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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН **Алексеева Екатерина Иосифовна**

доктор медицинских наук **Дворяковская Татьяна Маратовна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Костик Михаил Михайлович

доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ушакова Светлана Анатольевна

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Защита состоится «___ »_____2024 года в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д.2, стр. 1 и на сайте http://www.nczd.ru.

Автореферат разослан «___»_____ 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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 (Petty R. et al., 2004).

Целью терапии ЮИА является достижение стойкой клинико-лабораторной ремиссии, достижение хорошего качества жизни, продолжения роста и развития ребенка. В настоящее время сформулирован подход к терапии ЮИА, который получил название «лечение до цели»: достижение 50% улучшения по педиатрическим критериям Американского колледжа ревматологов (АКРпеди) к 3 мес. терапии, стадии неактивной болезни по критериям C. Wallace – к 6 мес. и, для системного ЮИА (сЮИА), купирование лихорадки через 1 неделю (Ravelli A. и соавт., 2018).

До изобретения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) терапевтические возможности для больных ЮИА ограничивались длительным применением больших доз нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидов (ГКС), болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (БМПРП) (Stoll M. et al., 2013). С развитием фармацевтической промышленности расширялся терапевтический арсенал: в клинической практике стали применяться ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНО-α), антитело к CD20-В-лимфоцитам (ритуксимаб), блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт), ингибиторы интерлейкина (ИЛ) -1 (анакинра и канакинумаб), блокатор рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб). В настоящее время ГИБП первой линии для детей с системным ЮИА являются ингибитор рецептора ИЛ-6 – тоцилизумаб и ингибитор ИЛ-1β – канакинумаб; для пациентов с РФ-позитивным вариантом ЮИА – иФНО-α и блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов – абатацепт; для пациентов с другими вариантами ЮИА – иФНО-α (Onel K. et al., 2022). По результатам многочисленных многолетних исследований ГИБП высоко эффективны при ЮИА, однако у ряда пациентов наблюдается первичная или вторичная неэффективность или непереносимость биологических препаратов (Chhabra A. et al., 2020). 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 мышиного белка, направленное против антигена CD 20, находящегося на поверхности В-клеток (Weiner G. et al., 2010). В детской ревматологической практике препарат применяется «off-label» в терапии системной красной волчанки, системного склероза, системных васкулитов, описаны единичные случаи и несколько клинических исследований успешного лечения ЮИА, что является основанием для рассмотрения ритуксимаба в качестве возможного препарата для терапии резистентных форм заболевания.

Степень разработанности темы

Ритуксимаб высоко эффективен при ревматоидном артрите (РА) у взрослых; также описаны единичные случаи и результаты нескольких клинических исследований успешного лечения ЮИА, включающих максимально 60 пациентов, что является основанием для рассмотрения ритуксимаба в качестве возможного препарата для терапии резистентных форм заболевания (Alexeeva E. et al., 2011; Narváez J. et al., 2009, Kearsley-Fleet L et al., 2019). Основные данные о безопасности ритуксимаба представлены в работах, посвященных РА, онкологическим заболеваниям и диффузным заболеваниям соединительной ткани (ДБСТ). В

многочисленных исследованиях, включающих до 2500 пациентов с РА, показан высокий профиль безопасности ритуксимаба. Напротив, при применении ритуксимаба у больных с ДБСТ и онкологической патологией зарегистрировано большое количество инфекционных осложнений, что вероятно, обусловлено различиями в объеме сопутствующей иммуносупрессивной терапии и степени тяжести основного заболевания (Van Vollenhoven R. et al., 2010, Dale R. et al., 2014, Tudesq J. et al., 2018).

Единых протоколов ведения пациентов с ревматическими заболеваниями, получающих ритуксимаб, в настоящее время не существует. 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 противоревматической 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 серопозитивном по ревматоидному фактору полиартрите и других несистемных вариантах – у 89% и 85% пациентов, соответственно; стадия неактивной болезни по критериям C. 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 C. 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 C. 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 значимо 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 – оппуртонистическая инфекция (аспергиллы, пнемоцисты), и сепсисом;

– выявлено, что 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;

– 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 глкокортикостероидами; 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+B-лимфоцитам – ритуксимаба – у «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов с несистемным и системным ювенильным идиопатическим артритом, резистентным к стандартной терапии болезньмодифицирующими 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-B-клеточной терапии.

Полученные факты и сделанные на их основании выводы позволяют актуализировать тактику терапии различных вариантов 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 у пациентов с различными вариантами ЮИА.

Методология и методы исследования

Проведено длительное когортное ретроспективное исследование медицинской документации пациентов с различными вариантами ЮИА, получавших ритуксимаб. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы, межквартильного размаха, минимальных и максимальных значений; среднее число системных проявлений на 1 случай терапии ритуксимабом с указанием среднего арифметического, стандартного отклонения, минимальных и максимальных значений. Качественные показатели описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для определения наличия взаимосвязи между количественными переменными использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена; между количественными переменными – критерий Вилкоксона для связанных выборок. Между качественными переменными в несвязанных выборках – критерий χ-квадрат и точный

критерий Фишера, 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 более чем в 70% случаев; через 6 мес. стадия неактивной болезни по критериям C. 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 значимо 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 работу ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Результаты исследования включены в лекционный курс программ высшего образования (специалитета, ординатуры), повышения квалификации и профессиональной переподготовки («Педиатрия», «Избранные вопросы детской ревматологии») кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Степень достоверности результатов исследования

Исследование основывается на 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).

Личный вклад автора. 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. Текст диссертации изложен на 198 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и списка сокращений. Диссертация иллюстрирована 35 таблицами, 23 рисунками. Список литературы включает 114 источников, из которых 96 – в зарубежных изданиях.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Условия проведения. Работа выполнена на базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва) в ревматологическом отделении. Проведено ретроспективное исследование медицинской документации 102 пациентов с установленным диагнозом ЮИА, получавших ритуксимаб (рис.1).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №11 от 25.11.2021).

Критерии включения пациентов в исследование. Подтвержденный диагноз ЮИА согласно критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology), проведение терапии ритуксимабом (наличие согласия законного представителя пациента и пациента старше 15 лет на терапию ритуксимабом; проведение врачебной комиссии по назначению препарата «off-label»).

Критерии исключения пациентов из исследования. Отсутствие данных о состоянии пациента по причине неявки на медицинский осмотр; достижение возраста 18 лет; отмена терапии ритуксимабом (смена препарата на другой ГИБП).

Схемы применения исследуемого ГИБП (описание медицинского вмешательства). Ритуксимаб вводили внутривенно капельно: в дозе 375 мг/м^2 площади поверхности тела путем 4-х еженедельных введений или 1000 мг путем 2-х введений с интервалом в 2 недели. Необходимость проведения повторного курса и его объем определяли индивидуально в зависимости от активности заболевания, числа В-лимфоцитов периферической крови, наличия нежелательных явлений на фоне терапии.

Дизайн исследования



Рисунок 1. Дизайн исследования

Анализируемые показатели. Пол, возраст дебюта заболевания, возраст на момент начала терапии ритуксимабом. Предшествующая противоревматическая терапия.

• Активность заболевания в дебюте и на момент инициации терапии ритуксимабом. Клинические показатели: число системных проявлений и суставов с активным артритом на одного пациента; наличие/отсутствие и активность увеита. Лабораторные показатели: концентрация гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), концентрация С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови; в группе пациентов с РФ-позитивным полиартритом также определяли концентрацию ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) в крови.

• Активность болезни оценивалась согласно опросникам и шкалам, применяемым в ревматологии, в контрольных точках после назначения терапии (через 1, 3, 6, 12 мес., далее каждые 6 мес. до исключения пациента из исследования): оценка активности болезни врачом по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ); оценка состояния здоровья родителем пациента/пациентом по 100-мм ВАШ; выраженность функциональной недостаточности по опроснику CHAQ; индекс активности болезни JADAS71. Стадии неактивной болезни соответствовал индекс JADAS71<1 балла.

• Эффективность терапии оценивалась по критериям Американского колледжа ревматологов для педиатрических пациентов (АКРпеди30/50/70/90); достижение стадии неактивной болезни по критериям ремиссии C.Wallace.

• Стадия неактивной болезни по критериям ремиссии C.Wallace устанавливалась при: отсутствии активного суставного синдрома; системных проявлений ЮИА; 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 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., стадии неактивной болезни по критериям C.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 (любое неблагоприятное изменение в состоянии пациента, независимо от причинной связи с лечением) путем анализа медицинской документации и сбором анамнеза за межгоспитальный период. Нежелательные явления подразделялись по степени тяжести согласно общепринятой градации Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017. Мы подразделяли нежелательные явления на 3 группы – легкие (grade <3), серьезные (grade=3), жизнеугрожающие – (grade >3).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов с ЮИА, включенных в исследование

В исследование включены 102 пациента: 20 - с полиартритом, позитивным по РФ, 13 - с другими несистемными вариантам ЮИА, 69 – с сЮИА. Во всех трех группах преобладали девочки. Средний возраст дебюта заболевания составил 10,5 лет у пациентов с РФ позитивным ЮИА, 3 года - с другими несистемными вариантами и сЮИА, соответственно. Длительность заболевания до назначения ритуксимаба – 5 лет, 3,3 и 3,2 г., соответственно (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов с ЮИА, включенных в исследование (n=102)

Показатель	РФ-позитивный полиартрит (n=20)	Другие несистемные варианты ЮИА (n=13)	Системный ЮИА (n=69)
Пол девочки, абс. (%)	20 (100)	8 (62)	42 (61)
Пол мальчики, абс. (%)	-	5 (38)	27 (39)
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]	3,2 (2,2-6,5) [0,2-15,74]
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]	3,3 (1,5-6,5) [0,15-16,35]
Число суставов с активным артритом, Me (IQR), [min;max]	12 (9;15) [2;28]	8 (6;22) [1;40]	6 (4;17) [0;40]
CHAQ, баллы, Me (IQR), [min;max]	1,25 (1;1,8) [0,42;2,1]	1,8 (1,3;2,1) [0,4;2,2]	1,64 (1,18;2,1) [0,22;2,88]
ВАШ врача, баллы, Me (IQR), [min;max]	42 (34;42) [21;54]	40 (37;42) [21;52]	42 (36;47) [19;67]
ВАШ родителя/пациента, баллы, Me (IQR), [min;max]	54 (49;63) [42;78]	54 (46;62) [30;87]	57 (52;67) [32;89]
СОЭ, мм/ч, Me (IQR), [min;max]	22 (20;43) [20;67]	49 (39;51) [20;89]	48 (35;63) [20;98]
СРБ, мг/л, Me (IQR), [min;max]	6,75 (0;16,51) [0;163,65]	13,4 (12;30) [0;67]	53,1 (26,05;165) [0;244]
JADAS71, баллы, Me (IQR), [min;max]	22,15 (17,5;27,22) [8,4;41,7]	22,4 (14,9;33) [8,7;56,1]	19,55 (14,68;30,68) [5;58,4]

Несмотря на проводимую терапию у всех пациентов, включенных в исследование, наблюдалась высокая активность заболевания, о чем свидетельствует число суставов с активным артритом, активность болезни по ВАШ врача и индексу JADAS71, плохое самочувствие по ВАШ родителя/пациента, высокие лабораторные показатели активности (СОЭ, СРБ – при всех вариантах ЮИА, число лейкоцитов и тромбоцитов крови – при сЮИА, РФ и АЦЦП – при РФ-позитивном ЮИА) (табл. 1). До назначения ритуксимаба НПВП и

БМПРП получали все пациенты, пероральные и парентеральные ГКС – более половины, ГИБП – 15% с РФ-позитивным, 11% – с другими несистемными вариантами, 33% – с системным ЮИА: 1 ГИБП получали 40%, 77% и 29% пациентов, соответственно, 2 и более – 35%, 8% и 19% пациентов, соответственно (табл. 2).

Таблица 2. Предшествующая терапия у пациентов с различными вариантами ЮИА (n=102)

Препараты	РФ-положительный ЮИА (n = 20)	Другие варианты ЮИА (n = 13)	Системный ЮИА (n=69)
ГКС per os, абс. (%)	11 (55)	4 (30)	58 (84)
Внутривенные ГКС	15 (75)	6 (46)	59 (86)
Внутрисуставные ГКС	7 (35)	8 (62)	24 (35)
Метотрексат	20 (100)	13 (100)	59 (86)
Лефлуномид	12 (60)	3 (23)	10 (14)
Циклоспорин	1 (5)	6 (46)	50 (72)
Циклофосфамид	1 (5)	-	4 (6)
Сульфасалазин	1 (5)	1 (8)	-
Терапия ГИБП			
«Биологически-наивные»	5 (25)	2 (15)	36 (52)
В анамнезе получали ГИБП	15 (75)	11 (85)	33 (48)
Один ГИБП	8 (40)	10 (77)	20 (29)
Два и более ГИБП	7 (35)	1 (8)	13 (19)
Ингибиторы ФНО-α	8 (40)	11 (85)	18 (26)
Абатацепт	13 (65)	-	2 (2,9)
Канакинумаб	-	-	9 (13)
Тоцилизумаб	-	-	21 (30)

Эффективность ритуксимаба у пациентов с различными вариантами ЮИА

Динамика системных проявлений у пациентов с системным ЮИА

До назначения ритуксимаба системные проявления отмечались в 67/76 (88%) случаев, среднее число системных проявлений на 1 пациента составило 2,19. Через 1 мес. активные системные проявления регистрировались в 39% (29/74) случаев: лихорадка – в 4/74 (5%) (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). Через 6 мес. активные системные проявления наблюдались в 20% (14/68) случаев.

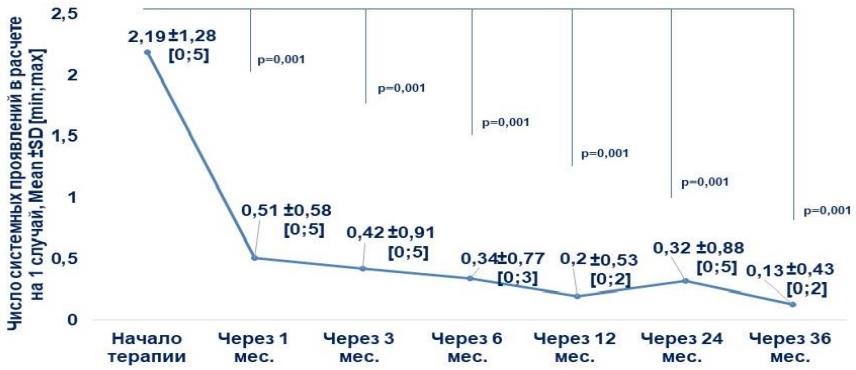


Рисунок 2. Динамика числа системных проявлений на один случай сЮИА на фоне терапии ритуксимабом

Через 12 и 24 мес. системные проявления зарегистрированы в 8/54 (14,8%) и 8/44 (18%) случаев. Через 48 мес. - ни у одного из 22 пациентов. В течение всего периода наблюдения среднее число системных проявлений на 1 пациента достоверно уменьшилось с 2,19±1,28 - до начала терапии ритуксимабом до 0,13±0,43 – через 36 мес. (рис.2). Таким

образом, при сЮИА внесуставные проявления купировались в 60%, фебрильная лихорадка – в 94% случаев назначения ритуксимаба.

Динамика клинических и лабораторных показателей активности

Терапия ритуксимабом сопровождалась быстрым, выраженным противовоспалительным эффектом (табл. 3). Уже через 1 мес. после первого введения у тяжелых пациентов со всеми вариантами ЮИА достоверно снизилась активность суставного синдрома, улучшилось самочувствие, по мнению пациента/родителя (ВАШ), и повысилась функциональная способность. Об этом свидетельствует статистически значимое уменьшение числа суставов с активным артритом, индекса функциональной недостаточности CHAQ, активности болезни, по мнению врача (ВАШ), и индексу JADAS71. Снижение клинической активности заболевания сопровождалось положительной динамикой лабораторных показателей: достоверным повышением уровня гемоглобина крови, снижением сывороточной концентрации СРБ и СОЭ, числа лейкоцитов и тромбоцитов крови при сЮИА; титра РФ в крови - при полиартрите, позитивном по РФ (табл. 3).

Эффективность терапии по критериям АКРпеди и C. Wallace

Через 3 мес. от начала терапии ритуксимабом 30%/50%/70%/90% улучшение по критериям АКРпеди зарегистрировано у 100%/89%/79%/37% пациентов с РФ-позитивным полиартритом, 92%/85%/77%/38% - с другими несистемными вариантами и в 84%/73%/48%/29% случаев сЮИА. Через 6 мес. – у 89/83/78/39%, 92%/92%/75%/58% и в 78%/70%/49%/32% случаев, через 12 мес. – у 88%/81%/75%/50%, 82%/82%/73%/45% и в 80%/69%/54%/32% случаев, соответственно.

Через 18, 24 и 30 мес. в группе РФ-позитивного ЮИА 30%-е улучшение зарегистрировано 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. В группе других несистемных вариантов ЮИА 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 – 80%. Такие же показатели сохранялись и через 30 мес. наблюдения. В группе системного ЮИА через 24 мес.– 30%/50%/70%/90% улучшение зарегистрировано в 77%/77%/66%/48% случаев. Через 36 мес. и 48 мес. – в 87%/84%/68%52% и 86%/86%/82%/68% случаев, соответственно.

Стадия неактивной болезни/ремиссии по критериям C.Wallace через 6 мес. зарегистрирована у 7/18 (39%) и 7/13 (54%) пациентов с РФ-позитивным и другими несистемными вариантами ЮИА, соответственно, и в 29/68 (43%) случаев сЮИА, ремиссия через 12 мес. - у 12/16 (75%), 6/11 (55%) пациентов и – в 21/54 (39%) случаев, соответственно.

Через 30 мес. ремиссия регистрировалась у 50% и 69% пациентов с РФ-позитивным полиартритом и другими несистемными вариантами заболевания, соответственно; через 48 мес. – в 52% случаев системного ЮИА. Средняя длительность ремиссии при РФ-позитивном полиартрите составила 6 (IQR 3–12) [3;12] мес., при других несистемных вариантах – 12 (IQR 6,75–29,75) [3;111] мес., при сЮИА -19,5 (IQR 7–26,5) [1,5;158] мес.

Эффективность терапии согласно парадигме «лечение до цели»

Через 3 мес. после первого введения ритуксимаба критерий АКРпеди50 достигнут в 73% случаев сЮИА; у 89% и 85% пациентов с РФ-позитивным полиартритом и другими несистемными вариантами ЮИА, соответственно; стадия неактивной болезни по критериям C. Wallace через 6 мес. – в 43% случаев, у 39% и 58% пациентов, соответственно.

Таблица 3. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии ритуксимабом у пациентов с различными вариантами ЮИА (n=109 случаев назначения)

Варианты ЮИА	Контрольные точки						
	Фон	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 24 мес	Через 36 мес
РФ-позитивный	**n=20**	**n=20**	**n =20**	**n =18**	**n=16**	**n=4**	**n=2**
Другие несистемные	**n=13**	**n=13**	**n =13**	**n=12**	**n=11**	**n=10**	**n=8**
Системный	**n=76**	**n=74**	**n=73**	**n=68**	**n=54**	**n=44**	**n=31**
Число суставов с активным артритом, Me (IQR) [min; max]	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;24]	0 (0–6) [0;24]	2 (0–0) [0;0]
	8 (6–22) [1;40]	0* (0–0) [0;4]	0* (0–1) [0;4]	0* (0–2) [0;13]	0* (0–1,5) [0;12]	0* (0–0) [0;38]	0* (0–3) [0;10]
	6 (4–17) [0;40]	0* (0–5) [0;28]	2* (0–6) [0;31]	0* (0–6) [0;46]	0* (0–6) [0;31]	0* (0–1) [0;28]	0* (0–1) [0;26]
CHAQ, баллы Me (IQR) [min; max]	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]	0,03* (0,02–0,17) [0,01;1,8]	0,095(0,035–0,56) [0,02;1,8]	0,2(0,19–0,22) [0,17;0,23]
	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]	0,08*(0,02–0,18) [0,02;0,8]	0,02*(0,02–0,02) [0,01;2,1]	0,02*(0,01–0,38) [0,01;1]
	1,64 (1,18–2,1) [0,22;2,88]	0,4* (0,07–0,8) [0,01;1,91]	0,12* (0,02–0,6) [0,01;2,84]	0,14* (0,02–0,89) [0;6]	0,085* (0,02–0,68) [0,01;2,1]	0,03* (0,02–0,7) [0,01;2,1]	0,04* (0,01–0,37) [0;2,3]
ВАШ врача, баллы Me (IQR) [min; max]	42 (34–42) [21;54]	18* (9–24) [6;32]	8* (7–10) [4;42]	8* (7–21) [5;44]	8* (7–26) [3;38]	7 (6–14) [6;35]	16 (13-20) [9;23]
	40 (37–42) [21;52]	17* (12–21) [7;28]	9* (6–18) [2;34]	7* (6–14) [3;38]	8* (7–16) [3;23]	6* (4–7) [3;37]	4* (4–21) [1;23]
	42 (36–47) [19;67]	21* (15–27) [6;52]	18* (8–28) [2;67]	17* (6–32) [3;67]	14* (6–28) [2;54]	7* (5–19) [2; 44]	7* (4–20) [2;56]
ВАШ родителя/ пациента, баллы Me (IQR)[min;max]	54 (49–63) [42;78]	28* (14–32) [8;44]	9* (9–16) [6;55]	9* (9–38) [7;53]	9* (8–36) [6;54]	10 (8–20) [7;45]	29 (20–37) [12;45]
	54 (46–62) [30;87]	23* (21–30) [10;45]	12* (7–26) [4;42]	9* (7–22) [5;42]	9* (8–22) [4;42]	8* (6–8) [4;64]	6* (5–33) [4;45]
	57 (52–67) [32;89]	32* (24–40) [8;70]	26* (12–38) [5;90]	23* (8–43) [4;88]	21* (8–40) [5;78]	12* (7–29) [4;65]	12* (7–30) [4;77]
JADAS71, баллы, Me (IQR) [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* (0–7,28) [0;31]	1,6 (0–10,15) [0;31]	4(3–5) [2;5]
	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]	0* (0–4,5) [0;20,3]	0*(0–0) [0;48,4]	0* (0–8) [0;17]
	19,55(14,68–30,68) [5;58,4]	6,2*(3,25–9,93) [0;36]	5*(1–12) [0;49]	4*(0–14,2) [0;62,5]	3,5*(0–12,25) [0;43,5]	0,5*(0–5,3) [0;37,5]	1*(0–6,2) [0;40]
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;21]	0 (0–2,5) [0;10]	13(6–19) [0;25]
	13,4 (12–30) [0;67]	0* (0–0) [0;7]	0* (0–0) [0;40]	0* (0–2,725) [0;31]	0 (0–0) [0;46]	0* (0–0) [0;15]	0 (0–2,5) [0;20]
	53,1 (26,05–165) [0;244]	7* (0–15) [0;184]	10* (0–23) [0;193]	7* (0–19,3) [0;205]	0*(0–14,25) [0;8,42]	0* (0–16,3) [0;93]	0* (0–15) [0;128]
СОЭ, мм/ч, Me (IQR)[min; max]	22 (20–43) [20;67]	20* (20–20) [20;22]	20* (20–20) [20;23]	20* (20–20) [4;29]	20* (20–20) [20;41]	20 (20–26)[20;42]	25 (23–28) [20;30]
	49 (39–51) [20;89]	20* (20–20) [20;50]	20* (20–20) [3;90]	20* (20–20) [3;90]	20* (20–20) [2;43]	20* (20–20)[20;45]	20 (20–20) [20;44]
	48 (35–63) [20;98]	20* (20–28,5)[20;58]	20* (20–38) [20;79]	20* (20–36) [2;73]	20* (20–22)[14;65]	20* (20–20) [10;67]	20* (20–21) [20;55]

Таблица 3. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии ритуксимабом у пациентов с различными вариантами ЮИА (n=109 случаев назначения) (продолжение)

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]	59* (10,25–219,75)[0;505]	162 (0–339,75) [0;387]	177 (89–266) [0;354]
	568 (543–635) [423;760]	0* (0–0) [0;45]	0* (0–0) [0;12]	0* (0–26,5)[0;275]	37* (9,5–156)[0;436]	80* (61,75–165,5) [12;231]	99* (44–240) [1;505]
	563 (365–656) [0;1436]	4* (0–15) [0;126]	0* (0–0) [0;219]	2* (0–16) [0;201]	10* (0–91) [0;544]	48* (3–84) [0;678]	78* (0–213) [0;598]
Гемоглобин, г/л, Me (IQR) [min; max]	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-
	100 (86–109) [57;136]	105* (96–112) [67; 143]	106* (95–118) [62;342]	110* (102–120) [74;149]	110* (100–126) [86;143]	123* (106–133) [62;153]	123* (114–131) [97; 166]
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (IQR) [min; max]	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-
	509,5 (357–690) [75;2654]	432* (342–501) [84;877]	445* (361–553) 216;1303]	432* (331–553) [226;1233]	378* (293–487) [204;999]	347* (274–465) [196;995]	324* (276–400) [128;855]
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (IQR) [min; max]	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-
	14,02 (8,92–20) [0,82;39,04]	10,67* (8,28–12,68) [5,3;37,1]	10,04* (7,49–12,88) [2,81;36,7]	8,86* (6,9–12,59) [2,55;28,1]	8,77* (7,45–11,35) [3,1;23,6]	7,45* (6,27–9,89) [3,67;23,6]	7,89* (6,57–10,36) [3,1;19,5]

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

Таблица 4. 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**
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]
	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]
CHAQ, 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]
	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]
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]
	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]

Таблица 4. 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]	58 (54–65)[33;84]	31* (24–34) [7;52]	23* (9–39) [5;80]	20* (8–38) [4;78]	16* (8–35) [5;54]	11* (7–31) [4;62]	12* (7–30) [4;77]	8* (7–11) [6;56]
	57 (47–70) [32;89]	36* (24–42) [8;60]	27* (13–38) [7;90]	28* (10–44) [6; 88]	23* (9–42) [6;78]	12* (8–28) [5;65]	11* (5–27) [4;56]	7* (5–19) [4;44]
JADAS71, баллы, Me (IQR) [min; max]	19,6(14,9–30,6) [9;47]	5* (3–9,4) [0;36]	5* (1–11) [0;25]	3* (0–13) [0;26]	2,5* (0–11,13) [0;25]	0* (0–7) [0;38]	1* (0–6,2) [0;39,7]	0* (0–1) [0;19]
	19,6 (14,2–30,9) [5;58,4]	7* (4–11) [0;27]	4,8* (1–12,5) [0;49]	4,35* (0,3–15,8) [0;63]	5,6* (0,3–17) [0;44]	1,1* (0–3,5) [0;36,5]	1* (0–5,6) [0;11]	1* (0–3) [0;17]
Гемоглобин, г/л, Me (IQR) [min; max]	97 (84–103) [57;136]	106* (97–111) [67;143]	107* (101–118) [70;143]	112* (102–119) [77;149]	112* (103–126) [89;143]	123* (105–132) [62;583]	127* (114–135) [97;166]	128* (118–137) [102;155]
	101 (87–110) [63;130]	104 (96–114) [67;135]	105 (88–115) [62; 342]	109* (100–109) [74;137]	108 (99–126) [86;136]	121* (109–135) [93;182]	119* (114–123) [104;132]	125* (116–131) [102;132]
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (IQR) [min; max]	15 (9,73–20,8) [5,4;39]	11,7* (8,9–14,3) [5,3;37,1]	10,5* (7,6–13,6) [4,2;19,8]	8,5* (6,7–11,5) [2,6;28,1]	7,9* (6,8–10,5) [4,9;23,6]	7,95* (6,45–9,6) [4,06;23,6]	7,98* (6,73–11,75) [3,1; 19,5]	7,8* (5,9–8,44) [3,9; 12,5]
	12,47(8,4–18,9) [0,82;36,17]	9,33* (7,85–11,96) [5;7,34]	9,42* (7,5–12,3) [2,81;36,72]	9,71*(7,08–13,53)[2,81;22,6]	9,65* (7,7–12,4) [3,1;19,8]	7,4* (5,83–10,5) [3,67;19,2]	7,7* (6,2–8,9) [4,44; 12,1]	6,7* (6,29–7,25)[4,45;15,37]
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (IQR) [min; max]	517 (371–617) [100;1654]	434* (353–485) [236;834]	385* (348–539) [216;1303]	413 (332–537) [226;1233]	357* (291–459) [204;860]	347* (271–533) [196;995]	324* (248–384) [128;801]	274* (260–312) [195;544]
	485 (346–694) [75;912]	420* (335–508) [84;877]	480 (378–617) [231;992]	441 (334–587) [243; 1002]	407* (327–547) [259 ;999]	347* (297–443) [207;805]	316* (278–452) [244;855]	274* (265–345) [221; 649]
СРБ, мг/л, Me (IQR) [min; max]	55 (35,4– 58,3) [0;160]	0*# (0–10) [0;56]	10* (0–19,5) [0;193]	10* (0–20) [0;77]	0* (0–12,5) [0;120]	0* (0–20) [0;93]	0* (0–23,5) [0;128]	0* (0–0) [0;29]
	43 (25–70) [0;244]	10* (0–21,5) [0;184]	11,5* (0–32,7) [0;177]	6,67* (0–15) [0;205]	6* (0–13,8) [0;50]	0* (0–12,8) [0;57]	0* (0–2) [0;21]	0* (0–12) [0;15]
СОЭ, мм/ч, Me (IQR) [min; max]	22,3# (20–28) [1;46]	20* (20–20) [20;56]	20* (20–20) [0;193]	20* (20–20) [20;77]	20* (20–20,5) [20;120]	20* (20–20) [20;61]	20* (20–23,5) [20;128]	20* (20–20) [20;29]
	42 (22–61) [20;82]	20* (20–28) [20;55]	27,5* (20–43,5) [20;79]	20* (20–45) [20;68]	20* (20–26) [14;65]	20* (20–20) [10;55]	20* (20–21) [20;55]	20* (20–20) [20;42]
CD 20, клеток/мкл, Me (IQR) [min;max]	600 (522–660) [211;996]	4* (0–12) [0;102]	0* (0–1) [0;23]	4* (0–23) [0;201]	14* (0–176) [0;544]	48* (3–67) [0;547]	78* (0–133) [0;556]	123* (25–347) [0;564]
	535# (196–638) [0;1436]	4* (0–18) [0;126]	0* (0–0) [0;219]	0* (0–14) [0;95]	5* (0–56) [0;436]	43* (3–104) [0;678]	96* (27–277) [0;598]	230* (3–466) [0;546]

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

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

Деплеция 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 с несистемными вариантами, в 62/76 (82 %) случаев – с системным ЮИА. Через 6 мес. - у 18/30 (60%) и 55/68 (80%), через 12 мес. – у 10/27 (37%) пациентов и в 34/54 (63%) случаев, соответственно.

Динамика терапии ГКС

Высокая терапевтическая эффективность ритуксимаба обеспечила стероидсберегающий эффект при всех вариантах ЮИА: пациентам с несистемными и системным ЮИА, соответственно, суточная доза пероральных ГКС 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 сЮИА, ГКС для перорального приема de novo назначены в 4-х случаях сЮИА.

<u>Сравнительная оценка эффективности терапии ритуксимабом у «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов с сЮИА</u>

Ритуксимаб назначали в 76 случаях сЮИА, 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) случаев сЮИА (табл. 4).

На момент назначения ритуксимаба длительность болезни и возраст «биологически наивных» пациентов был достоверно меньше, чем «биологически ненаивных». Активные системные проявления отмечались в 80% и 97% (среднее число системных проявлений на 1 случай - 2,39±0,16 и 2,08±0,16, соответственно), суставной синдром - в 97% и 93% «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев, соответственно; значимое повышение СОЭ, концентрации СРБ в сыворотке крови, тромбоцитоз, лейкоцитоз, снижение уровня гемоглобина крови. Заболевание характеризовалось высокой активностью по ВАШ врача и индексу JADAS71, плохим самочувствием по ВАШ родителя/пациента, функциональной недостаточностью по индексу CHAQ (табл. 4).

Динамика клинических и лабораторных показателей активности

Терапия ритуксимабом сопровождалась быстрым, выраженным противовоспалительным эффектом в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях сЮИА. Уже через 1 мес. частота системных проявлений статистически значимо уменьшилась и составила 54% и 31% (до начала терапии 94% и 80%, соответственно); через 3 и 6 мес. - 23% и 32%, в «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаях. Через 12 мес. системные проявления сохранялись в 11 и 23% случаев, Лихорадка приняла субфебрильный характер и регистрировалась в 11% и 19% случаев. Через 24 мес. системные проявления заболевания наблюдались в 21% и 15% «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев назначения ритуксимаба, соответственно: эпизоды подъема температуры – в 21% и 10%. Лихорадка носила субфебрильный характер. Через 48 мес. системные проявления не зарегистрированы ни у одного пациента, оставшегося в исследовании (табл. 4). Число системных проявлений на один случай достоверно снизилось уже через 1 мес. после первого введения ритуксимаба, и в течение всего периода наблюдения достоверно не отличалось в обеих подгруппах пациентов с сЮИА (рис. 3). Через 1 мес. активность суставного синдрома снизилась, самочувствие, по мнению пациента/родителя (ВАШ) улучшилось, и повысилась функциональная способность «биологически наивных» и «биологически ненавивных» пациентов с сЮИА (табл. 4). Об этом свидетельствует статистически значимое уменьшение числа суставов с активным артритом, индекса функциональной недостаточности CHAQ, активности болезни, по мнению врача (ВАШ), и индекса JADAS71 (табл. 4). Снижение клинической активности заболевания сопровождалось

положительной динамикой лабораторных показателей: достоверным повышением уровня гемоглобина крови, снижением сывороточной концентрации СРБ и СОЭ, числа лейкоцитов и тромбоцитов крови. За все время наблюдения статистически значимых различий между группами не обнаружено (p>0,05) (табл. 4).



Рис. 3. Динамика системных проявлений на один «биологически наивный» и «биологически ненаивный» случай сЮИА на фоне терапии ритуксимабом

Эффективность терапии согласно парадигме «лечение до цели»

К 3-му месяцу наблюдения 50%-е улучшение по критериям АКРпеди достигнуто в 77% и 68%; стадия неактивной болезни по критериям C.Wallace через 6 мес. - в 45% и 41% «биологически наивных» и «биологически ненаивных» случаев, соответственно. Достоверной разницы между группами по двум целевым точкам не выявлено.

Безопасность терапии ритуксимабом

Длительность наблюдения составила 282 пациенто-года. Всего за 6 лет наблюдения зарегистрировано 423 НЯ у 87/102 (85%) пациентов, включенных в исследование (табл. 5).

Нежелательные явления разделены на три группы: инфузионные, инфекционные и иные (неинфузионные, неинфекционные). Инфузионные реакции зарегистрированы у 44% пациентов, 98/423 (23%) случаев (34,8 на 100 пациенто-лет); инфекционные – у 77,5%, 162/423 (38,3%) случаев (57,4/100 пациенто-лет); иные (неинфузионные и неинфекционные) – у 44% пациентов, 163/423 (38,5%) случаев (57,8/100 пациенто-лет). У большинства пациентов регистрировались сочетания НЯ: у 34% – инфекционных и инфузионных, у 28% – инфекционных и иных (табл. 5). 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

Большая часть НЯ (89%) классифицировались как легкие (grade <3), 9% – серьезные (grade=3), 2% – жизнеугрожащие (grade>3). Наиболее часто НЯ регистрировались в первый год терапии ритуксимабом: инфекционные НЯ - у 67,6% пациентов, инфузионные реакции – у 43,1%, иные нежелательные явления – у 31,3%; в течение второго года – у 29,4%, 17,6% и 21,5% пациентов, соответственно. В течение третьего года наблюдения инфекционные НЯ зарегистрированы у 16,6%, инфузионные – у 5,9%, иные – у 6,8% пациентов. В течение последующих лет наблюдения частота развития НЯ значительно сократилась. 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: 2,4% – первого, 1,3% – второго и 3,6% – третьего (табл. 5).

Инфузионные реакции

В 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). Частота развития инфузионных реакций не зависела ни от проводимой плановой пульс-терапии ГКС (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.

Таблица 5. 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
Из них:							
grade < 3, абс. (%)	216 (87)	70 (87,5)	51 (93)	26 (96)	10 (100)	2 (100)	375 (89)
grade = 3, абс. (%)	27 (11)	9 (11)	2 (3,6)	1 (4)	-	-	39 (9)
grade > 3, абс.(%)	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)

Инфекционные нежелательные явления

Всего за время наблюдения зарегистрировано 162 случая инфекционных НЯ (57,4/100 пациенто-лет). Наиболее часто развивались пневмония – 45/162 (28%) случаев, инфекции ЛОР-органов – 32/162 (19,8%), инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) – 22/162 (13,6%). Реже - острые респираторные инфекции (ОРИ) – 15/162 (9%), острые кишечные инфекции – 10/162 (6,2%), инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки – 8/162 (5,6%), стоматит и

инфекции ротовой полости – 9/162 (5,6%), герпес-вирусные инфекции – 8/162 (4,9%); грибковое поражение слизистых – 5/162 (3,1%), инфекции половых органов – 3/162 (1,8%), сепсис – 3/162 (1,8%), туберкулез и гнойный гонит – 1/162 (0,6%).

Достоверно чаще инфекционные НЯ, в том числе тяжелые, наблюдались ($p<0,001$) в первый год терапии. Частота серьезных нежелательных явлений (grade=3) составила 8,5/100 пациенто-лет, жизнеугрожающих (grade> 3) – 2,5/100 пациенто-лет. Частота серьезных нежелательных явлений (grade=3) составила 8,5/100 пациенто-лет.

Пневмонии

Всего зарегистрировано 45/162 (28%) случаев пневмонии (16/100 пациенто-лет). 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. 4). 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 с последующей коррекцией в соответствии с установленным этиологическим фактором. При тяжелом течении пневмонии или обширным поражением легких, проводилась комбинированная антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия. В 44/45 (98%) случаев пневмония полностью разрешилась, в 1/45 (2%) – зарегистрирован летальный исход (интерстициальная пневмония на фоне инфекции COVID-19). До включения ко-тримоксазола в протокол ведения пациентов в условиях терапии ритуксимабом (2013г.) пневмоцистная пневмония развилась в 9/45 (20%) случаев после включения – в 1/45 (2%).

Инфекционные осложнения со стороны ЛОР-органов

Инфекции ЛОР-органов, к которым относили синусит, аденоидит, тонзиллит, встречались вторыми по частоте, всего зарегистрировано 32/162 (19,8%) случаев инфекции ЛОР-органов, пациентам проводилась антибактериальная терапия.

Инфекции мочевыделительной системы

Всего зарегистрировано 22/162 (13,6%) случаев инфекций мочевыделительной системы (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 – 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 ОРИ; в 10/162 (6,2%) – острая кишечная инфекция; 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 (опоясывающий герпес, ветряная оспа, вирус Эпштейна-Барр и цитомегаловирус; назначались ганцикловир, ацикловир и иммуноглобулин человека нормальный); в 5/162 (3,1%) – грибковые поражения слизистых (назначался флуконазол); в 3/162 (1,8%) – инфекции половых органов; в 1/162 (0,6%) – очаговый туберкулез легких (направлен на лечение в профильное учреждение) в

1/162 (0,6%) случаев – посттравматический гнойный гонит с неизвестным этиологическим фактором.

На частоту развития инфекционных событий значимо влияла фоновая терапия иммунодепрессантами: чем больше пациент получал иммунодепрессантов, тем достоверно чаще развивались инфекционные осложнения ($p<0,001$). Применение пероральных ГКС в дозе ≥ 0,5 мг/кг/сут. достоверно увеличивало риск развития инфекционных осложнений ($p=0,013$).

Иные нежелательные явления

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

Цитопения

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

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, 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 иммуноглобулин в крови соответствовал референсным значениям у всех пациентов. Достоверное снижение уровня IgM и IgG в крови зарегистрировано после первой инфузии ритуксимаба ($p<0,05$), снижения уровня IgA в крови не выявлено ($p>0,05$). 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; проводилась заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным (ВВИГ). В течение второго года гипогаммаглобулинемия зарегистрирована у 10/80 (12,5%) пациентов, из них у 4-х – повторно, несмотря на проведенное заместительной терапии ВВИГ. В течение третьего года – у 11/58 (19%), четвертого – у 3/41 (7,3%), пятого – у 1/28 (3,6%) пациентов. В течение шестого года наблюдения снижение уровня IgG в крови не зарегистрировано. Снижение уровня IgM в крови наблюдалось у 16/102 (16%) пациентов: в течение 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 снижение уровня IgM в крови не зарегистрировано ни у одного пациента. Снижение уровня иммуноглобулинов в крови достоверно коррелировало с частотой развития инфекционных осложнений (для Ig M – $p = 0,01$; Ig G – $p = 0,009$; Ig A – $p =0,0007$).

Достоверной корреляции между числом нейтрофилов и лимфоцитов крови и частотой развития инфекционных осложнений не выявлено ($p>0,05$), вероятно, по причине быстрой

коррекции нейтропении и малого числа наблюдений, при которых длительно персистировала нейтропения. 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.

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 противоревматической 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 серопозитивном по ревматоидному фактору полиартрите и других несистемных вариантах - у 89% и 85% пациентов, соответственно; стадия неактивной болезни по критериям C. 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 C. 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 C. 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 сЮА.
7. Нежелательные явления терапии ритуксимабом развиваются у 85% пациентов с ювенильным артритом: 89% – легкой степени (grade <3); 9% – серьезные (grade=3), 2% – жизнеугрожащие (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 значимо 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, пнемоцисты), 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 с ЮИА.

Мониторинг эффективности

- 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, C.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 3 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

- 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 о развитии 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

- 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 ГКС 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 ВВИГ 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

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кондратьева Н.М., Дворяковская Т.М., Криулина Т.Ю., Исаева К.Б., Чомахидзе А.М., Ломакина О.Л., Чибисова К.В., Криулин И.А., Крехова Е.А., Цулукия И.Т., Ботова М.С., Шингарова М.Ш., Кокина М.Ю., Алексеева Е.И. Эффективность применения ритуксимаба у пациентов с юношеским артритом без системных проявлений. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(3): 56–66. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-3-56-662.**
2. **Кондратьева Н.М., Дворяковская Т.М., Криулина Т.Ю., Исаева К.Б., Чомахидзе А.М., Ломакина О.Л., Чибисова К.В., Криулин И.А., Крехова Е.А., Цулукия И.Т., Ботова М.С., Шингарова М.Ш., Кокина М.Ю., Семикина Е.Л., Акулова С.С., Тепаев Р.Ф., Алексеева Е.И. Эффективность ритуксимаба в терапии системного ювенильного идиопатического артрита. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(6): 27–44. DOI:10.20953/1817-7646-2023-6-27-443.**
3. **Кондратьева Н.М., Дворяковская Т.М., Криулина Т.Ю., Исаева К.Б., Чомахидзе А.М., Ломакина О.Л., Чибисова К.В., Криулин И.А., Крехова Е.А., Фетисова А.Н., Цулукия И.Т., Ботова М.С., Шингарова М.Ш., Кокина М.Ю., Семикина Е.Л., Акулова С.С., Алексеева Е.И. 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: 10.20953/1817-7646-2024-1-7-254.**
4. **Кондратьева Н.М., Дворяковская Т.М., Криулина Т.Ю., Исаева К.Б., Чомахидзе А.М., Ломакина О.Л., Чибисова К.В., Криулин И.А., Крехова Е.А., Фетисова А.Н., Цулукия И.Т., Ботова М.С., Шингарова М.Ш., Кокина М.Ю., Алексеева Е.И. Безопасность долгосрочного применения ритуксимаба у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом: результаты когортного ретроспективного исследования». Вопросы практической педиатрии. 2024; 19(1): 8-19. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-2-33-58.**
5. Efficacy and safety of rituximab in patients with RF-positive juvenile idiopathic arthritis N. Kondrateva, E. Alexeeva, T. Dvoryakovskaya, O. Lomakina, A. Fetisova, K. Isaeva, A. Chomakhidze, K. Chibisova , I. Tsulukiya, M. Botova, I. Kriulin, E. Krekhova, M. Shingarova, T. Kriulina Pediatric Rheumatology 2023, 21(Suppl 2):P037