом самочувствие ребенка не ухудшилось: к 3-му месяцу от начала терапии зарегистрировано 90% улучшение по критериям АКРпеди, достигнута стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace и индексу JADAS71, снижение иммунологической активности: уровня РФ в крови – с 1100 до 60 Мед/мл, АЦЦП – с 234 до 84 Ед/л (табл. 34).

С целью предотвращения развития пневмоцистной пневмонии девочка получала ко-тримоксазол в профилактической дозе (5 мг/кг перорально 3 раза в нед), каждые полгода проводилась КТ органов грудной клетки для исключения изменений в легких. Каждые 2 нед. контролировался общий и биохимический анализы крови, каждые три месяца – уровни иммуноглобулинов сыворотки крови (снижение числа нейтрофилов и уровня иммуноглобулинов не регистрировалось). Через год от первого введения ритуксимаба у ребенка достигнута ремиссия заболевания. Повторный курс терапии ритуксимабом не проводился по причине ремиссии и сохранения В-клеточной деплеции, девочка продолжила получать лефлуномид, преднизолон перорально с дальнейшим постепенным снижением дозы. За год наблюдения девочка дважды перенесла ОРИ, более нежелательных явлений не зарегистрировано.

Данный клинический пример демонстрирует эффективность и безопасность терапии ритуксимабом в качестве ГИБП первого выбора у ребенка с РФ-положительным полиартритом и высокой иммунологической активностью болезни, а также стероидсберегающий эффект: применение ритуксимаба позволило достичь ремиссии заболевания, снизить дозу пероральных ГКС.

Клинический пример 2

Пациент Д. наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с июня 2019 г. с диагнозом юношеский артрит с системным началом (код МКБ-10 - M08.2).

Ребенок от 1 беременности, 1 срочных самостоятельных родов. Масса тела при рождении составила 3500 г, длина тела – 53 см; вакцинирован в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Перенесенные заболевания: ОРИ, ветряная оспа. Наследственность по ревматическим болезням не отягощена.

Дебют заболевания в мае 2015 г. (в возрасте 8 лет 10 месяцев) с появления эпизодов лихорадки до фебрильных цифр, мелкоточечной пятнистой сыпи на лице и ногах, боли в руках, ногах, шее. Мальчик госпитализирован в стационар по месту жительства. При поступлении в стационар выявлены сыпь, лихорадка, боль в голеностопных, коленных, тазобедренных, плечевых, локтевых, лучезапястных суставах, в шее, гепатомегалия (+5 см из-под края реберной дуги), спленомегалия (+4 см из-под края реберной дуги). По данным лабораторного обследования отмечались лейкоцитоз до 26,2 тыс/мкл (норма до 11,5 тыс/мкл), тромбоцитоз – до 650 тыс/мкл (норма до 450 тыс/мкл), снижение уровня гемоглобина в крови – до 100 г/л (норма 110 – 140 г/л), ускорение СОЭ – до 46 мм/ч (норма до 20 мм/ч); повышение уровня СРБ – до 72 мг/л (норма до 5 мг/л); активности АЛТ – до 584 Ед/л (норма до 40 Ед/л), АСТ – до 234 Ед/л (норма до 42 Ед/л), ЛДГ – до 1108 Ед/л (норма до 295 Ед/л), концентрации триглицеридов – до 3,1 ммоль/л (норма до 1,6 ммоль/л), ферритина в сыворотке крови – до 501 нг/мл (норма до 152 нг/мл). Проведена пункция костного мозга, исключены гемобластозы. По данным рентгенографии грудной клетки и Эхо-КГ исключены поражение легких и сердца. Ребенку установлен диагноз «Недифференцированный васкулит?», проведено внутривенное введение иммуноглобулина человека нормального в дозе 2 г/кг массы тела, назначен преднизолон в дозе 1,5 мг/кг/сут; через 2 недели терапии повторно введен иммуноглобулин в дозе 1 г/кг/сут. На фоне проводимого лечения купировались

лихорадка и артралгии, регрессировали кожные проявления, снизились лабораторные показатели активности. Ребенок выписан домой с рекомендациями снижать дозу преднизолона для перорального приема. На фоне снижения дозы преднизолона возобновились артралгии, повысились маркеры воспаления: показатель СОЭ – до 42 мм/ч, концентрация СРБ – до 72,4 мг/л, число лейкоцитов крови – до 18 тыс/мкл. Ребенку установлен диагноз «Юношеский артрит с системным началом», инициирована терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед подкожно и тоцилизумабом в дозе 12 мг/кг 1 раз в 2 нед. внутривенно. На фоне терапии достигнута ремиссия заболевания, которая сохранялась в течение трех лет. Через 3 г. одно введение тоцилизумаба было пропущено. На этом фоне отмечено обострение основного заболевания в виде субфебрилитета, кожных проявлений, суставного синдрома (появились боль и ограничение движений в лучезапястных, локтевых, голеностопных суставах, шейном отделе позвоночника). Учитывая клиническую картину заболевания и лабораторные изменения (повышение концентрации ферритина сыворотки крови до 708 нг/мл, активности АЛТ – до 178 Ед/л, АСТ – до 142 Ед/л, ЛДГ – до 685 Ед/л), состояние расценено как начало развития осложнения сЮИА – вторичного гемофагоцитарного синдрома. Пациенту проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 25 мг/кг трижды, назначен преднизолон для перорального приема в дозе 1 мг/кг, продолжена терапия тоцилизумабом и метотрексатом.

На фоне проводимой терапии отмечена выраженная положительная динамика: купировались лихорадка и суставной синдром, нормализовались лабораторные показатели активности. При снижении дозы преднизолона до 0,15 мг/кг/сут вновь отмечено появление сыпи, утренней скованности длительностью до 1 часа, артралгий. Ребенок госпитализирован в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей».

При поступлении отмечались пятнистая сыпь на бедрах и предплечьях, отечность правого коленного сустава, боль и ограничение движений в лучезапястных, коленных суставах. При лабораторном обследовании маркеры

воспаления (СОЭ, концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови, число лейкоцитов и тромбоцитов крови) находились в пределах референсных значений. Учитывая парциальную эффективность проводимого лечения, проведено переключение на ГИБП с другим механизмом действия, ингибитор ИЛ-1 β – канакинумаб.

На фоне терапии канакинумабом клинико-лабораторная ремиссия заболевания сохранялась в течение полугода. Впоследствии вновь зарегистрировано обострение заболевания с развитием ГФС (лихорадка до 39С, сыпь, повышение лабораторных показателей: концентрации ферритина сыворотки крови – до 702 нг/мл, СРБ – до 60 г/л, активности ЛДГ – до 640 Ед/л, АСТ – до 100 Ед/л). Пациенту проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 25 мг/кг/сут, доза перорального преднизолона увеличена до 1 мг/кг/сут, продолжена терапия метотрексатом и канакинумабом. На фоне лечения достигнута клинико-лабораторная ремиссия заболевания, доза перорального преднизолона снижена до 0,2 мг/кг/сут, метотрексат отменен в связи с выраженной тошнотой. При проведении планового обследования у ребенка по данным КТ органов грудной клетки обнаружены интерстициальные изменения в обоих легких, во всех долях по типу «деревя в почках». Проводилась эмпирическая антибактериальная терапия (ко-тримоксазол, кларитромицин, амоксициллина клавулонат, пиперацилин тазобактам). Этиологический фактор пневмонии не выявлен (результаты ИФА, IgG, IgM к возбудителям атипичной пневмонии – отрицательны). Учитывая изменения в легких, введение канакинумаба временно отложено, на фоне чего у ребенка отмечено развитие гемофагоцитарного синдрома (лихорадка, сыпь, гиперферритинемия до 1689 нг/мл, повышение активности АЛТ сыворотки крови – до 283 Ед/л, АСТ – до 397 Ед/л, снижение числа тромбоцитов крови – до 29 тыс/мкл). Ребенку назначена терапия дексаметазоном в дозе 20 мг/м²/сут внутривенно, циклоспорин в дозе 4 мг/кг/сут внутривенно, доза преднизолона для перорального приема повышена до 1 мг/кг/сут. Несмотря на проводимую терапию состояние пациента продолжило ухудшаться: сохранялись фебрильная

лихорадка до 40°C, обильная пятнистая и петехиальная сыпь на спине, животе, конечностях, концентрация ферритина в сыворотке крови повысилась до 4652 нг/мл, активность АЛТ – до 854 Ед/л, АСТ – до 622 Ед/л, персистировала тромбоцитопения (число тромбоцитов крови – 31 тыс/мкл). Ребенку с иммуносупрессивной целью проведено введение иммуноглобулина человека нормального в дозе 2 г/кг/курс. В связи с угрозой риска кровотечения проведено заместительное введение тромбоконцентрата и свежезамороженной плазмы. На фоне проводимой терапии состояние улучшилось: купировалась лихорадка, снизилась концентрация ферритина и активность АЛТ, АСТ сыворотки крови,росло число тромбоцитов крови.

Проведено введение канакинумаба в дозе 4 мг/кг, начато снижение дозы дексаметазона. На этом фоне у ребенка вновь отмечено нарастание маркеров гемофагоцитарного синдрома, возобновление лихорадки, артралгий, кожных проявлений, развилась тяжелая лейкопения, потребовавшая многократное введение Г-КСФ. Учитывая тяжелое некупируемое течение вторичного ГФС, неэффективность терапии тоцилизумабом и канакинумабом, ребенку по жизненным показаниям решено инициировать терапию ритуксимабом. Перед введением ритуксимаба проведено обследование для исключения инфекций: ПЦР крови на герпес-группу, КТ органов грудной клетки, микробиологическое исследование мочи, слюны, крови. Получена положительная ПЦР крови на вирусы герпес-группы (ЭБВ и ЦМВ). Инициирована терапия ганцикловиром внутривенно. По данным КТ органов грудной клетки в легких выявлена полость распада. Проведена диагностика: микробиологическое отделяемое мокроты на микобактерии туберкулеза и нетуберкулезные микобактерии (получен отрицательный результат), кровь на антитела к *P. jirovecii* (результат – отрицательный) и *Aspergillus spp.* (положительный титр антител), ребенку назначена терапия вориконазолом. От проведения бронхоскопии решено воздержаться в связи с тяжестью состояния пациента. Несмотря на наличие сопутствующих инфекционных процессов, в связи с некупируемым течением

вторичного гемофагоцитарного синдрома и неэффективностью проводимой терапии ребенку назначен ритуксимаб.

Динамика показателей активности заболевания на фоне терапии ритуксимабом у пациента Д. представлена в табл. 35.

После трех введений ритуксимаба отмечена положительная динамика – ГФС купировался, отменены внутривенные ГКС.

Таблица 35. Динамика клинических и лабораторных показателей активности ЮИА у пациента Д. на фоне терапии ритуксимабом

Показатели	Время с момента первого введения ритуксимаба						
	До введения	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Число суставов с активным артритом, абс.	0	0	0	0	0	0	0
Гемоглобин, г/л (норма 120-160)	92	101	89	89	136	112	126
Эритроциты, млн/мкл (норма 4,5 -5,3)	3,23	4,19	3,84	4,1	5,1	5,0	5,27
Лейкоциты, тыс/мкл (норма 4,5 -11,5)	5,71	11,9 3	9,26	7,9	8,8	7,4	9,23
Тромбоциты, тыс/мкл (норма 115 – 390)	31	133	146	174	340	268	287
СОЭ, мм/ч (норма до 20)	47	10	2	10	5	2	2
АЛТ, Ед/л (норма 0-42)	854	105	24	22	25	12	12
АСТ, Ед/л (норма 0-40)	622	39	27	18	26	16	13
ГГТ, Ед/л (норма 0-35)	139	102	27	29	14	12	17
ЛДГ, Ед/л (норма 91-295)	720	403	516	420	227	180	158
Ферритин, нг/мл (норма 14-152)	4652	146	15	41	53	11	9
СРБ, мг/л (норма до 5)	15	0,2	0,49	0,2	0,36	0,61	1
CD20-В-лимфоциты, кл/мкл	105	0	0	0	96	51	98
ВАШ врача, баллы	66	15	7	7	6	5	6
ВАШ родителя/пациента, баллы	88	27	12	8	9	7	8
Индекс СНАQ, баллы	2,3	0,3	0,03	0,02	0,01	0,01	0,01
JADAS71, баллы	14	3	1	1	0	0	0
Улучшение по АКРпеди, %	-	50	70	70	70	70	70
Стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace	-	+	+	+	+	+	+

Через 3 мес. от начала терапии ритуксимабом зафиксирована стадия неактивной болезни (снизились клинические и лабораторные маркеры активности заболевания, активность болезни по ВАШ врача, значительно улучшились функциональная активность по индексу СНАQ и самочувствие по ВАШ пациента/родителя, достигнуто 50% улучшение по критериям АКРпеди). Продолжена терапия циклоспорином в дозе 4 мг/кг/сут и преднизолоном перорально (доза снижена до 0,5 мг/кг/сут). Проводился регулярный контроль

показателей клинического и биохимического анализов крови, мониторинг уровня иммуноглобулинов крови, контроль ПЦР крови на вирусы герпес-группы, КТ органов грудной клетки, микробиологическое исследование мочи, слюны, мокроты.



Рис. 22а Внешний вид пациента Д. через 1 мес. после курса терапии ритуксимабом

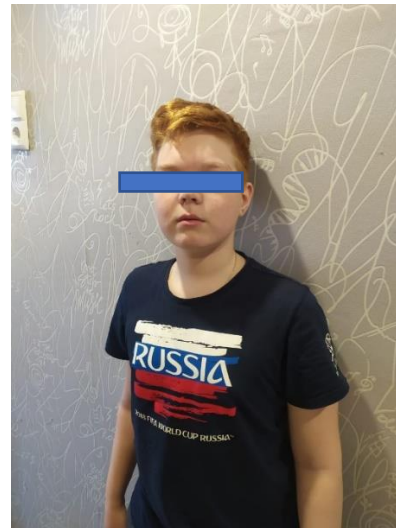


Рис. 22б Внешний вид пациента Д. через год после курса терапии ритуксимабом (фотография предоставлена матерью пациента)

У мальчика отмечалось снижение числа нейтрофилов крови до 0,6 тыс/мкл и уровня иммуноглобулинов крови (IgM – до 0,1 г/л (норма от 0,25 г/л), IgA – до 0,23 (норма от 0,61 г/л) IgG – 2,1 г/л (норма от 5,49 г/л), проводилось ведение Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг, заместительное введение иммуноглобулина человека нормального в дозе 0,2 г/кг. Процесс в легких на фоне применения антибактериальной, противогрибковой и противовирусной терапии разрешился (рис. 23 а-г). Через 6, 12, 24, 30, 36 мес. от первого введения ритуксимаба сохранялась полная клинико-лабораторная ремиссия заболевания (табл. 35). Через 6 мес. проведен повторный курс терапии ритуксимабом, отменен циклоспорин в связи с повышением уровня мочевины в крови. Каждые полгода в связи со снижением уровня иммуноглобулинов в крови ребенку проводилось заместительное введение иммуноглобулина человека нормального. Доза перорального преднизолона снижена до 0,2 мг/кг/сут, на фоне чего купировался синдром Кушинга (рис. 22 а-б).

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует высокую эффективность ритуксимаба у пациента с системным ЮИА, неэффективностью ГКС, метотрексата, ингибиторов ИЛ-6 и ИЛ-1 β – тоцилизумаба и канакинумаба, с некупирующимся течением вторичного гемофагоцитарного синдрома. Терапия ритуксимабом обеспечила достижение ремиссии заболевания, купирование ГФС, что позволило снизить дозу пероральных ГКС.

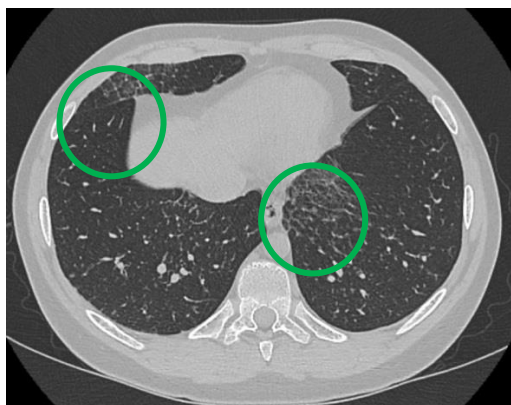


Рис. 23а Изменения в легких по типу «дерева в почках» у пациента Д.

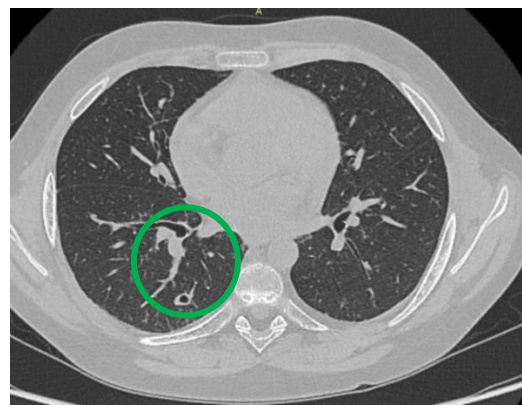


Рис. 23б Полостное образование в легком у пациента Д.

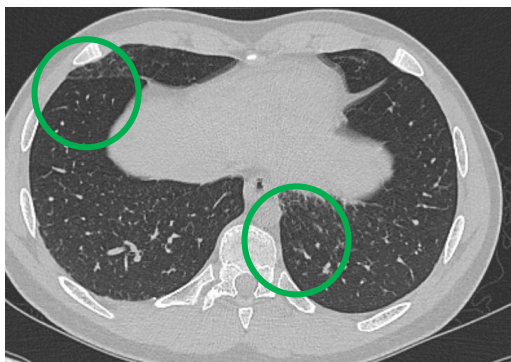


Рис. 23в Динамика (регрессия) изменения по типу «дерева в почках» у пациента Д.

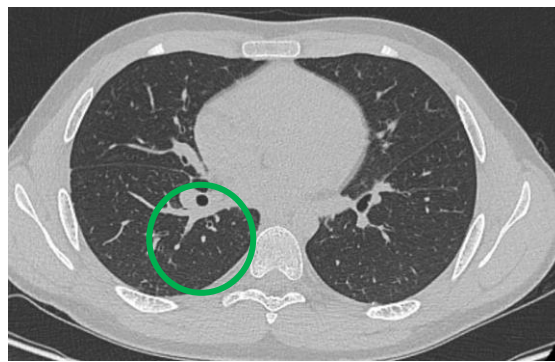


Рис. 23г Разрешение полостного образования в легком у пациента Д.

Представленный клинический случай демонстрирует важность мониторинга инфекционных и других нежелательных явлений, а также, тот факт, что при своевременном лечении и мониторинге инфекционных и иных осложнений введение ритуксимаба может быть проведено по жизненным показаниям даже на фоне течения инфекционных процессов, однако такая ситуация требует пристального динамического контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – самое частое ревматическое заболевание детского возраста, которое при отсутствии или неэффективности терапии приводит к значимому снижению качества жизни, инвалидности, а также может представлять угрозу для жизни больных детей [14].

Целью терапии ЮИА является достижение стойкой клинико-лабораторной ремиссии, предотвращение повреждения суставов, развития коморбидных состояний, достижение хорошего качества жизни, социальной адаптации, продолжения роста и развития ребенка. До изобретения генно-инженерных биологических препаратов терапевтические возможности для больных ЮИА ограничивались применением нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, длительно и в больших дозах, болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов [93].

В настоящее время сформулирована новая парадигма терапии ювенильного идиопатического артрита, которая получила название «*treat-to-target*» или «лечение до цели»: достижение 50% улучшения по педиатрическим критериям Американского колледжа ревматологов к 3 мес. терапии, стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – к 6 мес. и купирование лихорадки через 1 нед. (для сЮИА) [77]. Сегодня генно-инженерными биологическими препаратами выбора для лечения детей с несистемными вариантами ЮИА, резистентных к терапии НПВП и БМПП, являются ингибиторы ФНО- α , при неэффективности – блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов, ингибиторы ИЛ-6 и др. В случае РФ-позитивного ЮИА в качестве препарата первого ряда часто применяют блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов, у пациентов с сЮИА – ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-1 [1, 3]. Несмотря на высокую эффективность, по данным литературы, резистентность к указанным препаратам составляет 10-30% [26, 43]. В случае рефрактерного течения заболевания клиницистам приходится искать другие возможности для

лечения пациентов, рефрактерных к ГИБП первого и второго выбора, и одной из таких возможностей может быть ритуксимаб, который показал высокую эффективность у взрослых больных ревматоидным артритом и в единичных исследованиях при ювенильном артрите у детей [9, 53, 65].

Все вышеизложенное явилось основанием для рассмотрения технологии антиВ-клеточной терапии в качестве возможной опции терапии полирезистентных вариантов ЮИА и проведения настоящего исследования.

Мы поставили перед собой следующие задачи: у пациентов с ювенильным артритом, резистентным к стандартной иммуносупрессивной терапии и генно-инженерным биологическим препаратам с другим механизмом действия:

- проанализировать влияние терапии ритуксимабом на клинические, лабораторные показатели активности болезни и функциональную способность;
- оценить эффективность терапии ритуксимабом в соответствии с парадигмой «лечение до цели» и в отдаленном периоде;
- проанализировать безопасность терапии ритуксимабом;
- сформулировать показания к назначению ритуксимаба;
- разработать протокол мониторинга, профилактики и лечения нежелательных явлений, развивающихся на фоне терапии ритуксимабом у пациентов с ювенильным артритом.

Проведено ретроспективное когортное исследование, в которое включено 102 пациента с ювенильным идиопатическим артритом (109 назначений ритуксимаба), резистентных к терапии БМПП и биологическими препаратами с другим механизмом действия.

Ритуксимаб вводили внутривенно капельно в дозе 375 мг/м² площади поверхности тела путем 4-х еженедельных введений или 2-х введений по 1000 мг с интервалом в 2 недели. В части случаев ритуксимаб вводился однократно в дозе 375 мг/м² или в дозе 375 мг/м² в течение 3-х последовательных недель.

Всего проведено 286 курсов/926 инфузий ритуксимаба. Оценка эффективности терапии проводилась через 1,3,6 мес. и далее каждые 6 мес. до

исключения из исследования. Максимальная длительность наблюдения составила 165 мес. (13,75 г.) с момента первого введения ритуксимаба.

Для более достоверной оценки эффективности антиВ-клеточной терапии мы разделили пациентов на три когорты: с системным ювенильным идиопатическим артритом ($n = 69$), с РФ-позитивным полиартритом ($n = 20$) и с другими несистемными вариантами ЮИА ($n = 13$).

В группе с РФ-позитивным и другими несистемными вариантами ЮИА все пациенты до включения в исследование лечились иммунодепрессантами, ГКС (пероральный прием и/или внутрисуставное, и/или внутривенное введение), 75% и 85% пациентов, соответственно, – ГИБП с другим механизмом действия.

Результаты исследования показали, что ритуксимаб обладает быстрым, выраженным противовоспалительным эффектом у пациентов со всеми несистемными вариантами ЮИА: уже через 1 мес. после первого введения достоверно снизились клинические и лабораторные показатели активности заболевания (сывороточная концентрация СРБ и СОЭ), у пациентов с серопозитивным ЮИА – титр ревматоидного фактора в крови, улучшилось самочувствие, повысилась функциональная способность; индекс JADAS71 снизился с 22,5 (IQR 17,5–27,22) до 0 (IQR 0–7,28) и с 22,4 (IQR 14,9–33) до 1 (IQR 0–3,3) балла у больных серопозитивным и другими несистемными вариантами ЮИА.

Через 3 мес. 50% улучшение по критериям Американского колледжа ревматологов для педиатрических пациентов достигнуто у 89% и 85%, стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace через 6 мес. – у 39% и 58% пациентов с серопозитивным и другими несистемными вариантами ЮИА, соответственно, что отражает высокую эффективность анти-В-клеточной терапии с позиции парадигмы «лечение до цели», учитывая, неэффективность предшествующей стандартной иммуносупрессивной терапии, в том числе ГИБП с другим механизмом действия.

Через 12 мес. ремиссия регистрировалась у 75% и 55%, через 30 мес. - у 50% и 69% пациентов с РФ-позитивным и другими несистемными вариантами ЮИА, средняя длительность ремиссии составила 6 (IQR 3–12) [3;12] и 12 (IQR 6,75–29,75) [3;111] мес., соответственно, что является неплохим показателем, учитывая полирезистентность пациентов, включенных в исследование.

В крупном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SERENE оценивалась сравнительная эффективность ритуксимаба у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. К 24-й неделе наблюдения более 50% пациентов достигли улучшения по критериям АКР30, более 20% – АКР50; в нашем исследовании критерий АКРпеди50 зарегистрирован более чем у 80% пациентов с РФ-позитивным артритом, что вероятно, связано с меньшей длительностью болезни и проводимой сопутствующей терапией различными БМПП, в то время как в исследовании SERENE в качестве БМПП применяли только метотрексат [29].

В исследовании L. Kearsley-Fleet et al. (2019 г.) эффективность ритуксимаба оценивалась у 41 пациента с ЮИА без системных проявлений, 40% из которых до назначения анти-В-клеточной терапии получали ГИБП с другим механизмом действия. На фоне терапии ритуксимабом наблюдалось достоверное уменьшение числа суставов с активным артритом и ограничением функции, снижение показателя СОЭ и индекса JADAS71 с 15 (IQR 8–18) до 5 (IQR 1–10) баллов [47].

Оценка эффективности ритуксимаба с позиции парадигмы «лечение до цели» у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом ни в одном доступном нам исследовании не проводилась.

Самой многочисленной группой в нашем исследовании были пациенты с системным ЮИА, у которых, несмотря на терапию иммунодепрессантами, ГКС и ГИБП с другими механизмами действия, наблюдалось тяжелое течение заболевания: у 88% – с активными системными проявлениями, у 95% – с суставным синдромом и высокими лабораторными показателями активности, что явилось основанием для назначения терапии ритуксимабом.

Уже через 1 мес. после первого введения ритуксимаба активность сЮИА достоверно снизилась (число системных проявлений, суставов с активным артритом, индекс активности болезни JADAS71, число лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов крови, сывороточная концентрация СРБ, показатель СОЭ). Улучшение по критериям АКРпеди50 через 3 мес. достигнуто в 73%, стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace через 6 мес. – в 43%, через 12 мес. – в 39% случаев.

За время наблюдения (48 мес.) стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace достигнута у 59% пациентов, ремиссия – у 52% (76 случаев, 47%). Медиана длительности ремиссии для этих пациентов (n=36) составила 19,5 (IQR 7-26,5) [1,5-158] мес.

Поскольку наше исследование включало анализ медицинской документации пациентов, наблюдавшихся с 2005 г., а тоцилизумаб и канакинумаб вошли в обширную клиническую практику позже, у части (36/69) пациентов ритуксимаб назначен в качестве первого ГИБП, у 33/69 пациентов – после неэффективности ГИБП с другим механизмом действия, в связи с чем нами проведен сравнительный анализ эффективности терапии ритуксимабом у «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов [6]. Результаты анализа показали, что эффективность препарата значимо не отличалась в группах «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов: критерий АКРпеди50 через 3 мес. достигнут в 77% и 68%; стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace через 6 мес. - в 45% и 45% «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев, соответственно; через 12 мес. – в 43% и 35%; ($p>0,05$). Через 48 мес. ремиссия регистрировалась в 85% и 67% ($p=0,63$) «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев применения ритуксимаба, соответственно.

Необходимо отметить, что исследований эффективности ритуксимаба у «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов с сЮИА в доступной литературе мы не встретили.

Наше исследование проведено на самой большой когорте пациентов с системным ЮИА, с самым длительным отслеживанием эффективности терапии (в течение 13,5 лет). Наиболее крупным было проведенное ранее в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» исследование эффективности и безопасности повторных курсов терапии ритуксимабом, в которое включено 55 пациентов с ЮИА, из них 46 (84%) – с системным, 7 (13%) – с полиартритом, 2 (4%) – с олигоартритом [6,9].

В 2009 г. J.G. Feito et al. описали успешный опыт применения ритуксимаба у пациентки с сЮИА – рецидивирующими системными проявлениями, полиартритом, требующим постоянного внутрисуставного введения ГКС, перорального приема ГКС в высоких дозах, с обострением заболевания при попытке снижения дозы ГКС, неэффективностью терапии метотрексатом и этанерцептом. В течение 18 мес. наблюдения системные проявления купировались. Ребенку проведены 3 повторных курса терапии ритуксимабом по причине обострения суставного синдрома, внесуставных проявлений и повышения лабораторных показателей активности. В результате активность заболевания снизилась, что позволило постепенно снизить дозу перорального преднизолона до полной отмены [32].

В исследовании J. Narváez et al., проведенном в 2009 г., ритуксимаб применялся у 3-х пациентов с резистентным сЮИА. Через год наблюдения системные проявления купировались у всех больных, однако достоверного снижения лабораторных показателей активности (СОЭ, уровень СРБ сыворотки крови) не зарегистрировано. Несмотря на это применение ритуксимаба позволило значимо снизить дозу перорального преднизолона [65].

В нашем исследовании на фоне высокой терапевтической эффективности ритуксимаба проведена существенная деэскалация терапии ГКС пациентам, которые получали их длительное время: в течение 48 мес. суточная доза пероральных ГКС снижена с 0,39 (IQR 0,26–0,79) до 0,09 (IQR 0,07–0,14) мг/кг/сут; полностью пероральные ГКС отменили в 12/49 (24,5%) случаев их применения. Необходимость назначения ГКС для перорального приема de novo

возникла в 4-х случаях сЮИА. В течение 12 мес. терапии ритуксимабом у всех больных прекращены внутрисуставные инъекции ГКС, в 26/29 (98%) случаев – проведение пульс-терапии метилпреднизолоном.

Одной из важнейших задач нашего исследования была оценка безопасности применения ритуксимаба у пациентов с ЮИА.

Всего 102 пациентам ритуксимаб назначался в 109 случаях, в 7 случаях – повторно, менее, чем через год от предыдущего введения. В связи с этим при оценке нежелательных явлений мы анализировали число пациентов, а не случаев назначения: с целью продолжения контроля НЯ повторные назначения рассматривались как повторные курсы. Регистрация НЯ в случаях повторного назначения ритуксимаба проводилась с оценкой по временным интервалам от первого введения при инициации терапии.

Всего проведено 286 курсов/926 инфузий ритуксимаба. Максимальная длительность наблюдения составила 165 мес. (13,75 г.) с момента первого введения ритуксимаба.

Оценка безопасности терапии проводилась через 1,3,6 мес. и далее каждые 6 мес. до исключения из исследования, частота нежелательных явлений рассчитывалась на 100 пациенто-лет.

Всего за шестилетний период наблюдения у 87/102 (85%) пациентов зарегистрировано 423 (150/100 пациенто-лет) нежелательных явления, из них 375/423 (89%) классифицировались как легкие ($grade < 3$), 39/423 (9%) – серьезные ($grade = 3$), 9/423 (2%) – жизнеугрожающие ($grade > 3$). У 18/102 (21%) наблюдалось одно НЯ, у 84/102 (79%) – более двух [8].

В одном из самых крупных исследований (метаанализ), проведенном R. van Vollenhoven et al., в котором анализировались данные 9 исследований, посвященных применению ритуксимаба у 2578 пациентов с ревматоидным артритом, длительность наблюдения составила 5013,5 пациенто-лет (у 97 пациентов - более 5-ти лет), общее количество нежелательных явлений составило 359,6/100 пациенто-лет; у 83% пациентов НЯ расценены как легкие и умеренные ($grade 1-2$), у 7% – как среднетяжелые ($grade 3$) и у 0,4% – как

тяжелые (grade 4). Максимальное количество НЯ зарегистрировано в первый год терапии [102].

Мы разделили нежелательные явления на три группы: инфузионные, инфекционные и иные (неинфузионные, неинфекционные).

В нашем исследовании у 45/102 (44%) пациентов зарегистрированы 98/423 (23%) (34,8/100 пациенто-лет) случаев инфузионных реакций, которые достоверно чаще развивались при первом введении ритуксимаба ($p < 0,001$); квалифицированы как серьезные (grade=3) – в 1,7%, как жизнеугрожающие (grade > 3) – в 0,2% случаев.

В 24% случаев развития тяжелых и жизнеугрожающих нежелательных реакций на первое введение (приступ удушья, гриппоподобный синдром, отек лица и слизистых, эпизод гипотензии) перед следующими инфузиями препарата пациентам проводилась премедикация ГКС внутривенно (метилпреднизолон) в дозе 5 мг/кг/введение.

Частота развития инфузионных реакций не зависела от фоновой терапии глюкокортикостероидами; значимо снижалась при проведении премедикации ГКС перед инфузией моноклонального антитела. Инфузионные реакции купировались симптоматической терапией и не являлись основанием для прекращения лечения.

В исследовании применения ритуксимаба у 144 пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы R. Dale et al., данные о длительности наблюдения точно не указаны, известно только, что 138/144 пациентов наблюдались более полугода [25]. Самыми частыми серьезными нежелательными явлениями были инфузионные реакции (жизнеугрожающие анафилактические реакции в 2% случаях, при этом у 18,5% пациентов развились одна или более инфузионных реакций); большинству пациентов проводилась премедикация антигистаминными препаратами, 112 – внутривенными ГКС.

В нашем исследовании наиболее часто регистрировались инфекционные осложнения - у 79/102 (77,5%) пациентов (162/423 (38,3%) случаев; 57,4/100 пациенто-лет).

Частота серьезных инфекционных нежелательных явлений (grade=3) составила 8,5/100 пациенто-лет: 11 случаев пневмоний (3,9/100 пациенто-лет), 3 случая сепсиса (1/100 пациенто-лет), по 2 случая инфекции мочевыводящих путей, острой кишечной инфекции и инфекций ЛОР-органов (0,7/100 пациенто-лет), по 1 случаю герпес-вирусной инфекции, инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки, гнойного гонита и туберкулезной инфекции (0,4/100 пациенто-лет).

Достоверно чаще инфекционные НЯ, в том числе серьезные, наблюдались ($p < 0,001$) в первый год терапии.

В исследовании применения ритуксимаба у 144 пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы R. Dale et al., 2 пациента (1,4%) умерли вследствие инфекционных осложнений (ЦМВ-ассоциированный колит, инфекционно-токсический шок на фоне *St. aureus*); еще двое перенесли тяжелые инфекционные осложнения (ЦМВ-ретинит и инфекционно-токсический шок); за время исследования зафиксированы 7 серьезных инфекционных НЯ (2 пневмонии, 1 мастоидит, 1 колит, вызванный *Clostridium difficile*, 1 колит, вызванный *Salmonella enteritidis*, эмпиема плевры и развитие бронхэктазов). У 26 пациентов, которые профилактически получали антибактериальные препараты, зарегистрировано 2 НЯ (7,7%), у 118 пациентов, которым не проводилась профилактическая антибактериальная терапия – 9 НЯ (7,6%). Антибактериальные препараты, применявшиеся для профилактики, а также этиологический фактор НЯ в исследовании не указаны [25].

J.-J. Tibesq et al. провели исследование микробиологической характеристики инфекционных осложнений у 101 пациента ревматического и онкологического профилей, лечившихся ритуксимабом [101]. Медиана длительности наблюдения составила 30 месяцев после первой инфузии.

Зарегистрировано 228 инфекционных НЯ, в 28,1% случае - серьезные НЯ (grade ≥ 3), из которых 19 закончились летальным исходом.

В исследовании J.-J. Tibesq et al. этиологический фактор установлен в 82/228 (36%) инфекционных событий; инфекции – оппортунисты являлись возбудителями в 21 случае: в 5-ти – *P. Jirovecii*, в 4-х – *Aspergillus spp.*, в 3-х – грибы рода *Candida*; в 5-ти – герпес-вирусные инфекции, в 4-х – ЦМВ.

Оппортунистические инфекции в нашем исследовании являлись этиологическим фактором инфекционных осложнений в 28 случаях: в 10-ти *P.jirovecii*, в 4-х – *Aspergillus spp.*, в 5-ти – грибы рода *Candida*, в 5-ти – герпетическая инфекция, в 1-ом – ВЭБ, в 3-х – ЦМВ. Наиболее часто развивались пневмония – 28% случаев (16/100 пациенто-лет), инфекции ЛОР-органов – 19,8% (11,3/100 пациенто-лет) и инфекции мочевыводящих путей 13,6% (7,8 /100 пациенто-лет).

Применение ритуксимаба значительно увеличивает риск развития пневмоцистной инфекции, а профилактический прием ко-тримоксазола снижает [69]. В нашем исследовании *Pneumocystis jirovecii* как этиологический фактор пневмонии установлены в 11%, в комбинации с *Aspergillus spp.* – в 7%, с *Mycoplasma pneumoniae* – в 4% случаев. Большая часть пациентов с профилактической целью получала ко-тримоксазол, все 5 случаев пневмоцистной пневмонии зарегистрированы у пациентов, его не получавших. В 36% случаев пневмонии этиологический фактор не установлен; в 22% – этиологическим фактором являлась *Mycoplasma pneumoniae*, в 9% – *Chlamydia trachomatis*; в 4% – *Pseudomonas aeruginosa*; в 2% – *Aspergillus spp.*, в 2% – вирус SARS-CoV-2; в 2% – цитомегаловирус. В нашем исследовании умер 1 пациент с инфекционными осложнениями.

Вероятно, большое количество инфекционных осложнений в нашем исследовании и такое их распределение (пневмонии – самое частое инфекционное НЯ) обусловлено тем, что значительное число пациентов помимо ритуксимаба получали другие иммуносупрессивные препараты: 53% – пероральные ГКС, 38% – внутривенные, 8% – метотрексат, 15% – лефлуномид,

61% – циклоспорин, 2% – сульфасалазином, 1 – циклофосфамид; при этом более половины пациентов (68%) получали комбинацию иммунодепрессантов. Результаты проведенного анализа показали, что частота развития инфекционных осложнений у пациентов, включенных в анализ, достоверно коррелировала с дозой пероральных глюкокортикостероидов $> 0,5$ мг/кг/сутки и количеством одновременно применяемых иммунодепрессантов.

Иные нежелательные явления (неинфузионные и неинфекционные) зарегистрированы у 45/102 (44%) пациентов в 163/423 (38,5%) случаев НЯ. Длительность наблюдения составила 282 пациенто-года; частота НЯ - 57,8/100, серьезных (grade=3) – 2/100 пациенто-лет. Иные НЯ проявлялись нейтропенией, повышением активности АСТ, АЛТ, концентрации мочевины сыворотки крови, эритропенией, снижением уровня иммуноглобулинов в крови.

Всего зарегистрировано 48/163 (29,4%) случаев нейтропении, у 26/102 (25,5%) пациентов с ЮИА, включенных в исследование: тяжелой (число нейтрофилов крови < 500 /мкл) – 20 эпизодов, умеренной (число нейтрофилов крови – 500-1000/мкл) – 10, легкой (число нейтрофилов крови – 1000-1500/мкл) – 18 эпизодов. У 16/102 (16%) пациентов зарегистрировано 20/163 (12,3%) случаев агранулоцитоза. Нейтропения быстро купировалась введением колониестимулирующего фактора и, вероятно, поэтому не коррелировала с инфекционными осложнениями.

По литературным данным развитие нейтропении на фоне применения ритуксимаба в основном наблюдалось у пациентов с лимфомой и у детей с нефротическим синдромом [47]. В исследовании К. Kamei et al. описано развитие агранулоцитоза у 11/114 (9,6%) пациентов, которым проводились 1-2-го курса терапии ритуксимабом в среднем через 66 дней после первой инфузии препарата. Всем пациенты получали антибиотики и Г-КСФ [46].

Наиболее частым иным НЯ в нашем исследовании являлось снижение уровня иммуноглобулинов крови и прямо коррелировало с развитием инфекционных осложнений. Зарегистрировано 80/163 (49%) эпизодов снижения уровня иммуноглобулинов в крови у 36/102 (35%) пациентов, преимущественно

иммуноглобулина G (у 31/102 (31%) пациентов – 66/163 (40%) эпизодов). Корректировалось снижение уровня иммуноглобулинов внутривенным введением иммуноглобулина человека нормального.

По данным литературы продолжительное снижение уровня иммуноглобулинов в крови (>4 мес.) является фактором риска развития инфекционных осложнений. В крупном исследовании S. Barmettler et al. изучалась взаимосвязь уровня иммуноглобулинов и инфекционных НЯ у 4479 пациентов с различной патологией (онкологические и ревматические заболевания, болезни системы крови, комбинированный переменный иммунодефицит) [13]. У 28% пациентов зарегистрированы серьезные инфекционные НЯ, потребовавшие госпитализации; частота развития инфекционных осложнений была значимо выше у пациентов со снижением уровня IgG в крови [13]. Заместительное введение препаратов иммуноглобулина позволяет снизить риски развития инфекционных осложнений [39].

Таким образом, анализ результатов нашего исследования и литературных данных показал, что ритуксимаб может быть эффективным у пациентов с различными вариантами ювенильного идиопатического артрита, резистентных к иммунодепрессантам и ГИБП первого выбора, несмотря на отсутствие официально зарегистрированного показания.

Клиницисты, назначая ритуксимаб, опираются на рекомендации по ведению детей с иммунодефицитными состояниями, онкологическими и онкогематологическими заболеваниями [10, 69].

В мировой литературе, отсутствуют протоколы ведения детей с ревматическими болезнями, получающих ритуксимаб, что делает актуальность нашей работы более значимой.

ВЫВОДЫ

1. Внедрение в детскую ревматологическую практику технологии анти-В-клеточной терапии ритуксимабом обеспечивает стойкий и длительный контроль над течением болезни более чем у 45% пациентов с различными вариантами ювенильного артрита, резистентных к глюкокортикостероидам, иммунодепрессантам и генно-инженерным биологическим препаратам с другим механизмом действия, что делает моноклональные антитела к CD20+В-лимфоцитам возможной опцией лечения полирезистентных форм заболевания.
2. Терапия ритуксимабом сопровождается быстрым, выраженным противовоспалительным эффектом: уже через 1 мес. после первого введения у тяжелых пациентов со всеми вариантами ювенильного артрита достоверно уменьшается активность суставного синдрома, улучшается самочувствие и повышается функциональная способность, снижаются лабораторные показатели: сывороточная концентрация СРБ и СОЭ; при системном артрите внесуставные проявления купируются в 60%, фебрильная лихорадка – в 94% случаев, снижается число лейкоцитов и тромбоцитов крови; при полиартрите, позитивном по ревматоидному фактору (РФ) - титр РФ в крови.
3. Ритуксимаб высоко эффективен в соответствии с парадигмой «лечение до цели» при всех вариантах ювенильного артрита, полирезистентных к стандартной противорематической терапии: 50% улучшение по критериям Американского колледжа ревматологов для педиатрических пациентов через 3 мес. после первого введения при системном артрите достигается в 73% случаев; при серопозитивным по ревматоидному фактору полиартрите и других несистемных вариантах - у 89% и 85% пациентов, соответственно; стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace через 6 мес. – в 43% случаев системного артрита, у 39% и 58% пациентов с РФ+ полиартритом и другими несистемными вариантами ювенильного артрита.
4. Применение ритуксимаба индуцирует стойкую ремиссию заболевания по критериям С. Wallace/JADAS71, сохраняющуюся через 30 мес. у 50% и 69% пациентов с РФ-позитивным полиартритом и другими несистемными вариантами заболевания, соответственно; через 48 мес. – в 52% случаев

системного ЮА; средняя длительность ремиссии при РФ позитивном полиартрите – 6 мес., других несистемных вариантах – 12 мес., при системном ЮА – 19,5 мес., что является высоким показателем, учитывая полирезистентность пациентов, включенных в исследование.

5. Терапия ритуксимабом равнозначно эффективно позволяет достичь целевой точки в соответствии с парадигмой «лечение до цели» у «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов с системным артритом: через 3 мес. – 50% улучшение по критериям АКРпеди достигается, соответственно, в 77% и 68% случаев, стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace через 6 мес. – в 45% и 41%; ремиссия через 12 мес. – в 43% и 35% случаев назначения ритуксимаба, соответственно.

6. Высокая терапевтическая эффективность ритуксимаба обеспечивает стероидсберегающий эффект при всех вариантах ювенильного артрита: пациентам с несистемными и системным ЮА, соответственно, суточная доза пероральных глюкокортикостероидов снижена в ~2 и в 4 раза, гормоны полностью отменены у 60% и 24,5%, внутрисуставное введение ГКС прекращено у всех пациентов, внутривенное – у всех с несистемными вариантами и в 98% случаев системного артрита, ГКС для перорального приема *de novo* назначены в 4-х случаях системного ЮА.

7. Нежелательные явления терапии ритуксимабом развиваются у 85% пациентов с ювенильным артритом: 89% – легкой степени ($grade < 3$); 9% – серьезные ($grade = 3$), 2% – жизнеугрожающие ($grade > 3$); у большинства пациентов проявляются сочетанием инфекционных и инфузионных или инфекционных, инфузионных и иных (неинфекционных, неинфузионных) осложнений.

8. Инфузионные реакции развиваются у 44% пациентов с ювенильным артритом, достоверно чаще – при первом введении курса ритуксимаба, проявляются гриппоподобным синдромом, высыпаниями на коже, першением в горле, головной болью, не зависят от фоновой терапии глюкокортикостероидами; их частота значительно снижается при проведении премедикации ГКС перед инфузией моноклонального антитела; купируются

симптоматической терапией и не являются основанием для прекращения лечения.

9. Инфекционные осложнения развиваются более чем у 75% пациентов с ювенильным артритом, чаще всего – в течение первого года терапии ритуксимабом, легкие – в 81%; серьезные/жизнеугрожающие – в 19% случаев; достоверно коррелируют со снижением уровня иммуноглобулинов крови, дозой пероральных глюкокортикостероидов $> 0,5$ мг/кг/сутки, количеством одновременно применяемых иммунодепрессантов; наиболее часто проявляются пневмонией и инфекциями ЛОР-органов; тяжелые/жизнеугрожающие осложнения наблюдаются преимущественно у пациентов с системным артритом, проявляются пневмонией, этиологический фактор которой – оппортунистическая инфекция (аспергиллы, пневмоцисты), и сепсисом.

10. Иные (неинфекционные и неифузионные) нежелательные явления на фоне терапии ритуксимабом развиваются у 44% пациентов с ювенильным артритом, проявляются нейтропенией, эритропенией, снижением уровня всех классов иммуноглобулинов крови, преимущественно IgG, купируются введением гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и иммуноглобулина человека нормального.

11. Назначение ритуксимаба показано: при системном артрите в случае неэффективности и/или непереносимости ингибиторов интерлейкина 6 и 1 в сочетании (или без) с иммунодепрессантами и/или глюкокортикостероидами; полиартрите, позитивном по ревматоидному фактору – при высоких иммунологических показателях (РФ и/или антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) и/или неэффективности/ непереносимости иммунодепрессантов в сочетании (или без) с глюкокортикостероидами; при других несистемных вариантах заболевания резистентных к стандартным методам лечения – в качестве препарата резерва.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Терапия ритуксимабом должна проводиться строго в соответствии с показаниями в медицинских организациях, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь, имеющих в своей структуре детское ревматологическое отделение (ревматологические койки), отделение анестезиологии-реанимации и (или) блок (палату) реанимации и интенсивной терапии, отделение функциональной диагностики, отделение лучевой диагностики, включая кабинет рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии с программой для исследования суставов, эндоскопическое отделение, а также наличие возможности проведения клинических лабораторных исследований, включая иммунологические исследования и оборудованием для определения иммунологических маркеров ревматических болезней, а также наличие возможности проведения лабораторных биохимических исследований.

На основании результатов, полученных в ходе исследования, нами разработан алгоритм мониторинга эффективности, безопасности терапии ритуксимабом и профилактики нежелательных явлений у пациентов ювенильным идиопатическим артритом.

Мониторинг эффективности

Рекомендуется:

- проведение мониторинга активности системных проявлений, суставного синдрома, лабораторных показателей активности и увеита через 1,3, 6, 12 мес. и далее каждые 6 мес.;
- оценка эффективности терапии по критериям АКРпеди, С.Wallace и индексу JADAS71 через 1,3, 6, 12 мес. и далее каждые 6 мес.;
- определение числа CD20+Влимфоцитов в крови – до назначения ритуксимаба и далее каждые 6 мес.
- при появлении отклонений, свидетельствующих о развитии обострения заболевания – консультация с ревматологическим стационаром, инициировавшим терапию ритуксимабом, в том числе с применением

дистанционных технологий, для решения вопроса о коррекции терапии и необходимости госпитализации в профильное отделение.

Мониторинг безопасности

Рекомендуется

- проведение клинического, биохимического анализов крови и клинического анализа мочи не реже 1 раза в 2-4 недели;
- определение уровня иммуноглобулинов в крови и числа CD20+ В лимфоцитов в крови до проведения первой инфузии ритуксимаба и далее каждые 3 мес.:
- проведение плановой КТ органов грудной клетки и туберкулиновых проб каждые 6 мес. или при наличии показаний;
- при появлении отклонений, свидетельствующих инфекционных и/или иных осложнений – консультация с ревматологическим стационаром, инициировавшим терапию ритуксимабом, в том числе с применением дистанционных технологий, для решения вопроса о коррекции терапии и необходимости госпитализации в профильное отделение.

Профилактика нежелательных явлений

Инфузионных

Рекомендуется

- проведение инфузий ритуксимаба в ревматологическом отделении медицинской организации, имеющей в своем составе отделение реанимации и интенсивной терапии;
- проведение премедикации перед инфузией ритуксимаба противорвотными препаратами и внутривенным введением глюкокортикостероидами в соответствии с протоколом ведения пациентов в условиях терапии ритуксимабом;
- контроль состояния пациента температуры тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений и частоты дыхания во время инфузии.

Инфекционных

- профилактика пневмоцистной инфекции - назначение Ко-тримоксазола по профилактической схеме;
- при возможности снижение дозы ГКС для перорального приема < 0,5 мг/кг/сут;
- уменьшение числа используемых иммунодепрессантов;
- проведение заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным при снижении уровня Ig в крови
- введение Г-КСФ при развитии нейтропении;
- при развитии инфекционных осложнений проведение диагностики и лечения в соответствии с разработанным протоколом мониторинга, профилактики и лечения нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом у пациентов с ЮИА,

Иных

Рекомендуется

- проведение заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным при снижении уровня Ig в крови;
- введение Г-КСФ при развитии нейтропении.

Список литературы

1. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (1): 78–94.
2. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Акулова С.С. и др. Эффективность и безопасность длительного применения ритуксимаба у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(2):89-100.
3. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Шилькрот И.Ю. Клинические рекомендации. Юношеский артрит с системным началом. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/26_2 (дата обращения 15.02.2024).
4. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. ПРОТОКОЛ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(1):37-56. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.557>.
5. Кондратьева Н.М., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М. и др. Сравнительная оценка эффективности терапии ритуксимабом у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы практической педиатрии. 2024; 19(1): 7–25. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-1-7-25.
6. Кондратьева Н.М., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М. и др. Эффективность ритуксимаба в терапии системного ювенильного идиопатического артрита. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(6): 41–58. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-6-41-58.
7. Кондратьева Н.М., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М. и др. Эффективность применения ритуксимаба у пациентов с юношеским артритом без системных проявлений. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(3): 56–66. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-3-56-66.
8. Кондратьева Н.М. , Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М. и др. Безопасность долгосрочного применения ритуксимаба у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом: результаты когортного ретроспективного

исследования. Вопросы практической педиатрии. 2024; 19(2): 8–47. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-1-7-25.

9. Alexeeva E. I., Valieva S.I., Bzarova T.M. et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis // *Clinical Rheumatology*. 2011. № 9 (30). С. 1163–1172.

10. Allen U. D. Management of infections in the immunocompromised child: General principles // *LymphoSign Journal*. 2016. № 3 (3). С. 87–98.

11. Al-Tawfiq J. A., Banda R.W., Daabil R.A. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in a patient with lymphoma treated with rituximab: A case report and literature review // *Journal of Infection and Public Health*. 2015. № 5 (8). С. 493–497.

12. Athni T. S., Barmettler S. Hypogammaglobulinemia, late-onset neutropenia, and infections following rituximab // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2023. № 6 (130). С. 699–712.

13. Barmettler S., Ong M-S., Farmer J.R. et al. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia // *JAMA Network Open*. 2018. № 7 (1). С. e184169.

14. Barut K., Adrovic A., Sahin S. et al. Juvenile Idiopathic Arthritis // *Balkan Medical Journal*. 2017. № 2 (34). С. 90–101.

15. Bellutti Enders F., Bader-Meunier B., Baildam E. et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. № 2 (76). С. 329–340.

16. Berntson L., Andresson G. et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria // *The Journal of Rheumatology*. 2003. № 10 (30). С. 2275–2282.

17. Blair P. A., Norena L.Y., Flores-Borja F. et al. CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} B Cells Exhibit Regulatory Capacity in Healthy Individuals but Are Functionally Impaired in Systemic Lupus Erythematosus Patients // *Immunity*. 2010. № 1 (32). С. 129–140.

18. Cao P., Xu W., Zhang L. Rituximab, Omalizumab, and Dupilumab Treatment Outcomes in Bullous Pemphigoid: A Systematic Review // *Frontiers in Immunology*. 2022. (13). C. 928621.
19. Carruthers M. N. et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015. № 6 (74). C. 1171–1177.
20. Chan E. Y. et al. Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes // *Kidney International*. 2020. № 2 (97). C. 393–401.
21. Chan E. Y. et al. Use of Rituximab in Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2023. № 4 (18). C. 533–548.
22. Chellapandian D. et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens // *British Journal of Haematology*. 2013. №3(162). C.376-382
23. Chhabra A. et al. Long-term outcomes and disease course of children with juvenile idiopathic arthritis in the ReACCh-Out cohort: a two-centre experience // *Rheumatology*. 2020. № 12 (59). C. 3727–3730.
24. Constantin T., Foeldvari I., Anton J. et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018. C. annrheumdis-2018-213131.
25. Dale R. C. et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease // *Neurology*. 2014. № 2 (83). C. 142–150.
26. De Matteis A. et al. Canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis: real-world data from a retrospective Italian cohort // *Rheumatology*. 2022. № 4 (61). C. 1621–1629.
27. Edwards J. C. W. et al. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis // *New England Journal of Medicine*. 2004. № 25 (350). C. 2572–2581.
28. Elkon K., Casali P. Nature and functions of autoantibodies // *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2008. № 9 (4). C. 491–498.

29. Emery P., Deodhar A., Rigby W. et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)) // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010. № 9 (69). C. 1629–1635.
30. Fanouriakis A. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2024. № 1 (83). C. 15–29.
31. Feist E. et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups // *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018. № 4 (36). C. 668–675.
32. Feito J. G., Pereda C. A. Rituximab Therapy Produced Rapid and Sustained Clinical Improvement in a Patient With Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis Refractory to TNF Alpha Antagonists // *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2009. № 7 (15). C. 363–365.
33. Feldmann M., Maini R. N. Anti-TNF α Therapy of Rheumatoid Arthritis: What Have We Learned? // *Annual Review of Immunology*. 2001. № 1 (19). C. 163–196.
34. Fischer J. et al. Effect of Clonally Expanded PD-1^{HIGH} CXCR5⁺ CD4⁺ Peripheral T Helper Cells on B Cell Differentiation in the Joints of Patients With Antinuclear Antibody-Positive Juvenile Idiopathic Arthritis // *Arthritis & Rheumatology*. 2022. № 1 (74). C. 150–162.
35. Freysd`ottir. Production of Monoclonal Antibodies // *Diagnostic and Therapeutic Antibodies*. 2000. C. 267–279.
36. Garlanda C., Dinarello C. A., Mantovani A. The Interleukin-1 Family: Back to the Future // *Immunity*. 2013. № 6 (39). C. 1003–1018.
37. Garrouste C. et al. Rituximab for Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplantation: Clinical Outcomes // *Transplantation*. 2017. № 3 (101). C. 649–656.

38. Giancane G., Alongi A., Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis // *Current Opinion in Rheumatology*. 2017. № 5 (29). C. 523–529.
39. Gottenberg J. E. et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry // *Arthritis & Rheumatism*. 2010. № 9 (62). C. 2625–2632.
40. Haraoui B. et al. Safety and Effectiveness of Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis Following an Inadequate Response to 1 Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor: The RESET Trial // *The Journal of Rheumatology*. 2011. № 12 (38). C. 2548–2556.
41. Heiligenhaus A. et al. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) // *Rheumatology*. 2011. № 8 (50). C. 1390–1394.
42. Hellmich B. et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2024. № 1 (83). C. 30–47.
43. Horneff G. et al. Efficacy and safety of TNF inhibitors in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review // *Pediatric Rheumatology*. 2023. № 1 (21). C. 20.
44. Huang L. et al. Risk factors associated with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV immunocompromised patients and co-pathogens analysis by metagenomic next-generation sequencing // *BMC Pulmonary Medicine*. 2023. № 1 (23). C. 72.
45. Kaegi C. et al. Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders // *Frontiers in Immunology*. 2019. (10). C. 1990.
46. Kamei K. et al. Rituximab-associated agranulocytosis in children with refractory idiopathic nephrotic syndrome: case series and review of literature // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015. № 1 (30). C. 91–96.

47. Kearsley-Fleet L. et al. Use and effectiveness of rituximab in children and young people with juvenile idiopathic arthritis in a cohort study in the United Kingdom // *Rheumatology*. 2019. № 2 (58). C. 331–335.
48. Kimura H., Cohen J. I. Chronic Active Epstein–Barr Virus Disease // *Frontiers in Immunology*. 2017. (8). C. 1867.
49. Kubo M., Matsumoto M. Frontiers in pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura // *International Journal of Hematology*. 2023. № 3 (117). C. 331–340.
50. Labrosse R. et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia and infection risk in pediatric patients // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021. № 2 (148). C. 523-532.e8.
51. Lee M., Isaacs J. The novel use of combined IL-1 and IL-6 inhibition in a patient with severe, aggressive, erosive, systemic-onset juvenile idiopathic arthritis // *European Journal of Rheumatology*. 2017. № 1 (4). C. 68–69.
52. Lee W.-S., Yoo W.-H. Rituximab for refractory adult-onset Still’s disease with thrombotic microangiopathy // *Rheumatology*. 2014. № 9 (53). C. 1717–1718.
53. Lopez-Olivo M. A. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015.
54. Mahmud S. A., Binstadt B. A. Autoantibodies in the Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis of Juvenile Idiopathic Arthritis // *Frontiers in Immunology*. 2019. (9). C. 3168.
55. Makarov S. S. NF-kappa B in rheumatoid arthritis: a pivotal regulator of inflammation, hyperplasia, and tissue destruction // *Arthritis Research*. 2001. № 4 (3). C. 200.
56. Martini A. et al. Juvenile idiopathic arthritis // *Nature Reviews Disease Primers*. 2022. № 1 (8). C. 5.
57. Martin-Mola E., Balsa A. Infectious Complications of Biologic Agents // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2009. № 1 (35). C. 183–199.
58. Mauri C., Bosma A. Immune Regulatory Function of B Cells // *Annual Review of Immunology*. 2012. № 1 (30). C. 221–241.

59. McAtee C. L. et al. Association of Rituximab Use With Adverse Events in Children, Adolescents, and Young Adults // *JAMA Network Open*. 2021. № 2 (4). C. e2036321.
60. Minard-Colin V. et al. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children // *New England Journal of Medicine*. 2020. № 23 (382). C. 2207–2219.
61. Miserocchi E. et al. Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis // *British Journal of Ophthalmology*. 2016. № 6 (100). C. 782–786.
62. Misumi I., Whitmire J. K. B Cell Depletion Curtails CD4+ T Cell Memory and Reduces Protection against Disseminating Virus Infection // *The Journal of Immunology*. 2014. № 4 (192). C. 1597–1608.
63. Moura R. A., Fonseca J. E. B Cells on the Stage of Inflammation in Juvenile Idiopathic Arthritis: Leading or Supporting Actors in Disease Pathogenesis? // *Frontiers in Medicine*. 2022. (9). C. 851532.
64. Muraviev Y. et al. AB0380 Experience with Rituximab in The Management of Recurrent Tocilizumab Induced Macrophage Activation Syndrome in An Adult Patient with Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis (Still's Disease) // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016. № Suppl 2 (75). C. 1034.2-1035.
65. Narváez J. et al. Rituximab therapy for refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: Table 1 // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009. № 4 (68). C. 607–608.
66. Onel K. B. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis // *Arthritis Care & Research*. 2022. № 4 (74). C. 521–537.
67. Ottaviano G., Sgrulletti M., Moschese V. Secondary rituximab associated versus primary immunodeficiencies: The enigmatic border // *European Journal of Immunology*. 2022. № 10 (52). C. 1572–1580.

68. Pacharapakornpong T. et al. Comparisons of the outcomes between early and late tocilizumab treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis // *Rheumatology International*. 2017. № 2 (37). С. 251–255.
69. Park J. W. et al. Primary Prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients Receiving Rituximab // *Chest*. 2022. № 5 (161). С. 1201–1210.
70. Pathare N. et al. Plasma IgM Levels Differentiate between Survivors and Non-Survivors of Culture-Positive and Culture-Negative Sepsis and SIRS: A Pilot Study // *Journal of Clinical Medicine*. 2021. № 22 (10). С. 5391.
71. Paul F., Cartron G. Infusion-related reactions to rituximab: frequency, mechanisms and predictors // *Expert Review of Clinical Immunology*. 2019. № 4 (15). С. 383–389.
72. Pelanda R., Torres R. M. Central B-Cell Tolerance: Where Selection Begins // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2012. № 4 (4). С. a007146–a007146.
73. Petty R. E. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 // *The Journal of Rheumatology*. 2004. № 2 (31). С. 390–392.
74. Petty R. E. et al. *Textbook of pediatric rheumatology* / R. E. Petty, R. M. Laxer, C. B. Lindsley, L. R. Wedderburn, R. C. Fuhlbrigge, [и др.], Eighth edition-е изд., Philadelphia: Elsevier, 2021. 748 с.
75. Plumb L. A. et al. Paediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: an update on renal management // *Pediatric Nephrology*. 2018. № 1 (33). С. 25–39.
76. Raffray L., Guillevin L. Rituximab treatment of ANCA-associated vasculitis // *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2020. № 8 (20). С. 899–910.
77. Ravelli A. et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018. № 6 (77). С. 819–828.
78. Record J. L., Beukelman T., Cron R. Q. Combination Therapy of Abatacept and Anakinra in Children with Refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A

- Retrospective Case Series: Table 1. // *The Journal of Rheumatology*. 2011. № 1 (38). C. 180–181.
79. Reis J., Aguiar F., Brito I. Anti CD20 (Rituximab) therapy in refractory pediatric rheumatic diseases // *Acta Reumatologica Portuguesa*. 2016. № 1 (41). C. 45–55.
80. Ringold S. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis // *Arthritis Care & Research*. 2019. № 6 (71). C. 717–734.
81. Rodríguez-Pinto D. B cells as antigen presenting cells // *Cellular Immunology*. 2005. № 2 (238). C. 67–75.
82. Rosser E. C. et al. Innate Lymphoid Cells and T Cells Contribute to the Interleukin-17A Signature Detected in the Synovial Fluid of Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis // *Arthritis & Rheumatology*. 2019. № 3 (71). C. 460–467.
83. Ruperto N. et al. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial // *The Lancet*. 2021. № 10315 (398). C. 1984–1996.
84. Sacco K. A., Abraham R. S. Consequences of B-cell-depleting therapy: hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution // *Immunotherapy*. 2018. № 8 (10). C. 713–728.
85. Salles G. et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience // *Advances in Therapy*. 2017. № 10 (34). C. 2232–2273.
86. Salliot C., Dougados M., Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009. № 1 (68). C. 25–32.
87. Sawhney S., Agarwal M. Rituximab use in pediatric systemic lupus erythematosus: Indications, efficacy and safety in an Indian cohort // *Lupus*. 2021. № 11 (30). C. 1829–1836.

88. Schioppo T., Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases // *Drug Design, Development and Therapy*. 2017. (Volume 11). C. 2891–2904.
89. Sen E. S., Ramanan A. V. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis // *Clinical Immunology*. 2020. (211). C. 108322.
90. Shibata S., Kikuchi T. Pneumocystis pneumonia in HIV-1-infected patients // *Respiratory Investigation*. 2019. № 3 (57). C. 213–219.
91. Soyer O. et al. Severe hypersensitivity reactions to biological drugs in children with rheumatic diseases/*Pediatric Allergy and Immunology*. 2019. №8 (30). C.833-840.
92. Stasi R. et al. Response to B-cell–depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura // *Blood*. 2007. № 8 (110). C. 2924–2930.
93. Stoll M. L., Cron R. Q. Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis in the Biologic Age // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2013. № 4 (39). C. 751–766.
94. Stone J. H. et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis // *New England Journal of Medicine*. 2010. № 3 (363). C. 221–232.
95. Storz U. Rituximab: How approval history is reflected by a corresponding patent filing strategy // *mAbs*. 2014. № 4 (6). C. 820–837.
96. Takahashi T. et al. Successful Rituximab Monotherapy in Advanced-stage, Epstein-Barr Virus-positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma in an Adolescent With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2021. № 4 (43). C. e498–e500.
97. Thiel J. et al. B cell repopulation kinetics after rituximab treatment in ANCA-associated vasculitides compared to rheumatoid arthritis, and connective tissue diseases: a longitudinal observational study on 120 patients // *Arthritis Research & Therapy*. 2017. № 1 (19). C. 101.
98. Thierry S. et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review // *Joint Bone Spine*. 2014. № 2 (81). C. 112–117.

99. Tony H.-P. et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID) // *Arthritis Research & Therapy*. 2011. № 3 (13). C. R75.
100. Trindade V. C. et al. An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus // *Pediatric Drugs*. 2021. № 4 (23). C. 331–347.
101. Tudesq J.-J. et al. Clinical and microbiological characteristics of the infections in patients treated with rituximab for autoimmune and/or malignant hematological disorders // *Autoimmunity Reviews*. 2018. № 2 (17). C. 115–124.
102. Van Vollenhoven R. F. et al. Longterm Safety of Patients Receiving Rituximab in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials // *The Journal of Rheumatology*. 2010. № 3 (37). C. 558–567.
103. Van Vollenhoven R. F. et al. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years // *The Journal of Rheumatology*. 2015. № 10 (42). C. 1761–1766.
104. Verweyen E. L., Schulert G. S. Interfering with interferons: targeting the JAK-STAT pathway in complications of systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) // *Rheumatology*. 2022. № 3 (61). C. 926–935.
105. Vos K. et al. Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis & Rheumatism*. 2007. № 3 (56). C. 772–778.
106. Weiner G. J. Rituximab: Mechanism of Action // *Seminars in Hematology*. 2010. № 2 (47). C. 115–123.
107. Weiss J. E., Ilowite N. T. Juvenile Idiopathic Arthritis // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2007. № 3 (33). C. 441–470.
108. Wiegering V., Girschick H. J., Morbach H. B-Cell Pathology in Juvenile Idiopathic Arthritis // *Arthritis*. 2010. (2010). C. 1–6.
109. Wilkinson M. G. L., Rosser E. C. B Cells as a Therapeutic Target in Paediatric Rheumatic Disease // *Frontiers in Immunology*. 2019. (10). C. 214.
110. Wu F. et al. B Cells in Rheumatoid Arthritis : Pathogenic Mechanisms and Treatment Prospects // *Frontiers in Immunology*. 2021. (12). C. 750753.

111. Yao X. et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers // *Pharmacology & Therapeutics*. 2014. № 2 (141). C. 125–139.
112. Yokota S., Iton Y., Origasa H. et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016. № 9 (75). C. 1654–1660.
113. Yoshifuji H. et al. Role of rituximab in the treatment of systemic sclerosis: A literature review // *Modern Rheumatology*. 2023. № 6 (33). C. 1068–1077.
114. Zulian F., Dal Pozlo R., Menghel A. et al. Rituximab for rapidly progressive juvenile systemic sclerosis // *Rheumatology*. 2020. № 12 (59). C. 3793–3797.

Список сокращений

CHAQ – the Childhood Health Assessment Questionnaire

CLTA4 – Cytotoxic T-lymphocyte Associated protein 4

FDA – Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)

Ig - иммуноглобулин

ILAR – International League of Associations for Rheumatology (Международная лига ревматологических ассоциаций)

IQR – Interquartile range, интерквартильный размах

JADAS71 – Juvenile Arthritis Disease Activity Score в 71 суставе

Me - медиана

NF-κB – nuclear factor kappa B cells

НК-клетки – Natural killer, естественные киллеры

ReACCh-Out – Research in Arthritis in Canadian Children emphasizing outcomes

SHARE – Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe

TNFR – tumor necrosis factor receptor

АКР – Американская коллегия ревматологов

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АНФ – антинуклеарный фактор

АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду

БАЛ– бронхоальвеолярный лаваж

БМПРП – болезнь-модифицирующие противоревматические препараты

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ВВИГ – иммуноглобулин для внутривенного введения

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

Г-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ГКС – глюкокортикостероиды

ИЛ – интерлейкин

ИМВП – инфекция мочевыводящих путей

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НЯ – нежелательное явление

ОКИ – острая кишечная инфекция

ОРИ – острая респираторная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор

САМ – синдром активации макрофагов

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

сЮИА – системный ювенильный идиопатический артрит

ФНО α – фактор некроза опухоли альфа

ЦМВ - цитомегаловирус

ЮИА – ювенильный идиопатический артрит