ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

На правах рукописи

Валиева Сания Ириковна

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

14.01.08 – Педиатрия

14.01.22 – Ревматология

Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Академик РАН,
профессор А.А. Баранов

доктор медицинских наук,
профессор Е.И. Алексеева

Москва – 2014 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений ……4

Введение ……..5

Глава 1. Обзор литературы ……...……...13

1.1. Общая характеристика..……...13
1.2. Эпидемиология……. 14
1.3. Современные представления о патогенезе сЮИА……...….15
1.4. Современные подходы к лечению сЮИА……..26

Глава 2. Материалы и методы исследования ……41

Глава 3. Эффективность пульс-терапии метотрексатом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим ……53

Глава 4. Эффективность терапии ритуксимабом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом……82

Глава 5. Эффективность терапии тоцилизумабом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом……...118

Глава 6. Сравнительная эффективность пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом……...146

Глава 7. Анализ эффективности «переключения» на противоревматический препарата с другим механизмом действия у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом ……...183

Глава 8. Оценка эффективности «переключения» с ритуксимаба и тоцилизумаба на ингибиторы ФНОа у пациентов системным ювенильным идиопатическим артритом с ремиссией системных проявлений и активным артритом …….243

Клинический пример……...264

Обсуждение результатов исследования……307

Выводы…….328

Практические рекомендации……..331

Список литературы…….....338

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЮИА- ювенильный идиопатический артрит

сЮИА – системный ювенильный идиопатический артрит

АПК – антиген презентирующая клетка

ИДК – индерштатные дендритные клетки

МНС – главный комплекс гистосовместимости (Major histocompatibility complex)

ИЛ – интерлейкин

$АКР_{педи}$ – педиатрические критерии эффективности терапии Американской коллегии ревматологов

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОРИ – острая респираторная инфекция

РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ФНО α – фактор некроза опухолей альфа

ИНФ-γ – интерферон гамма

НК – клетки – натуральные киллеры

CHAQ – the Childhood Health Assessment Questionnaire

HLA – лейкоцитарный антиген человека (Human leukocyte antigen)

IgG – иммуноглобулин G

IgM – иммуноглобулин М

IgA – иммуноглобулин А

ILAR – Международная лига ревматологических ассоциаций

CTLA-4 (cytotocxicT-lymphocyteantigen – 4 - антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов)

Th1 – Т-хелперы 1 типа

ТКР – антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцитов

MBL – манн-связывающий лектин

ГКГС – главный комплекс гистосовместимости

САМ – синдром активации макрофагов

ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

АВС – аутовоспалительные синдромы

HAIDS – Human Autoinflammatory Disease

CINCA/NOMID.

MIF – фактор ингибирования миграции макрофагов

АТФ – аденозинтрифосфат

МКПК – мононуклеарные клетки периферической крови

NK – естественные киллеры

PRF1 – перфорин

GZMB – гранзим В

ГО – гемоксигеназа

МАП-киназа - митоген-активируемая белковая киназа

МТ – метотрексат

ДГФ – дегидрофолатредуктаза

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

АИКАР – 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид

FDA - Food and Drug Administration

DANCER – Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA

REFLEX – Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy

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

ФН – функциональная недостаточность

ТЕ – туберкулезная единица

НЯ – нежелательное явление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧД – частота дыхания

ЭХО-КГ – ЭХО-кардиография

КТ-ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) — заболевание мультифакторной природы, протекающее с генерализованным поражением опорно-двигательного аппарата и вовлечением в иммунопатологический процесс внутренних органов [4,145,171,180,196]. Это наиболее тяжелый вариант течения ЮИА, при котором часто развиваются такие грозные проявления заболевания, как кардит, интерстициальное поражение легких и серозит. У 1/2 пациентов рецидивирует хронический полиартрит (с или без системных проявлений), прогрессирует костно-хрящевая деструкция суставов и развивается функциональная недостаточность [4,127,130,145,171,180,196].

В настоящее время некоторыми исследователями системный ЮИА рассматривается не как классическое аутоиммунное заболевание, а как аутовоспалительное заболевание [80,124,145,159,177,180,196]. Однако, механизмы развития болезни до конца не изучены.

Вероятнее всего, в развитии заболевания играют роль нарушения как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Многие клинические и лабораторные проявления болезни при системном ЮИА обусловлены высоким уровнем ИЛ6 как в сыворотке крови, так и в синовиальной жидкости вследствие активации механизма врожденного иммунитета[20,21,48,53,78]. С гиперпродукцией ИЛ6 связывают развитие таких внесуставных проявлений как лихорадка и тромбоцитоз [49]. ИЛ6 стимулирует продукцию гепатоцитами острофазных белков воспаления (С-реактивного белка и амилоида А, гаптоглобина, фибриногена), а также конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина. ИЛ6 стимулирует секрецию гепатоцитами гепсидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа для

эритропоэза и причиной развития анемии [29,37,49,78]. В повышенных концентрациях ИЛ-6 блокирует выработку адренокортикотропного гормона, кортизола и гормона роста, что приводит к развитию усталости, сонливости, депрессии, когнитивных расстройств и отставанию в росте у детей с системным ЮИА. С активностью этого цитокина также ассоциируется развитие амилоидоза, грозного осложнения этого заболевания [44,48,50,78].

Терапия системного ЮИА является одной из наиболее сложных проблем детской ревматологии[4,145,171,180,196]. Использование глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов не только не обеспечивает контроля над активностью и прогрессированием заболевания, но и вызывает развитие тяжелых, зачастую необратимых побочных эффектов[1,4].

От сроков назначения адекватной патогенетической терапии, способности лекарственных препаратов контролировать системные проявления заболевания и тормозить анатомическую деструкцию в суставах, а также переносимости терапии зависит прогноз для жизни пациента и развития болезни [1,80,120,127,234,].

Традиционные иммунодепрессанты в стандартных дозах, такие как метотрексат, эффективны у больных суставными вариантами ЮИА. При системном варианте ЮИА метотрексат в стандартных дозах мало эффективен как в отношении суставного синдрома, так и системных проявлений заболевания [231].

Значительный прогресс в терапии ревматических болезней связан с внедрением в клиническую практику принципиального нового класса препаратов, объединенных общим термином "генно-инженерные биологические препараты" [4,145,189,192,234].

Однако, многие из них – ингибиторы ФНОа, блокатор ко-стимуляции Т лимфоцитов – неэффективны при системном ЮИА [4,111,128,129,174,185,186].

Возможная роль В клеток в развитии сЮИА подразумевает применение анти В клеточной терапии в лечении пациентов с тяжелым течением этого

варианта болезни [13,14,77,94,107]. На сегодняшний день в России зарегистрирован единственный препарат этой группы — ритуксимаб. В настоящее время доказана его высокая эффективность в лечении ревматоидного артрита у взрослых пациентов, однако в педиатрической ревматологии подобные исследования не проводились.

Прорывом в терапии сЮИА стал синтез антител к рецептору ИЛ 6, лечение которыми продемонстритовало высокую эффективность по данным клинических исследований [52,232,237].Таким образом, тяжелое течение системного ювенильного идиопатического артрита, приводящее к выраженной инвалидизации больных, отсутствие контролирующего влияния на течение болезни глюкокортикоидов, нестероидных противовспалительных препаратов, метотрексата в стандартных дозах, является основанием к поиску новых современных методов терапии.

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

Задачи:

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

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

Научная новизна

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

Установлено, что выраженность и скорость развития терапевтического эффекта ГИБП (ритуксимаба и тоцилизумаба) и метотрексата в дозе 50 мг/м^2/нед у пациентов с сЮИА не равнозначны. Наиболее быстро эффект развивается при применении анти ИЛ6 терапии. У 96% пациентов фебрильная лихорадка купируется на следующие сутки после инфузии тоцилизумаба. Лабораторные показатели (СОЭ, СРБ) у 75% больных нормализовались через 3 мес. Стадия неактивной болезни, ремиссия и восстановление функции суставов зарегистрированы у 25 %, 58% , 90% пациентов через 3 и 6 мес, соответственно. Срок индукции ремиссии болезни у 75 % больных составил 3 (1;5) мес, длительность – 21 (19;23) мес.

Доказано, что анти В клеточная терапия ритуксимабом была высоко эффективна у наиболее тяжелого контингента больных с сЮИА с опасными для жизни системными проявлениями (40%) и выраженной инвалидизацией

(80%). Опасные для жизни системные проявления (кардит, серозит, пневмонит) купировались у всех пациентов без назначения преднизолона per os через 3 мес, ремиссия болезни и восстановление функционального статуса зарегистрированы у 55% и 80% пациентов, соответственно через 8 (3;10) мес. Длительность ремиссии без применения ритуксимаба составила 17 (14;21) мес, максимальная – 5 лет.

Доказано, что пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м^2/нед достоверно менее эффективна, чем лечение генно-инженерными биологическими препаратами. Эффект лечения метотрексатом в высокой дозе развивается медленно. Пульс-терапия метотрексатом индуцировала ремиссию болезни длительностью 16 (14;19) мес у 40% пациентов и обеспечила восстановление функции суставов у 60% пациентов в среднем через 8 (4;11) месяцев лечения.

Установлено, что новые терапевтические технологии с применением ГИБП и пульс-терапии метотрексатом обладают гормонсберегающим эффектом. Достижение контроля над течением заболевания позволило не назначить преднизолон de novo ни одному больному; прекратить внутривенное и внутрисуставное введение глюкокортикоидов у 89% и 85% больных; снизить дозу преднизолона для перорального приема в 2 раза у 75%; и его отменить у 11% пациентов. Достоверно более быстрый и выраженный гормонсберегающий эффект обеспечили ГИБП. Внутривенные инфузии и внутрисуставные инъекции через 6 месяцев наблюдения были прекращены у 100% пациентов, лечившихся ритуксимабом и тоцилизумабом, и у 72% и 43% - метотрексатом в высокой дозе.

Показано, что лечение метотрексатом в дозе 50 мг/м^2/нед, антителами к CD 20+ В лимфоцитам и ИЛ6 относительно хорошо переносится у 40% пациентов с сЮИА. Нежелательные явления проявляются инфузионными реакциями, изменениями лабораторных показателей, инфекционными осложнениями с частотой 1,3, 2,7 и 2,6 на 100 пациенто-лет. Инфузионные реакции достоверно чаще развиваются при применении пульс-терапии метотрексатом и ритуксимаба (1,7, 2,0, 0,1 на 100 пациенто-лет); изменения

лабораторных показателей – тоцилизумаба (1,9, 1,2,5,0 на 100 пациенто-лет); инфекционные осложнения – ритуксимабом (2,0, 3,3, 2,4 на 100 пациенто-лет); серьезные инфекционные нежелательные явления – генно-инженерных биологических препаратов (0,3, 0,7, 0,6 на 100 пациенто-лет). Инфекционные и не инфекционные нежелательные явления контролируются этиотропной и патогенетической терапией и не являются причиной отмены препаратов у 99% пациентов.

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

Практическая значимость

В ходе проведенного исследования изучено влияние пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м^2/нед, анти В клеточной и анти ИЛ6 терапии на системные проявления, активность артрита и лабораторные показатели активности болезни у пациентов с сЮИА.

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

Установлены сроки развития ремиссии внесуставных и суставных проявлений болезни на фоне лечения каждым из препаратов, а также проведена сравнительная оценка эффективности лечения метотрексатом в

высокой дозе, ритуксимабом и тоцилизумабом. Установлено необходимое число курсов лечения ритуксимабом для индукции ремиссии.

Изучена динамика функциональной способности больных в условиях пульс-терапии метотрексатом, анти В клеточной и анти ИЛ6 терапии.

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

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

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

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

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

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

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общая характеристика

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — артрит неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [1,4,36,171,180]. ЮИА является самым распространенным хроническим ревматическим заболеванием детского возраста. Варианты ЮИА определяются на основании числа пораженных суставов в первые 6 месяцев заболевания и наличия внесуставных проявлений болезни [36,140,166,180].

Большинство вариантов ЮИА характеризуется преимущественным распространением у девочек, олиго- и полиартикулярным суставным синдромом, изменением лабораторных показателей, а также связью с некоторыми антигенами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) II класса и наличием аутоиммунного воспаления, что подтверждается выявлением антинуклеарных антител, а у части больных - ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду [4,88,140,152,166].

В 1897 году, будучи младшим врачом в больнице для больных детей на Грейт-Ормонд-стрит в Лондоне, сэр Джордж Фредерик Стилл описал 19 пациентов с особым течением артрита детского возраста, один из которых позднее стал известен как болезнь Стилла, или системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) [203].

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) представляет собой уникальный тип хронического артрита, который в настоящее время классифицируется как подтип ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) [145,180,196,234]. В отличие от других вариантов ЮИА, при сЮИА наблюдается отсутствие зависимости дебюта заболевания от пола или возраста [145,180,196,234].

Внесустаные проявления болезни включают ежедневную фебрильную и гектическую лихорадку, нестойкую пятнисто-папулезную или линейную сыпь, усиливающуюся на высоте лихорадки, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию и полисерозит [4,36,140,166,180]. Иногда внесуставные проявления заболевания могут возникать за несколько месяцев или даже лет до появления артрита и формирования стойкого суставного синдрома [4,36,145,171,176].

Для сЮИА характерно изменение лабораторных показателей: значительное повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ), гиперлейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, тромбоцитоз, гипохромная анемия. [37,49,139,180]

1.2. Эпидемиология

В Северной Америке и Европе на долю сЮИА приходится приблизительно 10% случаев ЮИА; в Индии и Японии, где меньше распространены суставные варианты болезни, сЮИА составляет около 30% и 50% регистрируемых случаев ЮИА, соответственно [24,81,121,158, 203].

Необходимо отметить, что на сЮИА приходится непропорционально большой процент смертельных исходов, обусловленных ЮИА, это связано в основном с осложнениями системного воспаления (такими, как синдром активации макрофагов и амилоидоз) и иммуносупрессивной терапией [1,4,25,145,187].

Течение и исход сЮИА может сильно различаться. В одном исследовании приблизительно у 40 % пациентов с сЮИА (наблюдаемых в среднем около 5 лет) отмечалось моноциклическое течение заболевания, менее чем у 10 % отмечалось полициклическое течение, а более чем у 50 % — стойкое течение [24]. У многих пациентов с полициклическим или стойким сЮИА выраженность внесуставных проявлений уменьшалась на протяжении первых месяцев или лет заболевания, тогда как артрит прогрессировал [24]. По данным другого исследования моноциклическое течение с

невыраженными суставными проявлениями или без таковых отмечалось примерно в 50 % из 50 зарегистрированных случаев [57].

Поражение суставов при сЮИА характеризуется ранними деструктивными изменениями с формированием анкилозов, поражением шейного отдела позвоночника и практически всех групп суставов. Многими исследователями было показано, что развитие полиартрита в течение первых 6 месяцев болезни, особенно при вовлечении в процесс тазобедренных суставов, а также наличие тромбоцитоза, является прогностически неблагоприятным и указывает на развитие тяжелых деструктивных изменений в суставах в течение 2-х лет [1,4,91,190,206].

При стойком непрерывно-рецидивирующем течении заболевания типично значимое нарушение роста вне зависимости от терапии стероидами.

1.3. Современные представления о патогенезе сЮИА

В последние годы многие исследователи предлагают рассматривать сЮИА, как аутовоспалительный синдром, а не как классическое аутоиммунное заболевание [47,80,145].

В основе развития классических аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит или сахарный диабет 1-го типа, лежит активация реакций приобретенного иммунитета. При этих заболеваниях выявляются аутореактивные антиген-специфичные Т лимфоциты, выявляются высокие титры аутоантител, а также имеется тесную связь с аллелями II класса ГКГС [7,8]. Напротив, активация реакций врожденного иммунитета ведтт к развитию патологии другой группы, известной как аутовоспалительные заболевания, при которых основными эффекторными клетками являются моноциты и нейтрофилы, а не лимфоциты [22,215].

СЮИА как аутовоспалительный синдром

Аутовоспалительные заболевания/синдромы человека (Human Autoinflammatory Disease) – ABC/HAIDS – гетерогенная группа редких генетически детерминированных, наследственно обусловленных состояний, характеризующихся общими клиническими особенностями, включающими

рецидивирующую лихорадку и мультисистемное воспаление, с вовлечением в процесс суставов, кожи и слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, и развитием амилоидоза при длительном неконтролируемом течении [59,83,199,215].

Изначально термин «аутовоспалительные» относили к группе заболеваний с дефектами в одном гене (моногенные). Проблема аутовоспалительных синдромов вызывает большой интерес у исследователей всего мира, в последние годы она часто обсуждается на международных форумах, конференциях и уже нашла широкое освещение в литературе [72,83,215].

Типичным примером классического аутовоспалительного заболевания является синдром CINCA/NOMID [71,87]. Его развитие обусловлено мутациями в гене NLRP3, который кодирует криопирин (также известный как NACHT, LRR и PYD-содержащий белок 3) [93]. Недавно класс аутовоспалительных заболеваний был расширен и стал включать не только моногенные, но и полигенные заболевания [141].

Действительно, многие клинические проявления сЮИА сходны с таковыми, наблюдаемыми при аутовоспалительных синдромах [145,100,176,177]. Эти признаки включают лихорадку, мультисистемное поражение, а также полициклическое течение у некоторых пациентов. Также у пациентов с сЮИА обычно не определяются аутореактивные лимфоциты, у них не выявляются антинуклеарный и ревматоидный фактор. Наконец, как и при аутовоспалительных синдромах, пациенты с сЮИА входят в группу риска развития амилоидоза [141,202].

Так же как и при других аутовоспалительных заболеваниях, но в отличие от других подтипов ЮИА, при сЮИА не было обнаружено существенной корреляции с аллелями II класса ГКГС, хотя в некоторых популяциях была выявлена корреляция с HLA-DR4 у пациентов с эрозивным артритом [116]. Наиболее исчерпывающе описанными наследственными факторами риска сЮИА являются полиморфизмы промоторных элементов и генов, кодирующих фактор некроза опухоли (ФНО), ИЛ-6, ИЛ-10, фактор

ингибирования миграции макрофагов (MIF) и семейство ИЛ-1 (в частности, IL1A, IL1RN, IL1R2 и, возможно, IL1F10) [73,116,141, 145]. Кроме того, была выявлена связь между предрасположенностью к сЮИА с одиночными нуклеотидными полиморфизмами (снипами) в гене SLC26A2, мутациями, вызывающими диафизарную дисплазию [145].

В другом исследовании было обнаружено, что у 2 из 9 пациентов с сЮИА имеются варианты мутации гена P2X7 с потерей функции, которые кодируют рецептор АТФ, регулирующий процесс секреции ИЛ-1[145]. Таким образом, эти данные могут свидетельствовать в пользу представления о сЮИА как о полигенном заболевании, при котором каждый отдельный аллель вносит незначительный вклад в наследственную предрасположенность[19,20].

В процессе изучения патогенеза сЮИА выявлен существенный вклад врожденного и ограниченная роль приобретенного иммунитета в развитии заболевания, в частности значительное увеличение так называемых «врожденных иммунных клеток циркулирующей крови» — моноцитов, нейтрофилов и незрелых (CD34+ CD33+) миеломоцитарных предшественников [106]. Результаты микроматричных исследований мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) пациентов с сЮИА показали повышение экспрессии генов, связанных с активацией клеточной линии моноцитов/макрофагов [145,147]. Профили экспрессии также демонстрируют возрастание врожденных иммунных рецепторов (например, CARD12 (CARD-содержащий белок 4 семейства NLR) и Toll-подобного рецептора (TLR) 5) и усиление сигнальных путей (таких как TLR–ИЛ1, ИЛ6 и PPARγ), а также ослабление генных сетей, участвующих в процессах, связанных с естественными киллерами (NK-клетками), Т-клетками и ГКГС [26,28,40,54,79,81].

Кроме того, все больше данных указывает на то, что, как и при аутовоспалительных синдромах, основными эффекторными клетками сЮИА являются моноциты и нейтрофилы, а не лимфоциты [134,137,138,156]. Также от многих других форм фебрильных заболеваний сЮИА отличает крайне

высокий уровень производимых нейтрофилами и моноцитами белков S100 [45,153]. Связывающие кальций белки S100A8 (белок, связанный с миелоидом, или MRP8), S100A9 (MRP14) и S100A12 секретируются при активации нейтрофилов и моноцитов и вносят вклад в поддержание врожденных воспалительных реакций [45,153]. Например, один из важных путей связан со способностью MRP8 и MRP14 образовывать комплекс, который может служить эндогенным агонистом TLR и запускать сигнальный путь TLR4, играя основную роль во врожденных иммунных реакциях [153].

Роль цитокинов

Цитокины, играющие ключевую роль в поддержании воспалительного процесса при сЮИА, также отличаются от таковых при других подтипах ЮИА. Результаты как клинических испытаний, так и исследований трансляции указывают на центральную роль двух высокоактивных провоспалительных цитокинов: интерлейкина 6 (ИЛ6) и интерлейкина 1 (ИЛ1) [16,40,78,82,84,85,86,113168]. ИЛ18 является еще одним важным цитокином, который также может вносить вклад в воспалительный процесс [54,102,132,133,143,148,157].

ИЛ6

Важная роль ИЛ 6 в патогенезе сЮИА предполагалась с 1990-х годов [44,48]. С гиперпродукцией ИЛ 6 связывают развитие таких внесуставных проявлений ювенильного артрита как лихорадка и тромбоцитоз [49]. ИЛ6 стимулирует продукцию гепатоцитами острофазовых белков воспаления (С-реактивного белка и амилоида А, гаптоглобина и фибриногена), а также конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина [78]. Одним из тяжелых внесуставных проявлений системного ювенильного артрита является анемия, которая развивается за счет стимуляции ИЛ 6 секреции гепатоцитами гепсидина. Гепсидин уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа для эритропоэза [78]. В нормальных концентрациях ИЛ 6 усиливает синтез адренокортикотропного гормона и

кортизола, а также продукцию гормона роста и прокальцитонина [78]. В повышенных концентрациях ИЛ 6, наоборот, блокирует выработку этих гормонов, что приводит к развитию усталости, сонливости, депрессии, когнитивных расстройств и отставанию в росте у детей с ювенильным артритом [78]. С активностью этого цитокина также ассоциируется развитие амилоидоза, грозного осложнения этого заболевания. Другим следствием повышения уровня ИЛ-6 при активном сЮИА является модулирование уровня протеаз регуляторов (например, MMP9 и ее ингибитора TIMP-1).Предположительно как следствие этих изменений новые фрагменты различных белков могут определяться в плазме и моче при обострении; эти пептиды могут служить новым источником биомаркеров сЮИА [75].

ИЛ1 и белки S100

ИЛ-1, белок, обладающий плейотропными эффектами, усиливает свою собственную транскрипцию, а также транскрипцию ИЛ-6 среди прочих цитокинов. Кроме стимулирования системного воспаления ИЛ-1 усиливает разрушение хрящей и костей, например индуцируя фоллистатин-связанный белок 1, продукт воспаления клеток матрикса суставов и возможный биомаркер активности сЮИА [40,163,200,210]. Интересно, что в исследованиях генной экспрессии МКПК при сЮИА обычно не выявляли повышенной экспрессии IL1B, однако сыворотка пациентов с активным сЮИА может индуцировать транскрипцию различных генов, связанных с ИЛ-1, включая IL1B, IL1RN, IL1R1 и IL1R2 в МКПК здоровых индивидуумов [16,81,163]. Кроме того, МКПК пациентов с впервые диагностированным сЮИА, не проходивших лечение, демонстрировали возможную сигнатуру, обусловленную ИЛ-1. Центральная роль ИЛ-1 также проявляется в анализе пути плазменных белков, уровень которых повышен при обострении сЮИА [85,112,163].

Активность ИЛ-1 при сЮИА усиливается эндогенными факторами, которые сами продуцируются в избытке. Например, кальций-связывающие белки S100-A8 (также известные как белок, связанный с миелоидом (MRP)-8),

S100-A9 (MRP-14) и S100-A12 секретируются активированными нейтрофилами и моноцитами и обладают провоспалительным, цитокин-подобным действием [45,153,230]. Очень высокий уровень этих белков S100 являются особенностью активного сЮИА, в противоположность различным другим фебрильным заболеваниям [230]. S100-A8 и S100-A9 образуют комплекс, который запускает сигнальный путь TLR4. Этот путь может приводить к повышенной продукции провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1β, который, в свою очередь, повышает продукцию белков S100. Разрыв этой петли in vitro сокращает продукцию ИЛ-1β в МКПК [153,230].

Роль В-клеток

Несмотря на то, что в настоящее время сЮИА рассматривается не как классическое аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание, нельзя полностью исключить возможную роль В лимфоцитов в развитии событий при сЮИА, которые могут осуществлять как антитело-зависимые, так и антитело-независимые функции [42,60,62,227].

В лимфоциты - клетки иммунной системы, участвующие в развитии и поддержании адаптивного иммунитета, образуются из гемопоэтических предшественников в костном мозге в течение всей жизни человека, участвуют в поддержании иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам) [42,60,62,227]. Установлено, что нарушения В клеточной ко-стимуляции Т лимфоцитов играют фундаментальную роль в развитии аутоиммунных патологических реакций и могут развиваться на самых ранних стадиях патологического процесса до клинической манифестации заболевания [42,60,62].

В клетки также могут представлять антиген CD4+ Т лимфоцитам. Более того, получены новые доказательства того, что В клетки могут оказывать провоспалительное действие путём высвобождения цитокинов, таких как ФНОа и ИЛ1, наряду с секрецией ИЛ6 и ИЛ10, замыкающих цепочку ответных реакций на В клеточную стимуляцию, что провоцирует хроническое воспаление [62,65,66, 67,149].

В настоящее время также становится очевидной важная роль В лимфоцитов в развитии иммунопатологических изменений при ЮИА. Их функции могут изменяться при нарушении регуляции на самых разных клеточных уровнях: дефект Т зависимой активации В лимфоцитов, изменение экспрессии поверхностных молекул В клеток, нарушение созревания и дифференцировки В клеток [42,60]. Нарушение созревания В клеток может сделать возможными генерацию, активацию и дифференцировку последних. Клональная экспансия В клеток приводит к секреции патогенных аутоантител. Однако роль аутореактивных В клеток не ограничивается секрецией патогенных аутоантител, в неё вовлечены и другие В клеточные функции, в число которых входит поддержание активности Т клеток в качестве антиген-представляющих клеток (АПК) или в качестве непосредственных участников местного воспаления [42,60,62].

В клетки способны выступать в качестве АПК, так как они способны связывать, интернализовать и расщеплять специфический антиген на пептиды, которые образуют комплекс с молекулами МНС класса II [42,60,62]. При очень низкой концентрации антигена В клетки с высоко аффинными антигенными рецепторами служат наиболее эффективными АПК, поскольку другие типы АПК просто не могут захватить достаточное для презентации количество антигенного материала. В клетки способны концентрировать антиген, благодаря своим поверхностным рецепторам [42,60,147].

Активация В лимфоцитов происходит в результате двух типов клеточного взаимодействия. В одном случае происходит непосредственная активация В клеток в результате перекрестного связывания антигеном рецепторов sIg. Для этих антигенов характерен ряд общих свойств. Так, все они представляют собой крупные полимерные молекулы с повторяющимися антигенными детерминантами [42,60]. Многие из Т-независимых антигенов в высоких концентрациях обладают способностью активировать клоны В клеток, специфичных к другим антигенам. Однако в низких дозах они активируют

только В клетки соответствующей специфичности. Нередко Т-независимые антигены обнаруживают повышенную устойчивость к деградации. Это относится в основном к микробным антигенам, например бактериальным углеводам, таким как декстран и леван, а также к белкам бактерий, например флагеллнну и эндотоксину. Как правило, такие антигены имеют значительный период полу-жизни, потому они способны в течение длительного времени служить источником сигнала для В клеток [42,60].

Во втором случае необходимо взаимодействие В клеток с хелперными Т клетками (Th2). Антиген, связавшийся со специфическим рецептором, sIg, поглощается В клеткой, подвергается процессингу и экспрессируется на клеточной поверхности в виде пептида, ассоциированного с молекулой МНС II класса. Хелперная Т клетка распознает комплекс пептид-молекул МНС II класса и, при участии ко-стимулирующих сигналов, активирует покоящуюся В-клетку. Ко-стимулирующее воздействие возникает в результате взаимодействия CD40 с лигандом CD40L, аналогично взаимодействию B7/CD28, как второму сигналу в случае активации Т клеток [42,60].

Таким образом, взаимодействие между Т и В клетками представляет собой двунаправленный процесс: клетки презентируют антиген Т клеткам и в свою очередь получают от них сигналы к делению и дифференцировке [42,60]. При взаимодействии Т и В клеток высвобождение Т клеточных цитокинов поляризовано в направлении В клеток. Синтезируемые некоторыми В лимфоцитами ИЛ 1 и ИЛ 6 повышают экспрессию ИЛ 2 Т клетками. Размножение Т клеток после стимуляции существенным образом зависит от присутствия ИЛ 2. Этот цитокин действует лишь на те клетки, которые экспрессируют специфичные высокоафинные рецепторы (CD122) [42,60]. У покоящихся клеток такие рецепторы отсутствуют, они синтезируются спустя несколько часов после клеточной активации. Под влиянием ИЛ 2 и антигена число этих рецепторов на поверхности клетки возрастает. Он влияет также на В клетки, индуцируя их рост и дифференцировку, а также активирует макрофаги [42,60].

Избыточная секреция ИЛ 4 хелперными Т клетками, вызывает интенсивную клональную пролиферацию и экспансию популяции активированных В клеток. В этом процессе также принимает участие ИЛ 13. Созревание в плазматические клетки, синтезирующие иммуноглобулины класса М, происходит под действием ИЛ 4 и ИЛ 5, созревание клетки, продуцирующей IgG, - под совместным влиянием ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 6, ИЛ 13, и ИНФ-γ[42,60].

Клетки, выполняющие функцию иммунологической памяти, накапливаются в результате экспансии популяций антигенспецифичных лимфоцитов во время первичного иммунного ответа, т. е. возрастания числа покоящихся В и Т клеток, способных реагировать на последующее воздействие того же антигена. В клетки иммунологической памяти качественно отличаются от непримированных В лимфоцитов тем, что начинают продуцировать IgG-антитела раньше и обычно обладают более высокоаффинными антигенными рецепторами благодаря селекции в ходе первичного иммунного ответа [42].

Системный ЮИА как вариант гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ)

Связь сЮИА с синдромом активации макрофагов, который обладает чертами приобретенного ГЛГ при других условиях заболевания, привела к появлению гипотезы о том, что сЮИА представляет собой вариант гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ). Свидетельства наличия скрытого синдрома активации мактофагов (САМ) у существенной части пациентов с сЮИА подтверждают такую возможность [17,56,178,179,193].

В качестве одной из проверок этой гипотезы было проведено исследование генов, ответственных за семейный ГЛГ, при сЮИА. Начальный анализ снипов, ограниченный четырьмя генами, кодирующими два цитотоксических эффектора, перфорин (PRF1) и гранзим В (GZMB), и два регулятора секреторной функции цитотоксических гранул (RAB27A и UNC13D, который также известен как Munc13-4), не выявил каких-либо ассоциаций с сЮИА [70]. Однако, при более экстенсивном типировании снипов, хотя и у небольшого числа пациентов, были получены интересные результаты.

Например, последовательности Munc13-4 с мутациями, ассоциированными с ГЛГ, были обнаружены у 2 из 18 пациентов с сЮИА и САМ, а новый гаплотип снипа Munc13-4 был представлен у более половины оставшихся пациентов с сЮИА с САМ, тогда как в контрольной группе пациентов с сЮИА, но без САМ он был представлен только у 10% пациентов [70,208]. Сходным образом, полиморфизмы в IRF5, которые кодируют фактор транскрипции в провоспалительном сигнальном пути TLR, были ассоциированы с предрасположенностью к сЮИА с САМ, но не к сЮИА без САМ. Таким образом, полученные данные указывают на то, что сЮИА с САМ может представлять генетически отдельный подтип сЮИА, который является вариантом ГЛГ[25, 91,103].

Сильная связь с САМ является непонятным признаком сЮИА. САМ — тяжелое, потенциально жизнеугрожающее осложнение, характеризующееся избыточной активацией высокодифференцированных макрофагов, вызывающей лихорадку, гепатоспленомегалию, лимфаденопатию, тяжелую цитопению, серьезную печеночную недостаточность, внутрисосудистое свертывание и поражение нервной системы [179,187]. Одним из ранних явлений при САМ является неконтролируемое устойчивое распространение активированных Т-лимфоцитов и гемофагоцитарных макрофагов. Эти макрофаги экспрессируют CD163 [194], фагоцитарный рецептор, который распознает комплексы гаптоглобин-гемоглобин (HP–Hb) [194]. CD163 в основном экспрессируется альтернативно активированными фагоцитарными макрофагами, выполняющими функции «мусорщиков» [194]. Увеличение захвата комплексов HP–Hb макрофагами ведет к усилению ферментной активности гемоксигеназы (ГО). ГО расщепляет субъединицу гемоглобина на биливердин, который впоследствии превращается в билирубин, CO (монооксид углерода) и свободное железо. Свободное железо либо захватывается ферритином в клетке, либо транспортируется и распределяется в клетках-предшественниках эритроцитов в костном мозге. Увеличение захвата комплексов HP–Hb макрофагами ведет к увеличению синтеза

ферритина. Данные о том, что гемофагоцитарные макрофаги при САМ являются $CD163^+$ и что крайняя гиперферритинемия является важным диагностическим признаком гемофагоцитарных синдромов, указывают на то, что этот путь важен в патогенезе САМ [194].

Обсуждаемое ранее распространение макрофагов $CD163^+$ в костном мозге может наблюдаться не только при резко выраженном САМ, но также и у 30—50 % пациентов с активным сЮИА без клинически выраженного САМ [194]. Так как эти макрофаги обладают потенциалом становиться гемофагоцитарными, было высказано предположение, что такое распространение может представлять ранние стадии САМ. Согласуясь с этим, кластерный анализ дифференциально экспрессируемых генов, проведенный Fall и соавт., выявил гетерогенность больных, которая коррелировала с уровнем ферритина в сыворотке крови, и сигнатура альтернативно активированных макрофагов была, в частности, сильной в группе пациентов с очень высоким уровнем ферритина [68].

Примечательно, что имеются сообщения, что иммунологические отклонения, сходные с таковыми, наблюдаемыми при генетических гемофагоцитарных синдромах, а именно недостаточная активность NK-клеток, часто связанная с отклонением уровня экспрессии перфорина, отличают сЮИА от других клинических форм артрита детского возраста [220,222], и было высказано предположение, что наличие такой цитолитической дисфункции может идентифицировать пациентов, подверженных риску САМ [220,222]. Так как сЮИА не является однородным моногенным наследственным заболеванием, таким как первичный ГЛГ, вероятно, что множество взаимодействующих факторов — как генетических, так и приобретенных — ответственны за развитие цитолитической дисфункции у пациентов с сЮИА [68]. Zhang и соавт. недавно сообщили о связи с однонуклеотидными полиморфизмами (снипами) в гене MUNC13-4, наследуемыми как гаплотип «полный дом», у большинства больных с САМ [238]. В другом сообщении Vastert и соавт. описывают связь между САМ при сЮИА и снипами и/или гетерозиготными

мутациями в гене, кодирующем перфорин [220]. Также было высказано предположение, что снижение функции NK-клеток при сЮИА может быть вызвано уникальной цитокиновой средой, наличествующей при этом заболевании. Хорошо известно, что избыточная активность некоторых цитокинов может оказывать влияние на действие различных факторов транскрипции в лимфоцитах в нисходящих сигнальных путях. Как уже отмечалось, сЮИА ассоциирован с сильной сигнатурой, индуцируемой ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-18 [198]. De Jager и соавт. недавно исследовали взаимодействие между нарушением функции NK-клеток и повышением уровня ИЛ-18 в плазме крови у пациентов с сЮИА. Было установлено, что ИЛ-18 в плазме крови больных с сЮИА связывается со своим когнатным рецептором и стимулирует активацию NK-клеток, полученных от здоровых лиц [53]. Напротив, NK-клетки, полученные от пациентов с сЮИА, не угнетали молекулы клеточно-опосредованного лизиса, такие как перфорин и INF-γ, после стимуляции ИЛ-18 [98]. Более того, в отличие от здоровых лиц, применение ИЛ-18 не индуцировало фосфорилирование рецептор-активированных МАП-киназ в NK-клетках, полученных от пациентов с сЮИА. Иммунопреципитация бета-единиц рецепторов ИЛ-18 показала, что NK-клетки пациентов с сЮИА не могут фосфорилировать этот рецептор после стимуляции ИЛ-18 [98]. Необходимы дальнейшие исследования с целью определить, является ли это отклонение обратимым феноменом, индуцируемым избыточной активностью ИЛ-18, что наблюдается при сЮИА, или вызвано генетическим дефектом рецептора или нисходящего сигнального пути. Интересно, что отрицательное влияние ИЛ-18 на гомеостаз NK-клеток также отмечается у пациентов с ВИЧ-инфекцией [98].

1.4. Современные подходы к лечению сЮИА

Как следствие прогресса в понимании основополагающих механизмов сЮИА в последние годы наблюдается существенное изменение терапевтического подхода к этому заболеванию.

Для лечения сЮИА используется очень большое число препаратов с различной химической структурой и фармакологическими свойствами, общими механизмами действия которых является способность подавлять развитие воспаления [4,80,192,171,182,189]. К ним относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (для орального, внутривенного и внутрисуставного применения), классические иммунодепрессанты (медленно действующие противоревматические средства) [4,182,171,180,189].

НПВП, обладая умеренным противовоспалительным и анальгезирующим эффектом, как правило, являются первыми препаратами, назначаемыми в дебюте заболевания. Однако длительная терапия НПВП имеет лишь вспомогательное симптоматическое значение, не купируя системные проявления болезни и не предотвращая развития костно-хрящевой деструкции и функциональной недостаточности суставов [1,4,176]. Вместе с тем применение НПВП часто сопряжено с рядом побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, печени и почек. При наличии выраженных системных проявлений применение НПВП повышает риск развития синдрома активации макрофагов [4,234].

Глюкокортикоиды (ГК) до настоящего времени остаются самыми мощными из существующих препаратов с противовоспалительным действием. Однако, длительное лечение ГК per os не предотвращает рецидивирования системных проявлений, прогрессирования суставного синдрома, развития костно-хрящевой деструкции и функциональной недостаточности суставов, а также не снижает общевоспалительную и иммунологическую активность ревматоидного процесса [1,4,11]. Вместе с тем длительное лечение ГК приводит к развитию тяжелых, часто необратимых, побочных эффектов, в частности, угнетению системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники и формированию нанизма. Показано, что низкорослость у больных с сЮИА является не только результатом влияния неблагоприятных факторов терапии ГК, но и факторов болезни (ранний дебют – до 7-летнего возраста,

персистирующая высокая активность и непрерывное рецидивирование болезни), а также высоким сывороточным уровнем ИЛ6 [52]. Таким образом, терапия глюкокортикоидами per os усугубляет риск развития нанизма у самого тяжелого контингента больных с сЮИА [1].

В течение многих лет основой патогенетического подхода к лечению сЮИА являлось назначение классичсеских иммунодепрессантов, а в самых тяжелых случаях – трансплантация костного мозга [122,226,234,235].

Среди иммуносупрессивных препаратов особое место занимает метотрексат (МТ), первое сообщение о применении которого для лечения больных ревматоидным артритом появилось в 1972 г. [2,3].

Метотрексат относится к группе антиметаболитов, по структуре близок к фолиевой (птиролглютаминовой) кислоте, от которой отличается заменой аминогруппы на карбоксильную группу в 4-м положении птеридиновой молекулы и добавлением метиловой группы в 10-м положении 4-аминобензойной кислоты [2,3].

В организме человека фолиевая кислота расщепляется ферментом дегидрофолатредуктазой (ДГФ) с образованием метаболически активных продуктов – дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот, которые принимают участие в конверсии гомоцистеина в метионин, образовании пуринов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. Одним из основных фармакологических эффектов МТ является инактивация ДГФ**.** Кроме того, в клетке МТ подвергается полиглютамилированию с образованием метаболитов, которые имеют очень важное значение в реализации биологической активности МТ. Эти метаболиты в отличие от “нативного” МТ оказывают ингибиторное действие не только на ДГФ, но на “дистальные” фолатзависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид (АИКАР) трансамилазу и др [2,3].

Предполагается, что полное ингибирование ДГФ, приводящее к снижению синтеза ДНК, имеет место главным образом при назначении сверхвысоких доз МТ (100–1000 мг/м^2 поверхности тела) и составляет основу

антипролиферативного действия препарата, имеющего важное значение при лечении онкологических больных [2,3].

Напротив, при использовании низких доз МТ, фармакологические эффекты препарата связаны с действием его глутаминированных метаболитов, ингибирующих активность АИКАР, что ведет к избыточному накоплению аденозина. Аденозин – пуриновый нуклеозид, образующийся после внутриклеточного расщепления АТФ, обладает способностью подавлять агрегацию тромбоцитов и моделировать иммунные и воспалительные реакции [2,3].

Эти данные позволяют рассматривать МТ, по крайней мере при использовании его в низких дозах, не как антипролиферативный (иммуносупрессивный) агент, а как представитель нового класса нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), противовоспалительный эффект которого связан не с ингибированием синтеза простагландинов (как у классических НПВП), а со стимуляцией высвобождения аденозина в очаге воспаления.

В детской ревматологической практике для лечения ЮИА метотрексат стал применяться с 1983 г. в дозах 10 мг/м^2 поверхности тела в неделю [205, 231].

Клинические исследования эффективности метотрексата при ЮИА, свидетельствовали об эффективности препарата через несколько недель приема и хорошей переносимости у пациентов, которые раньше отвечали только на терапию глюкокортикоидами [136, 231].

Рандомизированные сравнительные исследования показали, что метотрексат более эффективен, чем плацебо. Благодаря полученным результатам препарат был одобрен в США и странах Европы для лечения ювенильного идиопатического артрита [136,231].

Результаты исследований, проведенных на базе ревматологического отделения ФГБУ «Научного Центра Здоровья Детей» РАМН, показали эффективность и комбинированной терапии циклоспорином и метотресатом

[2,3]. При этом комбинация препаратов была достоверно эффективнее монотерапии каждым иммунодепрессантом [2,3].

Однако, даже применение комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом в традиционных дозах не всегда достаточно эффективно у пациентов с тяжелым сЮИА.

И.П. Никишина и соавт. обсуждали возможность применения пульс-терапии метотрексатом в дозе 30 мг/м^2 поверхности тела в неделю у больных тяжелым сЮИА [9,10].

Также имеются сообщения о положительном опыте применения метотрексата в более высоких дозах (50 мг/м^2 поверхности тела в неделю) [5]. Исследователями было показано, что применение метотрекста в дозе 50 мг/м^2 поверхности тела в неделю на протяжении 6 недель обеспечило развитие ремиссии заболевания уже через 2,5 месяца от начала терапии, а ее продолжительность составила 19 месяцев [5]. Необходимо отметить, что в данном исследовании всем больным наряду с введением метотресата проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, кроме того, все пациенты получали преднизолон для орального приема в средней дозе 0,5 мг/кг массы тела в сутки [5].

Лечение одним или даже двумя традиционными иммуносупрессивными препаратами не всегда влияет на сложный многоплановый механизм развития болезни, на динамику клинических показателей активности воспаления и скорость прогрессирования костно-хрящевой деструкции [7,8]. Прогресс в биологии и медицине в конце XX века расширил возможности фармакотерапии РА и ЮИА с применением биологической терапии [7,8,189]. Биологическая терапия — это комплекс лечебных мероприятий по реализации патогенетического принципа лечения болезней с использованием лекарственных средств, блокирующих, заменяющих или имитирующих эффекты эндогенных биологически активных веществ. Были разработаны принципиально новые противовоспалительные лекарственные средства, объединяющиеся общим термином «генно–инженерные биологические

препараты» (ГИБП). Они применяются для биологической терапии болезней, патогенез которых включает воспаление, лихорадку, иммунопатологические синдромы, опухолевый процесс [4,176,180,189,192].

В настоящее время термин «биологические препараты» (от англ. *biologics*) применяется по отношению к лекарственным средствам, производимым с использованием биотехнологий и осуществляющим целенаправленное (точечное) блокирование ключевых механизмов воспаления с помощью антител или растворимых рецепторов к цитокинам, их рецепторам, а также CD молекулам, ко-молекулам и др. [4,176,180,189,192]. В связи с большим количеством «молекул-мишеней», воздействие на которые потенциально может подавлять иммунное воспаление, разработан целый ряд лекарственных средств из этой группы, и еще несколько препаратов проходят клинические испытания [4,176,180,189,192].

К основным биологическим препаратам, зарегистрированным в мире для лечения РА и ЮИА, относятся: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт (ингибиторы ФНОα); ритуксимаб (антитела к CD 20+ В лимфоцитам); тоцилизумаб (антитела к рецептору ИЛ 6); абатацепт (блокатор ко-стимуляции Т лимфоцитов CD 80/86:CD28); анакинра, канакинумаб, рилонацепт (ингибиторы ИЛ1) [4,182,189].

Для ГИБП характерны быстрый и выраженный клинический эффект и достоверно доказанное торможение деструкции суставов [4,34,85,95,99,128,176,180,184,189,192]. Характерной чертой ГИБП является потенцирование эффекта в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами, в первую очередь с метотрексатом. В связи с высокой эффективностью, в том числе у пациентов, резистентных к обычной терапии, биологическая терапия в настоящее время выдвинулась по значимости на первое место в лечении этого заболевания [175,185,189].

Ингибиторы ФНОα применяются для лечения ревматоидного артрита с 1997 г. [4,99,129,175].

Они блокируют биологическую активность этого цитокина в циркуляции и на клеточном уровне. К ним относятся химерные (инфликсимаб) и человеческие (адалимумаб) моноклональные антитела к ФНОα, а также растворимые рецепторы к ФНОα (этанерцепт). На сегодняшний день их рассматривают как самые эффективные лекарственные препараты для лечения ЮА [99,185,234].

Длительный опыт применения ингибиторов ФНОа показал, что являясь высоко эффективными при суставных вариантах ЮИА, они не способны оказывать контролирующее влияние на течение сЮИА. Более того, в некоторых случаях применение ингибиторов ФНОа при наличии активных системных проявления заболевания, утяжеляет течение сЮИА [4].

Наэффективность метотрексата, ингибиторов ФНОа при системном ЮИА, возможная роль В лимфоцитов в развитии событий при этом варианте болезни явилось основанием для проведения детальных исследований эффективности химерных моноклональных антител к CD 20+ В лимфоцитам при с ЮИА.

В 1997г. ритуксимаб был одобрен FDA для лечения рецидивирующей фолликулярной неходжкинской лимфомы, в виде четырёхнедельного протокола внутривенного введения в дозе 375 мг/м^2 в неделю, с общим уровнем ответа почти 50% и небольшой токсичностью [197].

Результаты исследований показали, что ритуксимаб – одно из новых иммуномодулирующих средств, направленных на специфическую мишень иммунной системы. В настоящее время ритуксимаб применяется для лечения ревматоидного артрита, системной красной волчанки, антифофсолипидного синдрома, аутоиммунной гемолитической анемии, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, гранулематоза Вегенера, микроскопического полиангиита, дерматомиозита [23,35,37,61,101,201].

Препарату ритуксимаб принадлежит важная роль в истощении пула аутоагрессивных CD20+ В лимфоцитов. Это биологический агент, полученный генно-инженерным путем, представляющий собой химерные

моноклональные антитела к рецептору CD20 на поверхности В-лимфоцитов. Молекулы CD20 присутствуют на В клетках на всех стадиях развития последних до дифференцировки плазматических клеток. CD20 не обнаружены на клетках других типов, в том числе и на стволовых [144,149]. По характеристикам гена, кодирующего этот маркер, предсказано, что CD20 представляет собой мембраносвязанный фосфопротеин с молекулярной массой 33-37 кДа. Его структура включает 4 трансмембранных области, экстрацеллюлярную петлю из 44 аминокислотных остатков и цитоплазматические N- и С-концы [62,149].

На основе анализа структурной гомологии установлено, что CD20 функционирует в качестве субъединицы кальциевого канала, что может объяснять влияние связывания CD20 на активацию, дифференцировку и прогрессирование клеточного цикла В лимфоцитов от G1 к S фазе [144,149]. Для применения этого маркера в качестве терапевтической мишени важно, что связывание CD20 не модулирует его экспрессию и существенно не влияет на прохождение молекул через мембрану. CD20 также, не отходит от мембраны, и не найдено никакого его аналога, мембранного или секретируемого, который мешал бы применению этого маркера в качестве мишени для В-клеточной терапии [144,149]. Ритуксимаб связывает молекулу CD20 на поверхности В клеток и индуцирует удаление В клеток с помощью эффекторных механизмов организма-хозяина [62,149].

В клинических исследованиях была показана достаточная эффективность и безопасность применения ритуксимаба у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. Результаты исследования DANCER (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA) и REFLEX (Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy), в которые были включены пациенты с неэффективностью или непереносимостью, по крайней мере, одного ингибитора ФНО α, показали, что в группе пациентов, получавших ритуксимаб, у значительно большего числа больных был получен клинический ответ по критериям АКР

(Американская коллегия ревматологов) и наблюдалось улучшение показателей качества жизни [64,76,218,219]. Было выявлено, что выраженный клинический ответ регистрировался к 6 месяцам от проведения первого курса лечения (70% улучшение по критериям АКР), полный клинический ответ (ремиссия) – к 1 году лечения. Предотвращение инвалидности было возможным у больных с РА через 2-5 лет терапии ритуксимабом. Анализ результатов исследования REFLEX свидетельствует о том, что комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом более эффективно тормозит деструкцию суставов, чем монотерапия метотрексатом [41].

В ходе клинических исследований было показано, что повторные курсы терапии ритуксимабом у взрослых пациентов с РА были столь же эффективны как и первый, терапевтический эффект первого курса сохранялся в среднем 40-50 недель [97, 108,109,110].

С 2005 г. ритуксимаб уже был официально разрешен FDA для лечения больных ревматоидным артритом, резистентным к терапии блокаторами ФНОα [6].

Контролируемых исследований эффективности и безопасности ритуксимаба у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом не проводилось. Существуют лишь отдельные сообщения об эффективности и безопасности этого препарата у детей с ЮА [69,94,107]. В исследовании Foeldvari I. с соавторами эффективность и безопасность ритуксимаба оценивалась у 5 детей с полиартикулярным серонегативным (3) и системным (2) вариантами ЮИА [77]. У всех пациентов была неэффективна терапия одним (n=2), двумя (n=1) или тремя (n=2) блокаторами ФНОα. Средняя продолжительность болезни до начала терапии ритуксимабом составила 106,8 мес, средний возраст пациентов – 13,3 года, среднее значение СОЭ – 55 мм/час, число суставов с экссудацией – 7,6, оценка врачом активности болезни по визуальной аналоговой шкале – 54 мм, пациентом – 58,75 мм, значение индекса функциональной недостаточности по опроснику CHAQ – 2,1.

Ритуксимаб вводился в дозе 687 мг/м^2 поверхности тела. Через 12 нед от начала терапии улучшение наблюдалось у 4 из 5 пациентов: среднее значение СОЭ снизилось до 33,25 мм/час, число суставов с экссудацией – до 5,75, оценка врачом активности болезни – до 17,5 мм, пациентом – до 22,6 мм, среднее значение индекса функциональной недостаточности до 1,3. Однако через 24 нед вновь отмечалось нарастание активности болезни. Нежелательные явления наблюдались у двоих больных: у одного - асептический некроз пяточной кости, у другого – миелодисплазия [77].

Учитывая тот факт, что ИЛ6 играет одну из ведущих ролей в развитии событий при сЮИА, проводились работы по синтезированию ингибитора этого цитокина [49].

Тоцилизумаб — человеческие моноклональные антитела к рецептору ИЛ 6 [150,232,237]. Препарат зарегистрирован в Европе для лечения ревматоидного артрита, а в Японии — ревматоидного, полиартикулярного и системного ЮИА, в Российской Федерации – для лечения ревматоидного артрита, полиартикулярного и системного ЮИА [150].

Особого внимания заслуживает опыт применения тоцилизумаба в педиатрической ревматологии. На сегодняшний день опубликовано небольшое число исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности лечения тоцилизумабом детей с полиартикулярным и системным вариантами ЮА [232,237]. В результате исследований была показана высокая эффективность препарата как в отношении купирования системных проявлений заболевания, так и активности суставного синдрома [232,237].

В исследование S. Yokota, T. Imagawa и соавт. были включены дети в возрасте от 2 до 19 лет, оно проходило в 8 медицинских центрах Японии и состояло из 3 фаз: 6-недельной открытой, 12-недельной двойной слепой, рандомизированной, плацебо-контролируемой и 48-недельной открытой [237]. Во вторую слепую фазу рандомизировались пациенты с 30% улучшением по критериям АКР и значением сывороточной концентрации

СРБ менее 5 мг/л после окончания первой открытой фазы. Больные, рандомизированные в первую группу, лечились тоцилизумабом, во вторую — плацебо. В третью открытую фазу включались дети, которые не выбыли из первой и второй фаз исследования. Во всех трех фазах препарат вводился внутривенно в дозе 8 мг/кг массы тела каждые 2 нед. Эффективность лечения оценивалась по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР педи). В исследование было включено 56 детей с системным вариантом ювенильного артрита. Все дети ранее лечились глюкокортикоидами, большинство — иммунодепрессантами, такими как метотрексат и циклоспорин. У пациентов была средняя степень активности болезни согласно СОЭ (44,5 (8–125,0) мм/час) и концентрации СРБ (43,5 (16–190) мг/л), число системных проявлений варьировало от 0 до 3, фебрильная лихорадка отмечалась у 49 (88%) из 56 детей [237].

Анализ эффективности тоцилизумаба в начальной открытой фазе показал, что 30, 50 и 70% улучшение было зарегистрировано у 51 (91%), 48 (86%) и 38 (68%) из 56 детей, соответственно. Через 2 нед у 48 (86%) больных значение сывороточной концентрации СРБ было менее 5 мг/л. Однако через 6 нед терапии тоцилизумабом только у 44 (79%) пациентов имело место сочетание двух критериев: АКР педи 30 и показатель концентрации СРБ в сыворотке крови менее 5 мг/л. В начальной открытой фазе уменьшилось число детей, у которых отмечалось более одного системного проявления - с 49 (88%) до 33 (59%) [237].

В завершении двойной слепой фазы 30% улучшение и снижение сывороточной концентрации СРБ отмечено у 16 (80%) из 20 детей, лечившихся тоцилизумабом, и лишь у 4 (17%) детей, получавших плацебо. Улучшение по критериям АКР педи 50 и 70 отмечалось у 16 (80%) и 15 (75%) из 20 детей, лечившихся тоцилизумабом, соответственно, и лишь у 4 (17%) и 3 (13%) из 23 детей группы — плацебо [237].

В завершающую открытую 48-недельную фазу было включено 50 детей, 48 (96%) из них продолжали лечиться тоцилизумабом. Через 48 нед 30, 50, 70%

улучшение по педиатрическим критериям АКР было зарегистрировано у 47 (98%), 45 (94%) и 43 (90%) детей, соответственно: СОЭ снизилась до 3 (0–12) мм/час, т.е. на 93,2% (100–78,6%), сывороточная концентрация СРБ — до 0,1 (0–2) мг/л, т.е. на 99,7% (100–95,1%).

Необходимо отметить, что концентрация гемоглобина в эритроцитах повысилась со 111 (74–151) до 124 (73–179) г/л, а число тромбоцитов снизилось с 418 (168–862) до 302 х 109/л (131–556). На протяжении исследования все пациенты лечились глюкокортикоидами в стабильной дозе. В дальнейшем она была снижена на 30 и 50% у 33 (69%) и 22 (46%) из 48 больных, соответственно.

Анализ безопасности терапии тоцилизумабом показал, что в третьей фазе исследования отмечалось 13 серьезных нежелательных явлений, таких как бронхит, гастроэнтерит, анафилактическая реакция.

В настоящее время проведено международное пятилетнее многоентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с системным вариантом ювенильного артрита (TENDER) [52]. Опубликованы результаты исследования, полученные к 12 и 52-й нед наблюдения. В исследование были включены дети в возрасте от 2 до 17 лет с установленным диагнозом системный артрит по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology), с персистирующими признаками активности болезни в течение последних 6 мес, с недостаточной эффективностью терапии глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), с лихорадкой и активным артритом. Исследование состоит из 2 фаз: 12-недельной двойной слепой, рандомизированной, плацебо-контролируемой и открытой (общая продолжительность исследования — 5 лет) [52]. В первой фазе больные, рандомизированные в первую группу, лечились тоцилизумабом (n = 75), во вторую — плацебо (n = 37). В открытую фазу включались дети, которые не выбыли из первой фазы

исследования. В этой части исследования все пациенты получали тоцилизумаб в открытом режиме.

Все дети ранее лечились иммунодепрессантами, глюкокортикоидами, большинство получали биологическую терапию (анакинру - 54, блокаторы ФНОа - 81 ребенок) [52].

В завершении двойной слепой фазы 30% улучшение по критериям АКР педи и отсутствие лихорадки (первична конечная точка) отмечено у 64 (85%) из 75 детей, лечившихся тоцилизумабом и лишь у 9 (24%) детей, получавших плацебо. Улучшение по критериям АКР педи 50%, 70% и 90% отмечалось у 85, 71 и 37% из 75 детей, лечившихся тоцилизумабом, соответственно, и лишь у 11, 8 и 5% из 37 детей в группе плацебо ($p<0,001$) [52].

В завершающую открытую фазу было включено 110 детей, 88 из них продолжали лечиться тоцилизумабом к 52 нед наблюдения. Через 52 нед 30% улучшение по педиатрическим критериям АКР и отсутствие лихорадки отмечалось у 77 (88%) детей,, 70 и 90% улучшение по критериям АКР было зарегистрировано у 78 (89%) и 57 (65%) детей, соответственно.

Анализ безопасности терапии тоцилизумабом показал, что было зарегистрировано 33 серьезных нежелательных явления у 25 пациентов. Из них 13 были оценены, как связанные с лечением тоцилизумабом.

Таким образом, результаты исследования препарата тоцилизумаб продемонстрировали его высокую эффективность в лечении пациентов с сЮИА.

Таким образом, анализ данных литературы показал, что в настоящее время недостаточно изучена эффективность и безопасность применения высоких доз метотрексата в лечении сЮИА. Единичные исследования демонстрируют его возможную эффективность в терапии этого заболевания.

Также в единичных исследованиях показано, что в терапии сЮИА может успешно применяться препарат ритуксимаб, о чем свидетельствует его эффективность при лечении других аутоиммунных заболеваний у детей (васкулиты, гранулематоз Вегенера, системная красная волчанка, синдром

Гудпасчера) и эффективность при РА [174]. До настоящего времени в литературе не описаны результаты длительного лечения ритуксимабом пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, подробно не изучено его влияние на системные проявления и артрит.

Регистрация тоцилизумаба в РФ по показаниям «системный ювенильный идиопатический артрит» в 2009г. также обусловливает необходимость проведения исследования эффективности и безопасности этого препарата среди пациентов с сЮИА в российской популяции.

Обобщая вышеизложенное, можно отметить, что накопление новых данных о патогенезе сЮИА, тяжелое течение заболевания, приводящее к выраженной инвалидизации больных, отсутствие достаточного клинического эффекта терапии глюкокортикоидами, монотерапии одним из классических иммунодепрессантов, в частности, метотрексатом, или комбинированной терапии данными препаратами в стандартных дозах, обусловливает необходимость создания нового алгоритма лечения этого заболевания, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Анализ данных доступной нам литературы позволил сделать следующие заключения.

1. Системный ЮИА полигенное заболевание, в дебюте которого преобладают реакции врожденного иммунитета, приводящие в развитию тяжелых системных проявлений, включающие лихорадку, высыпания на коже, органомегалию, серозит.
2. Активация приобретенного иммунитета может играть определенную роль продвинутых стадиях болезни, о чем может косвенно свидетельствовать эффективность метотрексата, комбинированной терапии метотрексата с циклоспорином и анти В клеточной терапии у пациентов с сЮИА.
3. Низкие дозы дозы метотрексата и ингибиторы ФНОА не эффективны у подавляющего большинства пациентов с сЮИА и активными системными проявлениями.

4. Исследований по сравнительной эффективности, безопасности и выживаемости пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м2/нед, лечения антителами к CD20+ В лимфоцитам, антител к рецептору ИЛ6, а также эффективности и безопасности переключения на противоревматический препарат с другим механизмом действия у тяжелых пациентов с системным ЮИА, резистентным к иммунодепрессантам, глюкокортикоидам для внутривенного, внутрисуставного и перорального введения не проводились.

ГЛАВА II.
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Работа проводилась на базе Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Научный центр здоровья детей» Российской Академии медицинский наук (директор – академик РАН и РАМН профессор А.А. Баранов) в специализированном ревматологическом отделении (зав. отделением – д.м.н., профессор Е.И. Алексеева).

В исследование было включено 184 ребенка (118 девочек и 66 мальчиков) с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА) в возрасте от 1 года до 18 лет (медиана – 8 лет).

Вариант начала болезни в течение первых 3-6 недель определялся в соответствии с критериями ILAR [166] (Международной лигой ревматологических ассоциаций), согласно которым системный артрит – это артрит, сопровождающийся или с предшествующей документированной лихорадкой в течение минимум 2 недель в сочетании с двумя и более нижеперечисленными признаками:

1) перемежающаяся, летучая, эритематозная сыпь;
2) серозит;
3) генерализованная лимфаденопатия;
4) гепатомегалия и/или спленомегалия.

К критериям исключения относили:

1) псориаз у ребенка или родственников первой степени родства;
2) артрит, ассоциированный с HLA B27 у мальчиков в возрасте старше 6 лет;
3) анкилозирующий спондилит, ассоциированный с энтезитом, сакроилиит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;
4) наличие ревматоидного фактора не менее, чем в двух анализах в течение 3 месяцев.

У всех пациентов был проанализирован анамнез заболевания, включая длительность и возраст его дебюта, особенности клинических проявлений (выраженность внесуставных проявлений заболевания, активность суставного синдрома), предшествующая терапия.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, принятое в детской ревматологии

Оценивались следующие показатели

1. **Системные проявления**

а) лихорадка

б) сыпь

в) лимфаденопатия

г) гепатомегалия

д) спленомегалия

е) кардит

ж) пневмонит

Определялось число системных проявлений на одного больного.

2. **Активность суставного синдрома**

а) число припухших суставов

б) число суставов с болью при пальпации и движении

в) число суставов с нарушением функции

г) число суставов с активным артритом – сустав с наличием выпота и/или с нарушением функции и болью

3. **Функциональная активность**

Оценка индекса функциональной недостаточности (ФН) проводилась с помощью родительской версии специального вопросника CHAQ (the Childhood Health Assessment Quesnionnaire). Данный вопросник (30 вопросов) состоит из 2 разделов: оценка функционального статуса и уровня дискомфорта (боли) у больного. Функциональная активность больных оценивалось по 8 шкалам: «одевание», «подъем», «еда», «ходьба», «гигиена»,

«дотягивание», «сила сжатия», «активность». Оценка проводилась по двум направлениям:

а) трудности при выполнении ежедневных действий

б) необходимость использования дополнительных приспособлений и/или помощи других лиц

При невозможности дать ответ на поставленный вопрос существует вариант ответа «нельзя оценить».

Расчет индекса функциональной недостаточности (ФН) проводился по следующей методике:

а) 0 баллов – нет затруднений

б) 1 балл – умеренные затруднения

в) 2 балла – серьезные затруднения

г) 3 балла – не может выполнить

Ответ «нельзя оценить» не учитывался при расчете индекса ФН.

В каждой из 8 шкал выбирался тот вариант ответа, который соответствовал большему баллу. Если для выполнения перечисленных действий требуются приспособления или помощь посторонних лиц, то к максимальному баллу по шкале добавлялся 1 балл, но сумма не должна превышать 3 балла. Таким образом, по каждой шкале получалось значение от 0 до 3 баллов.

Рассчитывалось среднее арифметическое значение по 8 шкалам. Индекс функциональной недостаточности может составлять от 0 до 3 баллов. Чем меньше значение, тем лучше функциональная способность пациента.

Значение индекса функциональной недостаточности

а) 0 – нет функциональных нарушений

б) 0-0,13 – минимальные функциональные нарушения

в) 0,14-0,63 – минимальные и умеренные функциональные нарушения

г) 0,64-1,6 – умеренные функциональные нарушения

д) ≥1,6 – выраженная функциональная недостаточность

4. Состояние пациента

Состояние пациента оценивалось по показателю субъективной оценки самого пациента или его родителей и активности болезни по оценке врача.

Проводились:

а) общая оценка состояния здоровья по субъективной оценке пациента или его родителей по 100 мм визуальной аналоговой шкале – ВАШ (баллы).

«0» баллов соответствовало очень хорошему состоянию здоровья, «100» баллов – очень плохому состоянию здоровья. Ребенок или родитель отмечали точку на линии, соответствующую, по их мнению, состоянию здоровья. Затем с помощью линейки измеряли расстояние между выбранной точной и «0». Полученный результат измерялся в мм (баллах) от 0 до 100.

б) глобальная оценка активности болезни лечащим врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале – ВАШ (баллы), где «0» - отсутствие активности, «100» - самая высокая активность болезни. Врач отмечал точку на линии, соответствующую, по его мнению, состоянию здоровья. Затем с помощью линейки измеряли расстояние между выбранной точной и «0». Полученный результат измерялся в мм (баллах) от 0 до 100.

5. Функциональная активность пациента

Функциональную активность пациентов оценивали в соответствии с критериями Штейнброккера: функциональный класс (ФК) I – полная сохранность выполнения ежедневной нагрузки без ограничения, ФК II – адекватная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, несмотря на определенные трудности, ФК III – ограниченная возможность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, ФК IV – полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки [4].

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

6. Всем пациентам проводилось общепринятое в детской ревматологической практике **лабораторное и инструментальное обследование:**

- клинический анализ крови (содержание гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) с помощью автоматического анализатора и оптической микроскопии мазка препарата периферической крови, скорость оседания эритроцитов определялась по методу Вестергрена (на базе лабораторного отдела (зав. лабораторией – д.м.н. Н.А. Маянский) и отделения клинико-диагностической лаборатории (зав. лаб. – д.м.н. Е.Л. Семикина) ФГБУ «НЦЗД» РАМН).
- биохимическое исследование крови: определение сывороточной концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, общего билирубина, трансаминаз, калия, натрия, кальция, фосфора, ионизированного кальция (на базе лаборатории клинической биохимии ФГБУ «НЦЗД» РАМН (зав. лаб. – д.м.н., проф. М.И. Баканов)).
- иммунологическое исследование: определение сывороточной концентрации иммуноглобулинов A, M, G, С-реактивного белка, ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора. Иммунологические исследования осуществлялись методом лазерной нефелометрии на анализаторе «Immage» (Bekman Coulter, USA) (на базе лаборатории клинической вирусологии и серологической диагностики (зав. лаб. – д.м.н. Маянский Н.А.)).
- определение антигенов хламидий и антител к ним в биологических средах организма (кровь, моча) (метод – иммуноферментный анализ); серологическое исследование крови (метод – реакция прямой гемагглютинации и связывание комплемента) на наличие антител к кишечным инфекциям: шигеллез, сальмонеллез, иерсиниоз, псевдотуберкулез (метод – иммуноферментный анализ); антител к вирусу простого герпеса I и II типа, Эпштейн-Барр, цитомегаловирусу в сыворотке крови, антигена в биологических средах организма (кровь, моча) (метод – полимеразная цепная реакция); определение антител к пневмоцистам и антигенов в биологических средах (лаважная жидкость) (метод –

иммуноферментный анализ); в сыворотке крови определялся титр антистрептококковых антител (метод – иммуноферментный анализ); бактериологическое исследование отделяемого из зева и носа на наличие стрептококков и стафилококков; коагулограмма; исследование пунктата костного мозга (миелограмма).

- ультразвуковое исследование брюшной полости, почек, сердца в отделении ультразвуковой диагностики НИИ Педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН (зав. отделением – проф. И.В. Дворяковский).

- рентгенографическое исследование пораженных суставов в рентгеновском отделении НИИ Педиатрии НЦЗД РАМН (зав. отделением – к.м.н. Цыгина Е.Н.).

- компьютерная томография органов грудной и брюшной полости в отделении компьютерной томографии НИИ Педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН (зав. отделением – проф. Зеликович Е.И.) с частотой 1 раз в 6 месяцев, по показаниям – чаще.

- магнитно-резонансная томография суставов и позвоночника в отделении лучевой диагностики Консультативно-диагностического центра ФГБУ «НЦЗД» РАМН (зав. отделением – к.м.н. Аникин А.В.).

- обследование на туберкулез - включало туберкулиновый тест с 2 ТЕ (реакция Манту), диаскин-тест, компьютерную томографию грудной клетки. При сомнительном туберкулиновом тесте (гиперемия, папула более 5 мм) ребенок консультировался фтизиатром, проводился тест с разной концентрацией туберкулина.

Обследование на наличие туберкулеза проводилось до назначения препаратов и далее каждые 6 месяцев.

- все дети были осмотрены окулистом. По показаниям – консультированы генетиком.

Индивидуальная эффективность терапии оценивалась по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) через 6,12, 24 месяца после начала лечения.

Эти критерии включают общую оценку пациентом (родителями) состояния здоровья, глобальную оценку активности болезни врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале ВАШ (баллы), функциональную способность по вопроснику CHAQ, число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции, СОЭ или СРБ.

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

Целевыми показателями эффективности проводимой терапии считалась частота достижения стадии неактивной болезни и лекарственной ремиссии заболевания в соответствии с критериями C.Wallace [225].

Статус неактивной болезни регистрировался исходя из следующих критериев:

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

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

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

Критерии включения в исследование:

1. Наличие системных проявлений заболевания (фебрильная лихорадка и/или кардит, и/или серозит, и/или пневмонит).

2. Активный артрит и/или артралгии.
3. Неэффективность метотрексата и/или комбинированной терапии метотрексатом с циклоспорином (в том числе в сочетании с глюкокортикоидами для перорального приема, и/или внутривенного, и/или внутрисуставного введения).
4. Неэффективность генно-инженерных биологических препаратов с другим механизмом действия.

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

6. Препараты, использованные в исследовании:

1. Метотрексат - антагонист фолиевой кислоты, относится к группе иммунодепрессантов. Конкурентно ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных).

Схема пульс-терапии метотрексатом

Препарат вводился внутривенно капельно в дозе 50 мг/м^2 поверхности тела в неделю (минимум 25 мг/нед, максимум 75 мг/нед) на протяжении 8-ми последовательных недель. Препарат разводился в 200 мл физиологического раствора и вводился через инфузомат со скоростью 100 мл/час. Перед пульс-терапией метотрексатом вводились противорвотные средства (трописетрон) с целью предупреждения тошноты и рвоты.

После окончания пульс-терапии метотрексатом, все пациенты переводились на внутримышечное введение препарата в дозе 25 мг/м^2 поверхности тела в неделю. Пульс-терапия метотрексатом проводилась у 80 пациентов с сЮИА.

2. Ритуксимаб - синтетическое (генно-инженерное) химерное моноклональное антитело мыши/человека, обладающее специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. По структуре ритуксимаб относится к иммуноглобулинам класса G1 (IgG1 каппа), его молекула содержит мышиные вариабельные фрагменты легких и тяжелых цепей и человеческий постоянный сегмент.

Схема терапии ритуксимабом

Препарат выпускается в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий. Необходимое количество препарата набирали в асептических условиях и разводили до расчетной концентрации (1-4 мг/мл) в инфузионном флаконе с 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций или 5% раствором декстрозы. Приготовленный раствор использовали немедленно.

Ритуксимаб вводился внутривенно капельно через инфузомат по стандартной схеме в дозе 375 мг/м^2 поверхности тела на введение, один раз в неделю на протяжении четырех последовательных недель. Скорость инфузии составляла 2 мл/мин. С целью предотвращения развития постинфузионных реакций проводилось предварительное внутривенное введение глюкокортикоидов, анальгетиков, а также противорвотного препарата (трописетрон). Повторное введение ритуксимаба проводилось через 16-24 недели или в другие сроки, при сохранении или рецидиве системных проявлений, и/или суставного синдрома, и/или высоких лабораторных показателей активности болезни, и/или при необходимости снижения дозы пероральных глюкокортикоидов. Терапия ритуксимабом проводилась 60 пациентам.

3. Тоцилизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R).

Схема терапии тоцилизумабом

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

4. Адалимумаб – рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалимумаб селективно связывается с ФНОα и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами к ФНОα.

Схема терапии адалимумабом

Препарат вводился в дозе 40 мг (1 шприц) 1 раз в 2 недели подкожно в область живота, после обработки кожи спиртовой салфеткой. Доза и режим введения адалимумаба оставались неизменными на всем сроке наблюдения.

Терапия адалимумабом проводилась 10 пациентам.

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

Схема терапии этанерцептом

Доза препарата определялась из расчета 0.4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводился 2 раза в неделю с интервалами 3-4 дня между инъекциями. Доза корригировалась в соответствии с изменениями массы тела пациентов.

Терапия этанерцептам проводилась 4 пациентам.

Оценка безопасности терапии проводилась методом регистрации числа нежелательных явлений.

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

Регистрировались следующие нежелательные явления:

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

Среди серьезных НЯ отдельно выделалось развитие синдрома системного воспалительного ответа.

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

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

Число нежелательных явлений рассчитывалось по формуле число НЯ/пациенто-год х 100 = число НЯ на 100 пациенто-лет.

Под пациенто-годом понимался суммарный срок наблюдения за пациентами в годах.

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

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0.

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

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

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

ГЛАВА III. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНЫМ ЮИА

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Изучить влияние пульс-терапии меторексатом на внесуставные проявления болезни, суставной синдром, лабораторные показатели и функциональную способность пациентов с сЮИА.
2. Проанализировать частоту развития ремиссии внесуставных проявлений, артрита и ремиссии болезни.
3. Определить сроки наступления ремиссии и ее продолжительность.
4. Оценить безопасность пульс-терапии метотрексатом у больных сЮИА.

3.1. Клиническая характеристика больных

Демографическая и клиническая характеристика больных сЮИА, которым проводилась пульс-терапия метотрексатом, представлена в таблицах 1 и 2.

В исследование было включено 80 детей, страдающих сЮИА (50 девочек и 30 мальчиков) в возрасте от 1 года до 18 лет. Соотношение девочек и мальчиков - 1,6:1. Диагноз устанавливался на основании классификационных критериев ювенильного идиопатического артрита, предложенной ILAR (см. материалы и методы).

Таблица 1.
Демографическая характеристика пациентов с сЮИА, включенных в исследование

Показатель	Значение (n=80)
Девочки (абс.) Мальчики (абс.)	50 30
Возраст, годы Me (25;75)	7 (3; 10)
Длительность заболевания, годы Me (25;75)	3 (0,6;4)
Возраст дебюта заболевания (годы) Me; (25;75)	4 (1; 6)

Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование, составила 7 лет (3; 10), длительность болезни - 3 (0,6;4) года (от 2 месяцев до 12 лет).

Анализ течения заболевания показал, что 42/80 (52%) ребенка заболели в возрасте от 1 года до 5 лет; 23/80 (29%) – от 5 до 10 лет, 15/80 (19%) – от 10-ти до 16 лет.

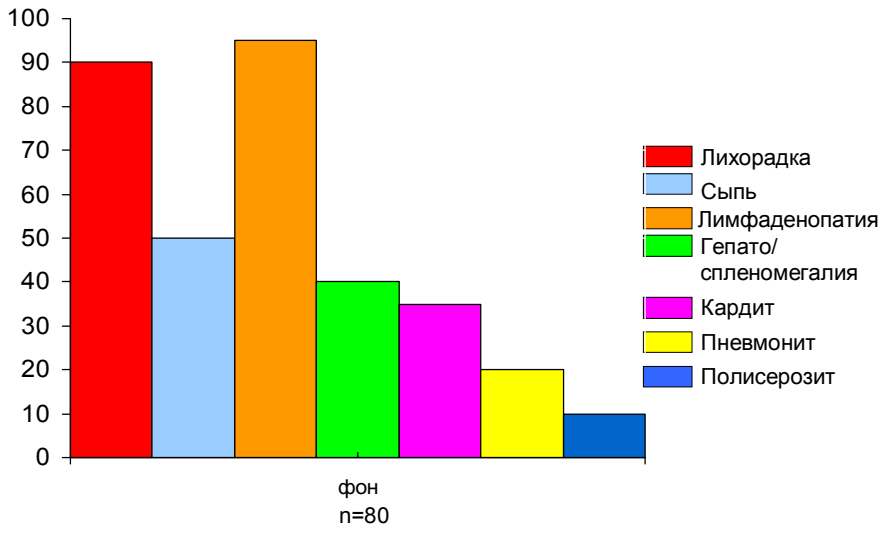
Таблица 2.
Клиническая характеристика пациентов с сЮИА, которым проводилась пульс-терапия метотрексатом

Показатель	Значение (n=80)
Число системных проявлений на одного больного Me (25%;75%)	3 (2;4)
Число припухших суставов Me (25;75)	7 (4;12)
Число суставов с активным артритом Me (25;75)	10 (6;14)
Число суставов с нарушением функции Me (25;75)	11 (7;18)
Число болезненных суставов Me (25;75)	12 (10;18)
Длительность утренней скованности (мин.) Me (25;75)	70 (60;90)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы Me (25;75)	75 (70;80)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы Me (25;75)	70 (60;80)
Функциональный класс I II III IV	 9 36 23 12
Функциональная способность по CHAQ	1,6 (1,5;1,7)

На момент включения в исследование у всех пациентов наблюдались внесуставные проявления болезни: у 72/80 (90%) детей – фебрильная лихорадка (от 1 до 4 подъемов температуры тела в сутки), протекавшая с ознобом; у 40/80 (50%) - пятнистая, линейная сыпь, локализовавшаяся

преимущественно на коже туловища и конечностей, усиливающаяся на высоте лихорадки; у 68/80 (85%) - лимфаденопатия, у 32/80 (40%) пациентов – гепатомегалия и/или спленомегалия. У 28/80 (35%) больных диагностировались опасные для жизни системные проявления: кардит (подтвержденный данными ЭХО-КГ) – у 18/80 (23%), пневмонит (подтвержденный данными КТ-ОГК) - у 10/80 (13%); полисерозит – у 5/80 (6%) пациентов. У 30/80 (38%) детей отмечались похудание и мышечная гипотрофия. Число системных проявлений на одного больного составляло 3 (1;5) (табл. 2, рис.1).

Рисунок 1.
Характер системных проявлений у пациентов с сЮИА до начала пульс-терапии метотрексатом



У 68/80 (85%) пациентов выявлялся активный артрит: у 52/68 (77%) поли-, у 16/68 (23%) – олигоартрит. У 12/80 (15%) больных отмечались артралгии.

Анализ функционального статуса у наблюдаемых пациентов показал, что у 9/80 (11%) детей поражение суставов не сопровождалось функциональными нарушениями (ФК I); у 23/80 (29%) функциональные нарушения были, но не приводили к ограничению способности к самообслуживанию (ФК II); у 36/90 (45%) – наблюдалось выраженное ограничение способности к самообслуживанию (ФК III); у 12/80 (15%) - нарушение функции суставов,

приводящее к полной потере возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки (ФК IV). Воспалительные изменения в суставах у большинства детей негативно влияли на их функциональную активность.

По специальному вопроснику CHAQ у 68/80 (85%) пациентов наблюдалась выраженная (индекс CHAQ>1,5), у 12/80 (15%) – умеренная функциональная недостаточность (индекс CHAQ<1,5) (табл.2).

Таблица 3.

Лабораторные показатели активности болезни у пациентов с сЮИА, включенных в исследование

Показатель	Значение n=80 Me; (25;75)
Гемоглобин (г/л)	92 (87;109)
Число тромбоцитов, 109/л	670 (510;715)
Число лейкоцитов, 109/г	21 (16;31)
СОЭ, мм/ч (норма до 20 мм/ч)	56 (45;60)
Уровень СРБ, мл/л (норма до 5 мг/л)	79 (51;120)

По данным лабораторных методов обследования у всех пациентов отмечалась общевоспалительная реакция: повышение СОЭ - у 80 (100%), гипохромная анемия - у 52/80 (65%), тромбоцитоз – у 46/80 (58%), лейкоцитоз – у 51/80 (64%), повышение сывороточной концентрации СРБ - у 76/80 (95%) больных (табл. 3).

В связи с высокой активностью заболевания всем пациентам проводилась противоревматическая терапия в различных схемах (табл. 4).

Иммунодепрессанты получали 76 (95%) больных: 38/76 (50%) – метотрексат для внутримышечного или подкожного ведения, 32/76 (42%) - метотрексат с циклоспорином, 4/76 (5%) - сульфасалазин, 2/76 (3%) – лефлуномид. Длительность противоревматической терапии до начала пульс-терапии метотрексатом составила 4,2 (0,2;10,5) года.

Таблица 4.

Предшествующая терапия у пациентов с сЮИА, включенных в исследование

Препарат	Доза (M±m)	Число больных n=80
Преднизолон для перорального приема, мг/кг/сут	7,12±2,8	38 (48%)
Пульс-терапия метилпреднизолоном, мг/кг	12,7±3,8	74 (93%)
Внутрисуставное введение ГК	-	51 (64%)
Метотрексат, мг/м^2/нед	15,67±4,2	38 (48%)
Метотрексат, (мг/м^2/нед) +циклоспорин, (мг/кг/сут)	15,67±4,2 4,25±0,33	32 (40%)
Сульфасалазин, мг/кг/сут	40	4 (5%)
Лефлуномид, мг/сут	20	2 (2,5%)
Инфликсимаб, мг/кг/ введение	6,7±1,8	7 (9%)
Нестероидные противовоспалительные препараты	-	80 (100%)
Не получали иммуносупрессивные препараты	-	4 (5%)

В связи с наличием тяжелых системных проявлений в дебюте заболевания по месту жительства, в территориальном медицинском учреждении 38/80 (47%) детей был назначен преднизолон для орального приема в дозе 7,12±2,8 мг/кг массы тела в сутки; 74/80 (93%) пациентам проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном с кратностью от 1 до 14 раз в год (Me - 6 (1;9)), 51/80 (64%) - внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов от 1 до 12 раз в год (Me-5 (1;7)). Все дети лечились НПВП.

Генно-инженерный биологический препарат - инфликсимаб получали 7/80 (9%) пациентов. Инфликсимаб вводился в средней дозе 6,7±1,8 мг/кг массы тела на инфузию (мин. 4,5, макс. 10 мг/кг на введение) по схеме 0,2,6 и далее каждые 8 недель. Всем пациентам инфликсимаб был отменен. Причины отмены: вторичная резистентность в среднем через 3,8±0,4 месяца – у 3 пациентов, первичная неэффективность - у 2, тяжелые трансфузионные

реакции – у 2. Таким образом, несмотря на постоянное лечение иммунодепрессантами и глюкокортикоидами, у детей непрерывно рецидивировали экстраартикулярные проявления, суставной синдром, нарастала инвалидизация.

Фоновая терапия

Пульс-терапия метотрексатом проводилась на фоне приема циклоспорина у 7/80 (9%), циклоспорина с преднизолоном – у 25/80 (31%) пациентов. У 76/80 (95%) больных, ранее лечившихся метотрексатом для внутривенного введения, доза препарата была повышена до 50/мг^2 поверхности тела в неделю (табл. 5).

Таблица 5.

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

Препарат	Число больных (n=80)	Доза препарата (M±m)
Циклоспорин (мг/кг/сут)	7	4,25±0,33
Циклоспорин (мг/кг/сут)+преднизолон per os (мг/сут), Me (25;75)	25	0,55±0,15

Схема пульс-терапии метотрексатом и критерии оценки эффективности проводимой терапии представлены в главе «Материалы и методы исследования».

Безопасность лечения оценивалась путем учета нежелательных явлений (инфузионных и отдаленных (инфекционных и неинфекционных)), рассчитанных на 100 пациенто-лет у всех пациентов, у которых была проведена хотя бы одна инфузия метотрексата.

3.2. Оценка эффективности пульс-терапии метотрексатом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом через 8 недель

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Эффективность пульс-терапии метотрексатом через 8 недель оценивалась у всех пациентов (n=80), включенных в исследование.

Положительная динамика со стороны экстраартикулярных проявлений наблюдалась уже после 4-х недель лечения.

Лихорадка

До назначения метотрексата в высокой дозе фебрильная лихорадка отмечалась у 68/80 (85%) детей. Через 4 недели подъемы температуры до фебрильных цифр прекратились у 16/68 (23%), через 8 недель – у 32/68 (47%) пациентов (p=0,005), фебрильная лихорадка сохранялась у 36/68 (53%) больных (рис. 2).

Сыпь

На момент начала пульс-терапии метотрексатом высыпания на коже наблюдались у 40/80 (50%) пациентов. Через 4 недели сыпь купировалась у 4/40 (10%), через 8 недель – у 12/40 (30%) пациентов; у 16/40 (40%) больных сыпь интенсивность сыпи уменьшилась, у 12/40 (30%) высыпания на коже сохранялись в прежнем объеме на фоне фебрильной лихорадки (рис. 2).

Опасные для жизни внесуставные проявления и органомегалия

До начала лечения у 28/80 (35%) пациентов диагностировались опасные для жизни системные проявления: кардит (подтвержденный данными ЭХО-КГ) – у 18/80 (23%), пневмонит (подтвержденный данными КТ-ОГК) - у 10/80 (13%), полисерозит - у 5/80 (6%) больных.

Учитывая жизнеугрожающее состояние этим больным наряду с инфузиями метотрексата, проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10-15 мг/кг на введение в течение 3-5 последовательных дней.

Через 4 недели полисерозит купировался у всех пациентов, кардит – у 16/28 (57%), пневмонит – у 11/16 (69%) детей. К 8 неделе кардит и пневмонит купировались у всех больных.

На момент включения в исследование лимфаденопатия выявлялась у 68/80 (85%), гепатомегалия и/или спленомегалия - у 32/80 (40%) пациентов. К 4 неделе лечения размеры печени и селезенки нормализовались у 10/32 (30%), размеры лимфоузлов – у 12/68 (18%) пациентов. Умеренная гепато- и спленомегалия сохранялась у 22/40 (70%) детей (рис. 2).

В целом к 4 неделе лечения число системных проявлений на 1 больного уменьшилось (Me 3(2;4); 2(1;2), до и через 4 нед, соответственно), а к 8 неделе эта динамика стала достоверной (Me 3(2;4); 1(0;2), до и через 8 недель, соответственно) ($p<0,003$) (табл. 6).

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

На фоне пульс-терапии метотрексатом также отмечалось снижение активности суставного синдрома. Об этом свидетельствует уменьшение числа припухших, болезненных суставов, общего числа суставов с активным артритом, сокращение продолжительности утренней скованности.

Через 4 недели число припухших суставов уменьшилось в 1,7 раза (Me 7(4;12) и 4 (2;10)) (табл.6), число болезненных суставов – в 2 раза (Me 12 (10;18) и 6 (5;16) – до и через 4 нед., соответственно); число суставов с активным артритом - в 1,6 раза (Me 10 (6;14); 6(4;14), до и через 4 нед, соответственно). Продолжительность утренней скованности сократилась в 1,4 раза (Me 70(60;90); 50(40;60), до и через 4 нед, соответственно).

Через 8 недель число припухших суставов достоверно уменьшилось в 2,8 раза, болезненных суставов – в 3 раза, число суставов с активным артритом - в 2 раза. Продолжительность утренней скованности сократилась в 1,7 раза и составила 40 мин (25;45) минут (табл.6).

До начала терапии у 68/80 (85%) пациентов выявлялся активный артрит: у 52/68 (76%) детей он носил поли-, у 16/68 (24%) – олигоартикулярный

характер. Через 8 недель число больных с полиартритом уменьшилось и составило 39/68 (57%), а число пациентов с олигоартритом увеличилось и составило 29/68 (43%).

Динамика функционального статуса

Уменьшение островоспалительных изменений в суставах и выраженности болевого синдрома обеспечило постепенное улучшение функциональной способности суставов.

К 8 неделе число суставов с нарушением функции достоверно уменьшилось в 1,8 раза (Me 11 (7;18); 6(2;8), до и через 8 недель, соответственно) ($p<0,05$) (табл.6).

Полное восстановление функции в суставах (I ФК) через 8 недель наблюдалось у 20/80 (25%) пациентов (до начала лечения у 9/80 (11%)); умеренные функциональные нарушения (II ФК) сохранялись у 36/80 (45%) (до начала лечения – у 23/80 (28%); тяжелая функциональная недостаточность (III и IV ФК) регистрировалась у 20/80 (25%) и у 6/80 (5%) больных, соответственно (до начала лечения - у 36/80 (45%) и 12/80 (15%) пациентов, соответственно) ($p=0,001$) (табл.6).

По вопроснику CHAQ до начала пульс-терапии метотрексатом у 68/80 (85%) пациентов наблюдалась выраженная (индекс CHAQ>1,5), у 12/80 (15%) – умеренная функциональная недостаточность (индекс CHAQ<1,5).

Через 8 недель функциональная способность пациентов повысилась у 30/80 (24%) пациентов, медиана индекса CHAQ снизилась в 1,2 раза (с 1,8 до 1,4 балла). У 38/80 (48%) больных сохранялось выраженное снижение (индекс CHAQ>1,5), у 42/80 (52%) детей - умеренное снижение функциональной способности (индекс CHAQ<1,5) (табл.6).

Положительная динамика на фоне пульс-терапии метотрексатом наблюдалась также по мнению родителей и врача. До начала лечения показатели общего самочувствия по субъективной оценке пациентом или его родителем и активности болезни по мнению врача по ВАШ составили 75(70;80) и 70 (60;80) баллов, соответственно, что свидетельствовало о

плохом самочувствии детей и высокой активности болезни. Через 4 недели медиана показателя субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) по ВАШ уменьшилась в 1,3 раза и составила 55 (45;55) баллов, а через 8 недель – в 2 раза и составила (35(25;45) баллов, что свидетельствовало об улучшении самочувствия больных детей (табл.6). Медиана показателя субъективной оценки общей активности болезни врачом по ВАШ к 4 и 8 неделе лечения уменьшилась в 1,4 и 1,7 раза и составила 50 (40;60) и 40 (30;50) баллов, соответственно, что отражало снижение активности болезни ($p<0,003$) (табл. 6).

Динамика лабораторных показателей активности

На фоне пульс-терапии метотрексатом отмечено снижение и лабораторных показателей активности болезни.

Через 4 недели показатель СОЭ снизился до верхней границы нормы у 22/80 (27%), сывороточной концентрации СРБ - у 26/80 (32%) пациентов. Медиана показателя сывороточной концентрации СРБ уменьшилась в 2,4 раза, показателя СОЭ – в 1,6 раза (табл.7). У 58/80 (73%) больных сохранялось повышение показателя СОЭ, у 48/80 (60%) - сывороточной концентрации СРБ.

К 8 неделе показатель СОЭ снизился до верхней границы нормы у 36/80 (44%), а сывороточной концентрации СРБ - у 42/80 (52%) пациентов. (табл.7).

До начала лечения у 52/80 (65%) пациентов выявлялась гипохромная анемия, у 46/80 (58%) – тромбоцитоз, у 51/80 (64%) – лейкоцитоз (табл. 7).

Через 8 недель число тромбоцитов снизилось и достигло нормы у 50% (40) пациентов, также достоверно снизилось число лейкоцитов (табл.7). К 4 неделе уровень гемоглобина повысился до верхней границы нормы у 32/80 (40%), а к 8 неделе – у 46/80 (57%) пациентов (табл.7).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace

Через 8 недель от начала пульс-терапии метотрексатом улучшение по критериям АКРпеди30/50/70 было зарегистрировано у 65/38/22% больных, соответственно (рис. 3).

3.3. Оценка эффективности пульс-терапии метотрексатом у больных с системным ювенильным идиопатическим артритом через 6 месяцев.

Через 6 месяцев эффективность пульс-терапии метотрексатом оценивали у 69/80 (86%) пациентов. В связи с первичной неэффективностью препарата (персистирование системных проявлений и артрита) из исследования выбыли 11 (14%) детей.

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

К 6 месяцам наблюдения системные проявления болезни купировались у 55% (38/69) детей.

Лихорадка, сыпь

Периодические подъемы температуры сохранялись у 24/69 (35%), элементы пятнисто-папулезной и линейной сыпи - у 16/69 (24%) больных (рис. 2).

Опасные для жизни внесуставные проявления и органомегалия

Опасные для жизни внесуставные проявления не рецидивировали ни у одного ребенка. Умеренная гепато и/или спленомегалия сохранялась у 4/69 (5%) пациентов, лимфаденопатия – у 27/69 (40%) (рис. 2).

Число системных проявлений на одного больного сократилось до 1,1 (0;2) (до начала лечения – 3 (2;4) (p=0,003) (табл.6).

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Через 6 месяцев активность суставного синдрома продолжала снижаться.

Медиана числа припухших суставов уменьшилась в 2,3 раза (Me 7(4;12); 3 (1;4)); числа болезненных суставов – в 3 раза (Me 12 (10;17); 4 (2;6), до и через 6 мес, соответственно, (p=0,0045) (табл. 6). Продолжительность утренней скованности сократилась в 4,6 раза (Me 70 (60;90); 15 (0;20) мин, до

и через 6 мес, соответственно, (p=0,0045)) (табл. 6). Число суставов с активным артритом уменьшилось в 2 раза и составило 5 (2;7) (табл. 6).

Суставной синдром полностью купировался у 24/69 (35%) пациентов. У 45/69 (65%) больных артрит персистировал: у 25/69 (36%) по типу олигоартрита, у 20/69 (29%) - полиартрита.

Динамика функционального статуса

Функциональная способность у наблюдаемых пациентов продолжала улучшаться.

Через 6 месяцев полная функциональная способность (ФК I), регистрировалась у 27/69 (40%) пациентов (до начала терапии – у 8/80 (10%)); умеренное ограничение функциональной способности (ФК II) - у 31/69 (45%) (до начала лечения - у 12/80 (15%)); выраженные ограничения (ФК III) - у 10/69 (15%) детей (до начала лечения – у 36/80 (45%) (табл. 6). Ограничения функциональной активности, приводящие к полной потере возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки, через 6 месяцев после пульс-терапии метотрексатом не были зарегистрированы ни у одного больного, оставшегося в исследовании (до начала лечения – у 15% (12/80)) (табл. 6). Медиана показателя числа суставов с нарушением функции уменьшилась в 2,2 раза (табл.6). Функциональная активность пациентов наросла и по вопроснику CHAQ, о чем свидетельствовало уменьшение медианы этого показателя в 2 раза (Me 1,8 (1,7;2); 0,9 (0,5;1,4) баллов, до и через 6 мес, соответственно, (p=0,03)) (табл. 6).

Также продолжали улучшаться показатели субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и показатели субъективной оценки общей активности болезни врачом (по данным ВАШ), медианы которых уменьшилась в 3,7 и 3,5 раза, соответственно (табл. 6).

Динамика лабораторных показателей активности

К 6 месяцу наблюдения показатель СОЭ снизился до нормальных значений у 38/69 (55%) пациентов, продолжавших участвовать в исследовании (табл. 7). У 31/69 (45%) больных достоверной динамики не было, максимальное

значение СОЭ составило 55 мм/ч. Показатель сывороточной концентрации СБР снизился у 41/69 (59%) больных (Me - 10 (0;15)); у 28/69 (41%) пациентов уровень СРБ в сыворотке крови был повышен, максимальное его значение составило 27 мг/л (табл.7). Восстановление уровня гемоглобина до возрастной нормы было зафиксировано у 48/69 (70%) пациентов (Me 122 (115;130) г/л) (табл.7). У 52/69 (75%) детей уменьшилось число тромбоцитов, у 58/69 (85%) - число лейкоцитов (p=0,0023). Гипохромная анемия сохранялась у 21/69 (30%) пациентов, лейкоцитоз - у 11/69 (15%), тромбоцитоз - у 17/69 (25%) больных (табл. 7).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди и критериями ремиссии (C.Wallace)

Через 6 месяцев улучшение по критериям АКРпеди30/50/70/90 было зарегистрировано у 80/50/42/35% больных, соответственно. Стадия неактивной болезни и ремиссия – у 24/80 (30%) пациентов (рис. 3).

3.4. Оценка эффективности пульс-терапии метотрексатом у больных с системным ювенильным идиопатическим артритом через 12 месяцев

Через 12 месяцев эффективность пульс-терапии метотрексатом оценивали у 51/80 (64%). К 12 месяцу наблюдения лечение было прекращено еще у 18 (23%) детей. Причины отмены см. в разделе «Выживаемость пульс-терапии метотрексатом».

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Периодические подъемы температуры тела отмечались у 7/51 (15%), высыпания на коже - у 5/51 (10%), лимфаденопатия - у 7/51 (15%) больных (рис. 2).

Жизнеугрожающие экстраартикулярные проявления на этом сроке наблюдения не рецидивировали ни у одного пациента. Число системных проявлений на одного больного составило 0,9 (0;1) (табл. 6).

Ремиссия системных проявлений была зарегистрирована у 33/51 (65%) пациентов.

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Медиана числа припухших суставов через 12 месяцев составляла 1 (0;3) (p=0,0025), максимальное число - 5; медиана числа болезненных суставов снизилась до 2,5 (2;3), продолжительность утренней скованности уменьшилась до 10 (0;15) мин (табл. 6). Число суставов с активным артритом к 12 месяцу сократилось в 5 раз и составило 2 (1;4) (p=0,003) (табл. 6).

Ремиссия суставного синдрома на этом сроке наблюдения была зарегистрирована у 23/51 (45%) пациентов, у 13/51 (25%) - сохранялся активный полиартрит, у 15/51 (30%) - олигоартрит.

Динамика функционального статуса

Через 12 месяцев от начала лечения полное восстановление функциональной способности суставов (ФК I) отмечалось у 26/51 (50%) детей, ограничение функциональной способности без ограничения способности к самообслуживанию (ФК II) – у 22/51 (45%) детей, выраженные ограничения функциональной активности (ФК III) сохранялись у 3/51 (5%) детей (табл. 6). Медиана числа суставов с нарушением функции уменьшилась в 5,5 раза и составила 2 (1;5) (p=0,002) (табл. 6).

Функциональная активность пациентов наросла и по вопроснику CHAQ. Медиана показателя индекса CHAQ через 12 месяцев снизилась в 2,2 раза и составила 0,8 (0,5;1,1) (табл. 6).

Также отмечалась положительная динамика по мнению родителей и врача. К 12 месяцу наблюдения медианы показателей субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и активности болезни врачом по ВАШ уменьшились в 5 и 4 раза и составили 15 баллов (p=0,002, p=0,003), соответственно (табл. 6).

Динамика лабораторных показателей активности

Через 12 месяцев повышенные значения СОЭ и сывороточной концентрации СРБ сохранялись у 21/51 (23%) пациентов, максимальное значение СОЭ составило 29 мм/ч, СРБ – 30 мг/л. У остальных детей эти показатели были в пределах возрастной нормы (табл. 7). Медианы числа тромбоцитов и лейкоцитов также соответствовали референтным значениям у всех пациентов (табл. 7). Уровень гемоглобина был в пределах нормы у всех детей (Me 133(128;135) г/л) (табл. 7).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace

Таким образом, через 12 месяцев наблюдения (*n*=51) улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 было зарегистрировано у 85/75/65/50% пациентов, соответственно; стадия неактивной болезни и ремиссия - у 35% (28/80) пациентов (рис. 3). Максимальная длительность ремиссии составила 10, минимальная - 6 месяцев.

3.5. Оценка эффективности пульс-терапии метотрексатом у больных с системным ювенильным идиопатическим артритом через 24 месяца

Через 24 месяца эффективность пульс-терапии метотрексатом оценивали у 42/80 (53%) пациентов. К 24 месяцу из исследования выбыли еще 9 (11%) пациентов. Причины отмены см. в разделе «Выживаемость пульс-терапии метотрексатом».

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Жизнеугрожающие экстраартикулярные проявления не рецидивировали ни у одного пациента. У 5/42 (10%) отмечались периодические высыпания на коже, у 6/42 (14%) детей – лимфаденопатия (табл. 6). Число системных проявлений на одного больного составило 0,5(0;1) (табл. 6).

У 32/42 (76%) пациентов, находившихся в исследовании, на этом сроке наблюдения отмечалась ремиссия системных проявлений.

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Через 24 месяца ремиссия суставного синдрома сохранялась у 25/42 (60%) пациентов. Медиана числа суставов с активным артритом составила 1(0;2), продолжительность утренней скованности - 5 (0;10) минут, максимальная - 20 мин (табл. 6).

У 5/42 (10%) отмечен рецидив полиартрита после состояния клинико-лабораторной ремиссии. У 12/42 (30%) детей персистировал олигоартрит на фоне 70% улучшения по критериям АКРпеди.

Динамика функционального статуса

К 24 месяцу наблюдения полная функциональная способность в суставах отмечалась у 31/42 (75%) пациентов (ФК I), у 11/42 (25%) нарушение функции в суставах не сопровождались ограничением способности к самообслуживанию (ФК II). Ни у одного ребенка не отмечалось выраженных ограничений повседневной активности (ФК III и IV). Медиана числа суставов с нарушением функции составила 2,0 (1;5) (табл. 6).

Через 24 месяца медиана индекса CHAQ уменьшилась в 3 раза и составила 0,5 (0,4;0,5) баллов, что свидетельствовало о хорошем функциональном статусе пациентов (табл. 6). Медианы показателей субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и врачом по ВАШ составили 10 (5;15) баллов и 15 (10;15) баллов, соответственно (табл. 6).

Динамика лабораторных показателей активности

Лабораторные показатели активности к 24 месяцу находились в пределах нормы у 36/42 (85%). Медиана показателя СОЭ составляла 10 (7;15) мм/ч, сывороточной концентрации СРБ – 2 (0;5) мг/л (табл. 7), максимальное значение СОЭ достигало 20 мм/ч, СРБ – 21 мг/л. Число лейкоцитов и тромбоцитов в перферической крови и уровень гемоглобина оставались в пределах нормы у всех пациентов (табл. 7).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и притериям ремиссии C.Wallace

Через 24 месяца наблюдения (*n*=42) улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 было зарегистрировано у 90/80/78/70% пациентов, соответственно; стадия неактивной болезни и ремиссия - у 45% (36/80) больных (рис. 3). Максимальная длительность ремиссии составила 24 мес, минимальная - 6 месяцев.

Таблица 6.

Динамика показателей клинической активности болезни у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом.

Показатель	До начала лечения Me (25; 75)	Через 4 нед. Me (25;75)	Через 8 нед. Me (25;75)	Через 6 мес Me (25;75)	Через 12 мес Me (25;75	Через 24 мес Me (25;75)	p
Число больных	n=80	n=80	n=80	n=69	n=51	n=42	
Число системных проявлений на одного больного	3,4 (2,0;5,0)	2 (1; 3)	1 (0;3)	1 (0; 2)	0,5 (0;1)	0,1 (0;1)	0,003
Число опухших суставов	7 (4;12)	4 (2;10)	2 (1;7)	3 (0;4)	1 (0;3)	1 (0;2)	0,002
Число суставов с активным артритом	10 (6;14)	6 (3;14)	5 (2;9)	5 (2;7)	2 (1;4)	0,5 (0;2)	0,003
Число суставов с нарушением функции	11 (7;18)	10 (6;16)	6 (2;8)	5 (2;7)	2 (1;5)	3 (2;5)	0,046 0,002
Число болезненных суставов	12 (10; 18)	7 (5;16)	4 (2;7)	4 (2;6)	3 (2;4)	2 (1;3)	0,003
Продолжительность утренней скованности (мин.)	70 (60;90)	50 (40;60)	30 (40;60)	15 (0;20)	10 (0;15)	0 (0;10)	0,0045
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (ВАШ, баллы)	75 (70;80)	55 (45;65)	35 (25;45)	20 (15;30)	15 (10;20)	10 (5;15)	0,03 0,0012
Общая оценка врачом активности болезни (ВАШ, баллы)	70 (60;80)	50 (40;60)	40 (30;55)	20 (15;25)	15 (10;15)	15 (10;15)	0,0001
Функциональный класс Iабс., % IIабс., % IIIабс.,% IVабс., %	 9 (11%) 36 (40%) 23 (30%) 12 (15%)		 20(25%) 36 (45%) 23 (28%) 6 (5%)	 27(40%) 31 (45%) 10 (15%) -	 26 (50%) 22 (45%) 3 (5%) -	 31 (75%) 11 (25%) - -	 0,001 0,01 0,001
Функциональная способность по CHAQ	1,6 (1,5;1,7)		1,4 (1;1,5)	0,9 (0,8;1,1)	0,8 (0,3;0,9)	0,5 (0,4;0,5)	0,0025

Таблица 7.

Динамика лабораторных показателей активности у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом.

Показатель	До начала лечения Me (25; 75)	Через 4 нед. Me (25;75)	Через 8 нед. Me (25;75)	Через 6 мес Me (25;75)	Через 12 мес Me (25;75)	Через 24 мес Me (25;75)	p
Число больных	n=80	n=80	n=80	n=69	n=51	n=42	
СОЭ, мм/ч	56 (450;60)	20** (10;28)	12 (5;28)	5 *** (3;12)	12 (5;18)	10 (7;15)	0,001
Гемоглобин, г/л	92 (87;109)	102 (92;111)	111,5 (100;123)	121 (115;130)	132 (129;134)	135 (128;137)	0,03 0,001
Тромбоциты х 10^9/л	670 (510;715)	500 (420; 645)	455 (360;570)	350 (315;445)	410 (290;345)	295 (250;315)	0,045 0,002
Лейкоциты х 10^9/л	21 (16;31)	12,5 (9;16)	12 (8;14)	10 (7;12,5)	7,5 (7;9)	7 (6;8)	0,05 0,0023
СРБ мг/л (норма до 5 мг/л)	79 (51;120)	30 (20;75)	18 (5;35)	10 (5;15)	12,5 (7,5;22)	2,5 (0,1;5)	0,0001

Рисунок 2.
Динамика характера системных проявлений у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом

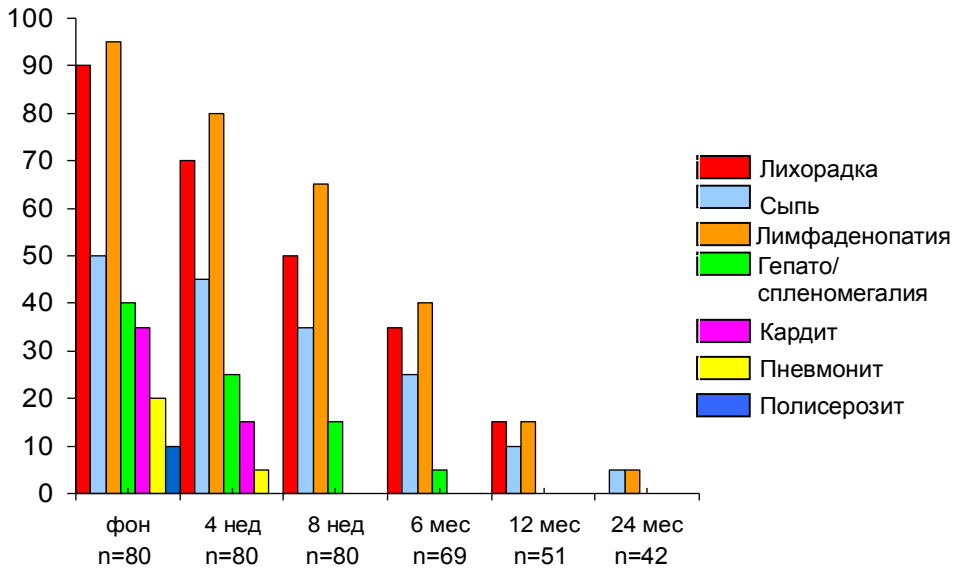
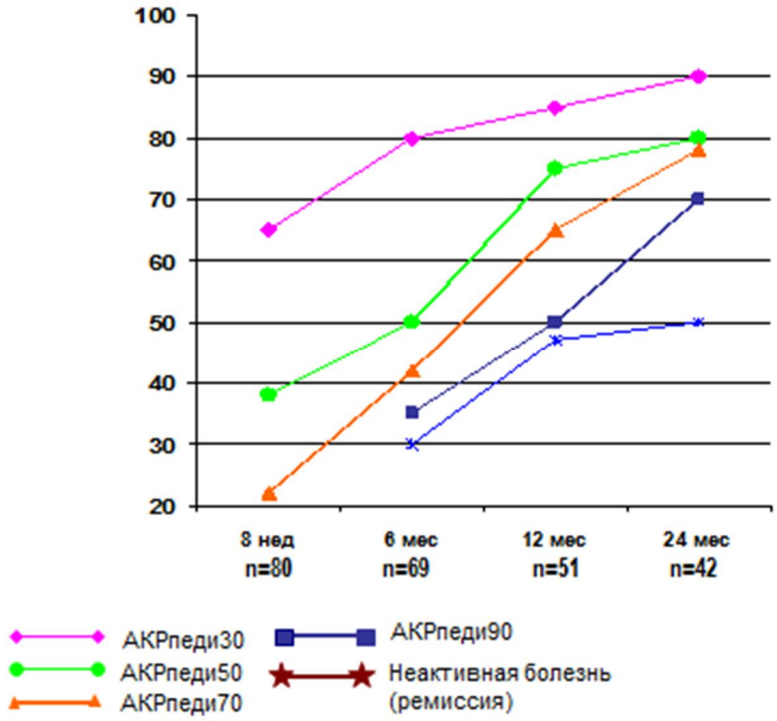


Рисунок 3.
Эффективность пульс-терапии метотрексатом у пациентов с сЮИА по педиатрическим критериям АКРпеди и критериям ремиссии (C.Wallace).



3.6. Выживаемость пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м^2 поверхности тела в неделю у больных сЮИА

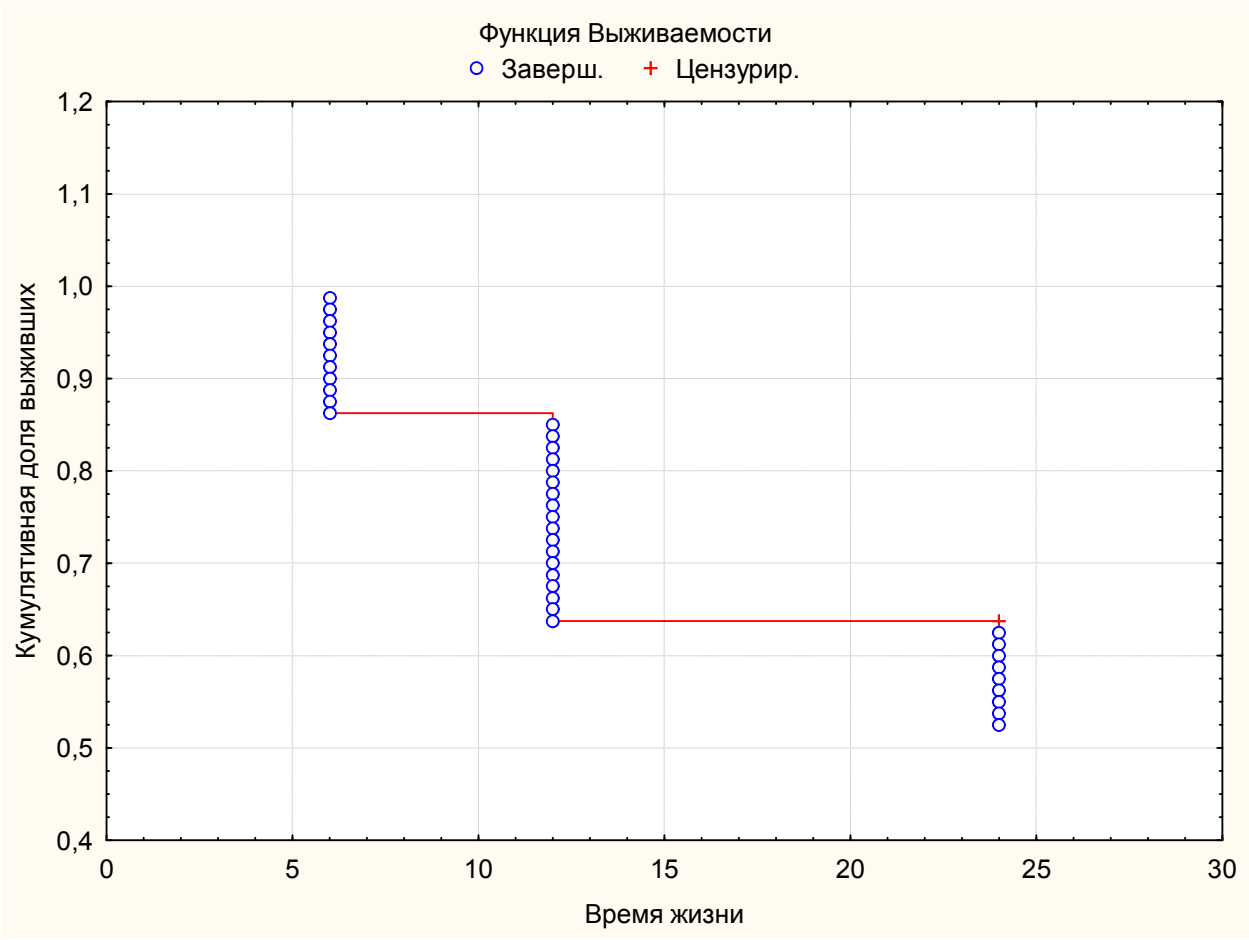
Пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м^2 поверхности тела в неделю была проведена 80 пациентам с тяжелым сЮИА.

В ходе наблюдения осуществлялась оценка выживаемости терапии после одного курса пульс-терапии метотрексатом.

За двухлетний срок наблюдения из исследования выбыло 38 (48%) человек (рис.4).

К 6 месяцу наблюдения в связи с первичной неэффективностью препарата из исследования выбыли 11/80 (14%) детей – у них сохранялись системные проявления болезни и персистировал артрит.

Рисунок 4.
Выживаемость пульс-терапии метотрексатом у пациентов с сЮИА.



Через 12 месяцев эффективность пульс-терапии метотрексатом оценивали у 51/80 (64%) пациента. К 12 месяцу наблюдения лечение было прекращено еще у 18 (22%): детей. Причины: парциальная неэффективность – у 4-х; вторичная неэффективность – у 14-ти пациентов.

Через 24 месяца эффективность пульс-терапии метотрексатом оценивали у 42/80 (53%) пациентов. К 24 месяцу из исследования выбыли еще 9 (11%) пациентов. Причины: парциальная неэффективность – у 4-х; рецидив системных проявлений болезни – у 2-х; достижение 18-летнего возраста - у 3-х пациентов, находившихся в стадии клинико-лабораторной ремиссии (табл. 8).

Таблица 8.

Причины отмены метотрексата у пациентов с сЮИА (n=80)

Причина отмены	Число больных
Всего	38 (48%)
Первичная неэффективность	11
Парциальная неэффективность	8
Вторичная неэффективность	16
Возраст 18 лет и старше	3

Лечение генно-инженерными биологическими препаратами после отмены пульс-терапии метотрексатом продолжили 35 человек, из них: 22 – ритуксимабом, 3 – тоцилизумабом, 4 – инфликсимабом.

Таким образом, кумулятивная доля выживаемости пульс-терапии метотрексатом составила 86%, 64%, 52% через 6, 12, 24 месяца соответственно.

3.7. Влияние пульс-терапии метотрексатом на фоновую терапию у пациентов с сЮИА

Глюкокортикоиды

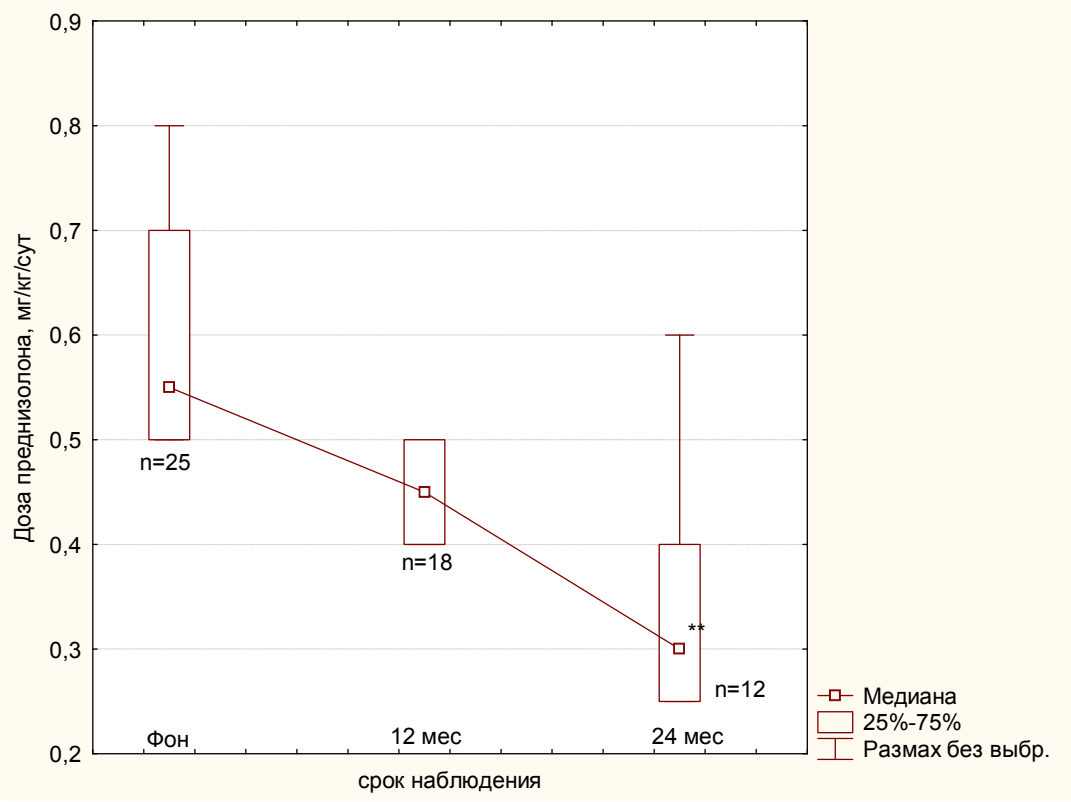
На момент начала пульс-терапии метотрексатом глюкокортикоиды для перорального приема получали 25/80 (31%) пациентов, медиана суточной дозы преднизолона составляла 0,55 мг/кг (0,5;0,7) (рис. 5), длительность

приема глюкокортикоидов - 1,1 (0,3;2,4) года. К окончанию первого года наблюдения суточная доза преднизолона для перорального приема была снижена до 0,45 (0,4;0,5) мг/кг у 18/25 (72%) пациентов, второго года - до 0,3 (0,25;0,4) мг/кг/сут - у 12/18 (66%), оставшихся в исследовании ($p<0,01$) (рис. 5). Двоим пациентам к окончанию второго года преднизолон для перорального приема был полностью отменен.

До начала пульс-терапии метотрексатом 74/80 (93%) пациентам проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном с кратностью от 1 до 14 раз в год (Me - 6 (1;9)).

Через 6 мес внутривенное введение глюкокортикоидов было прекращено у 50/69 (72%) пациентов, необходимость в проведении пульс-терапии метилпреднизолоном сохранялась у 19/69 (28%) детей с частотой инфузий 2рза з в год (Me 2 (1;4)) .

Рисунок 5.
Динамика показателя суточной дозы преднизолона у пациентов с сЮИА, которым проводилась пульс-терапия метотрексатом.



Через 12 месяцев внутривенное введение глюкокортикоидов было прекращено у 46/51 (90%) пациентов, потребность в проведении пульс-терапии метилпреднизолоном сохранялась у 5/51 (10%), частота инфузий метилпреднизолона уменьшилась до 1 раза в год (Me 1 (1;3)).

Через 24 мес потребности в проведении пульс-терапии метилпреднизолоном не было ни у одного ребенка, оставшегося в исследовании, так как у всех пациентов были купированы тяжелые, жизнеугрожающие экстраартикулярные проявления болезни (фебрильная лихорадка, висцериты).

Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов до начала пульс-терапии метотрексатом проводились 51/80 (64%) пациенту с кратностью от 1 до 12 раз в год (Me-5 (1;7)). Через 6 мес внутрисуставное введение глюкокортикоидов было прекращено у 30/69 (43%) пациентов, потребность в инъекциях ГК сохранялась у 39/69 (57%) больных, кратность введения ГК составила 3 (1;5) раза в год. Через 12 мес внутрисуставное введение глюкокортикоидов было прекращено у 31/51 (61%) пациентов, необходимость во внутрисуставных инъекциях ГК отмечалась у 20/51 (39%) пациентов, кратность сократилось до 2,5 раз в год (Me 2,5 (1;3)). Через 24 мес внутрисуставные введения ГК прекратили 40/42 (95%) пациентам, 2/42 (5%) детям инъекции ГК проводили дважды за год.

Таким образом, высокий эффект пульс-терапии метотрексатом обеспечил возможность снижения дозы пероральных ГК у 18/25 (72%), его отмены у 2/25 (8%) детей и уменьшения потребности во внутривенном и внутрисуставном введении ГК у 74/80 (93%) и 59/80 (74%) пациентов, соответственно.

3.8. Нежелательные явления на фоне пульс-терапии метотрексатом у больных сЮИА

В процессе наблюдения частота развития инфузионных реакций и других нежелательных явлений на фоне пульс-терапии метотрексатом в дозе 50

мг/м^2/нед оценивалась у всех больных сЮИА, которым была проведена хотя бы одна инфузия метотрексата.

Отдельно были выделены инфузионные реакции, возникавшие в течение 24 часов после введения метотрексата.

К нежелательным явлениям относили развитие инфекций, а также гепато- и миелотоксические эффекты препарата.

3.8.1. Инфузионные реакции на введение метотрексата

Для предупреждения тошноты и рвоты всем пациентам перед каждой инфузией метотрексата внутривенно капельно вводился трописетрон в дозе 2,5-5,0 мг, разведенный в 50 мл физиологического раствора.

Несмотря на это, наиболее частыми инфузионным реакциям на введение метотрексата являлись тошнота - у 18 (22%) и рвота - у 4 (5%) пациентов. Как правило, эти нежелательные явления возникали в конце инфузии метотрексата и/или в течение 24 часов после ее окончания.

Тошнота и рвота купировались дополнительным введением трописетрона. Отмены меторексата ни у одного больного не производилось.

У одного пациента после инфузии метотрексата отмечалось снижение остроты зрения. Впервые такая реакция возникла после 8 введения препарата. Острота зрения восстановилась через 24 часа по окончании инфузии метотрексата. Этому пациенту лечение было прекращено.

Частота развития инфузионных реакций на введение метотрексата составила 1,7 на 100 пациенто-лет.

3.8.2. Инфекционные нежелательные явления на фоне пульс-терапии терапии меторексатом

У 25/80 (31%) больных отмечалось развитие локальных инфекций, к которым относили инфекции ЛОР-органов (n=9), нижних дыхательных путей (n=4), кожных покровов (n=6), мочевыводящих путей (n=2), а также обострение герпетической инфекции (n=4) (табл.9).

Таблица 9.
Частота развития инфекций на фоне пульс-терапии метотрексатом у пациентов с сЮИА.

Показатель	**Число больных абс/(на 100 пациенто-лет)**
Всего	25/2,0
Инфекции ЛОР-органов, всего аденоидит синусит отит	9/0,6
Инфекции кожных покровов, всего паронихий пиодермия	6/0,4
Герпетическая инфекция	4/0,2
Острая очаговая вневмония, всего	4/0,2
Инфекция мочевыводящих путей	2/0,1
Генерализованная бактериальная инфекция	7/0,5

У 4 пациентов отмечалось развитие очаговой пневмонии. Эпизоды атипичной пневмонии зарегистрированы не были.

Помимо локальных инфекций, у 7 пациентов была диагностирована генерализованная бактериальная инфекция, проявлявшаяся развитием синдрома системного воспалительного ответа (см. главу «Материалы и методы исследования»).

Всем пациентам с диагностированной генерализованной бактериальной инфекцией в первые часы после установления диагноза была начата терапия антибактериальными препаратами широкого спектра действия (защищенные пенициллины, цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы, при наличии показаний – аминогликозиды), а также заместительная терапия препаратом человеческого нормального иммуноглобулина, обогащенного IgM.

На фоне проводимой терапии все проявления генерализованной бактериальной инфекции были купированы, и в дальнейшем пульс-терапия метотрексатом была продолжена. Для лечения локальных инфекций проводилась стандартная антибактериальная терапия, включавшая применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия (защищенные пенициллины, цефалоспорины III поколения, при наличии

показаний – аминогликозиды). При герпетической инфекции использовался ацикловир.

Все пациенты с инфекциями ЛОР-органов были консультированы оториноларингологом, с локальными инфекциями кожных покровов – дерматологом и хирургом, при развитии инфекции мочевыводящих путей – нефрологом и урологом.

На период антибактериальной терапии метотрексат и циклоспорин отменялись. После разрешения инфекционного процесса иммуносупрессивная терапия возобновлялась в полном объеме.

Развитие гепатотоксического действия метотрексата наблюдалось у 11/80 (14%) пациентов.

У 5/24 (20%) больных отмечалось повышение сывороточного уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы до 3-х норм; у 4/24 (16%) – до 5 норм, а у 2/24 (8%) детей – до 10 норм (таблица 10).

Таблица 10.

Частота развития гепато- и миелотоксического действия пульс-терапии метотрексатом у пациентов с сЮИА

Показатель	Число больных (n=80) абс/на 100 пациенто лет
Всего	24/1,9
Повышение уровня трансаминаз, всего	11/0,8
3 нормы	5/0,4
5 норм	4/0,3
10 норм	2/0,1
Снижение числа эритроцитов менее $3,5x10^{12}$/л	3/0,25
Снижение числа лейкоцитов менее $5,5x10^{9}$/л	9/0,7
Снижение числа тромбоцитов менее $150x10^{9}$/л	1/0,5

В связи с развитием гепатотоксического эффекта терапия метотрексатом временно прекращалась, проводилась дезинтоксикационная терапия, а также терапия гепатопротекторами.

Миелотоксическое действие на фоне пульс-терапии метотрексатом проявилось у 13/80 (16%) пациентов, из них у 3-х пациентов наблюдалась эритропения до 2,9х10^{12}/л, минимальный уровень гемоглобина составил 76 г/л; у 1-го пациента на фоне эритропении была зафиксирована и тромбоцитопения до 110х10^{9}/л; у 9-ти – лейкопения (минимальное число лейкоцитов составило 3,2х10^{9}/л). Нейтропения на фоне лейкопении не выявлялась.

Ни один пациент не нуждался в отмене пуль-терапии метотрексатом в связи с развитием стойкого миелотоксического эффекта.

В целом, частота развития инфекционных нежелательных явлений на фоне пульс-терапии метотрексатом составила 2,0 на 100-пациенто-лет, а частота гепато- и миелотоксического эффекта – 1,9 на 100 пациенто-лет.

Заключение

Таким образом, результаты этого фрагмента исследования позволяют сделать ряд заключений.

Пульс-терапия метотрексатом была высоко эффективна у 45% тяжелого контингента пациентов с системными ЮИА, резистентным к лечению глюкокортикоидами, иммунодепрессантами, ингибиторами ФНОа.

Пульс-терапия метотрексатом индуцировала ремиссию внесуставных проявлений болезни, включая такие опасные для жизни, как кардит, серозит, фебрильная лихорадка у 76% больных, тяжелого инвалидизирующего артрита - у 60% детей, ремиссию болезни – у 45% пациентов.

Средняя продолжительность ремиссии болезни после пульс-терапии метотрексатом составила 15,7 (13,5;19,8) месяцев (минимальная – 6 месяцев, максимальная – 22 месяца).

Пульс-терапия метотрексатом обладает гормонсберегающим эффектом.

Высокая эффективность лечения метотрексатом в высокой дозе позволила снизить дозировку пероральных ГК у 72%, отменить их полностью у 8% пациентов, а также воздержаться от проведения пульс-терапии и внутрисуставного введения ГК у 93% и 74% пациентов, соответственно.

Выживаемость пульс-терапии метотрексатом составила 86%, 64% и 52%, через 6, 12 и 24 месяца, соответственно. Основными причинами отмены были первичная, вторичная и парциальная неэффективность препарата.

Пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м^2/нед в сочетании или без циклоспорина хорошо переносилась у 48/80 (60%) пациентов. Нежелательные явления развились у 32/80 (40%) пациентов. Частота инфузионных реакций составила 1,7, инфекционных осложнений – 2,0, миелотоксических и гепатотоксических реакций – 1,9 на 100 пациенто-лет. Нежелательные явления были не тяжелыми, купировались на фоне симптоматической и этиотропной терапии и не являлись основанием для отмены пульс-терапии метотрексатом ни у одного из пациентов.

ГЛАВА IV. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РИТУКСИМАБА У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Изучить влияние анти В клеточной терапии на внесуставные проявления болезни, суставной синдром, лабораторные показатели активности и функциональную способность пациентов с сЮИА.
2. Проанализировать частоту развития ремиссии внесуставных проявлений, артрита и ремиссии болезни на фоне терапии ритуксимабом.
3. Определить сроки наступления ремиссии и ее продолжительность у больных сЮИА на фоне терапии ритуксимабом.
4. Оценить выживаемость и безопасность терапии ритуксимабом у больных сЮИА.

Влияние терапии ритуксимабом на клинические и лабораторные показатели активности процесса у больных системным ювенильным идиопатическим артритом

4.1. Клиническая характеристика больных

Демографическая и клиническая характеристика больных сЮИА, лечившихся ритуксимабом, представлена в таблицах 11 и 12.

В исследование было включено 60 детей, страдающих сЮИА (33 девочки и 27 мальчиков) в возрасте от 1 года до 16 лет. Соотношение девочек и мальчиков - 1,2:1.

Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование, составила 8,7 лет (3,1; 16), длительность болезни - 5,3 (0,6;11) года (от 2 месяцев до 11,5 лет). Анализ течения заболевания показал, что большинство детей - 40 (67%), заболели в раннем возрасте (от 1 года до 5 лет), 14 (23%) – в возрасте от 5 до 10 лет, 6 (10%) – от 10-ти до 16 лет.

Таблица 11.

Демографическая характеристика пациентов с сЮИА, включенных в исследование

Показатель	Значение
Всего	60
Девочки/ мальчики	33/27
Возраст дебюта заболевания (годы) Me; (25; 75)	3 (2;6)
Возраст на момент исследования (годы) Me; (25; 75)	9 (3;16)
Длительность заболевания (годы) Me; (25; 75)	5 (0,6;11)

Таблица 12.

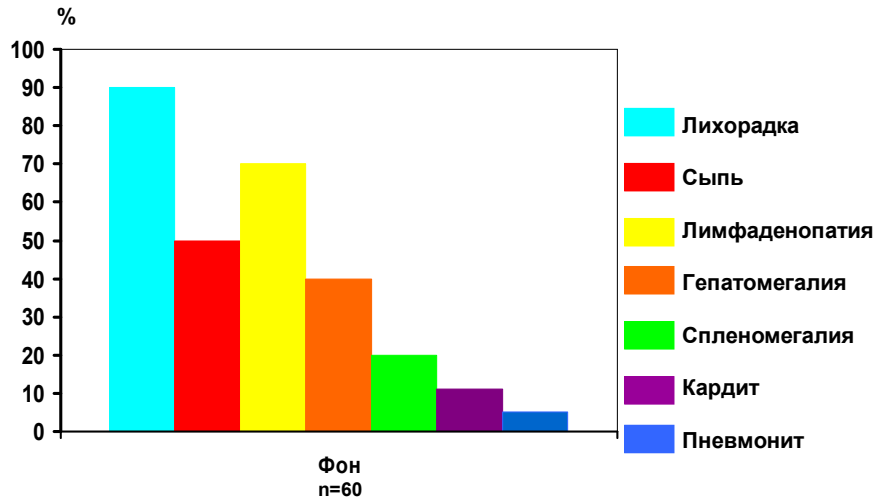
Клиническая характеристика пациентов с сЮИА, включенных в исследование

Показатель	Значение Me; (25;75) n=60
Число системных проявлений на одного больного	5 (2;5)
Число припухших суставов	11 (8; 17)
Число суставов с активным артритом	11 (8; 17)
Число болезненных суставов	12 (7;18)
Характер суставного синдрома полиартрит олигоартрит артралгии	 49 (82%) 9 (15%) 2 (3%)
Число суставов с нарушением функции	13 (8;18)
Длительность утренней скованность (мин.)	70 (60;90)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы	70 (50;80)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	80 (70;90)
Функциональный класс I абс., % II абс., % III абс.,% IV абс., %	 9 (15%) 24 (40%) 18 (30%) 9 (15%)
Функциональная способность по CHAQ	1,7 (1,4;1,7)

На момент включения в исследование у всех пациентов отмечались внесуставные проявления болезни: у 57/60 (95%) детей - фебрильная

лихорадка (от 1 до 4 подъемов в сутки), протекавшая с ознобом, миалгиями и артралгиями; у 41/60 (68%) - пятнистая, линейная сыпь, локализовавшаяся преимущественно на коже туловища и конечностей, усиливавшаяся на высоте лихорадки; у 55/60 (92%) - лимфаденопатия, у 39/60 (65%) пациентов - гепатомегалия и/ или спленомегалия (рис.6). У 38/60 (63%) диагностировались тяжелые, жизнеугрожающие внесуставные проявления болезни: у 24/60 (40%) пациентов - кардит, (подтвержденный данными ЭХО-КГ), у 14/60 (23%) – пневмонит (подтвержденный данными КТ-ОГК), у 7/60 (12%) - полисерозит. Похудание и мышечная гипотрофия отмечалась у 25/60 (42%) детей. Число системных проявлений на одного больного составляло 5 (2;5).

Рисунок 6.
Характер системных проявлений у пациентов с сЮИА до начала терапии ритуксимабом.



Перед назначением ритуксимаба у 58/60 (97%) пациентов отмечался активный артрит, из них: у 9/58 (16%) – олигоартрит, у 49/58 (84%) – полиартрит; у 2-х больных (3%) были выраженные артралгии. Число суставов с активным артритом составляло 11 (8;17). Анализ функционального статуса показал, что у 9/60 (15%) детей поражение суставов не сопровождалось функциональными нарушениями (ФК I); у 24/60 (40%) функциональные нарушения были, но не сопровождались

ограничением способности к самообслуживанию (ФК II); у 18/60 (30%) – наблюдалось выраженное ограничение способности к самообслуживанию (ФК III); у 9/60 (15%) - нарушение функции, приводящее к полной потере возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки (ФК IV) (табл.12).

По специальному вопроснику CHAQ у 48/60 (80%) пациентов наблюдалась выраженная (индекс CHAQ>1,5), у 12/80 (20%) – умеренная функциональная недостаточность (индекс CHAQ<1,5).

По данным лабораторных методов обследования у всех пациентов отмечалась крайне высокая общевоспалительная реакция: повышение СОЭ - у 57/60 (96%), гипохромная анемия - у 41/60 (68%) пациентов, тромбоцитоз - у 40/60 (68%), лейкоцитоз - у 36/60 (60%); повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови - у 58/60 (97%) пациентов (таблица 13).

Таблица 13.
Лабораторные показатели активности болезни у пациентов с сЮИА, включенных в исследование

Показатель	Значение n=60 Me; (25;75)
Гемоглобин (г/л)	89 (82; 102)
Число тромбоцитов, 10^9/л	601 (495;805)
Число лейкоцитов, 10^9/г	23 (18;28)
СОЭ, мм/ч (норма до 20 мм/ч)	48 (40;65)
Уровень СРБ, мл/л (норма до 5 мг/л)	85 (48;158)

Всем больным, включенным в исследование, до начала лечения ритуксимабом, проводилась противоревматическая терапия в различных режимах (таблица 14).

Все больные получали иммунодепрессанты, из них: 11 (18%) - метотрексат, 49 (82%) - метотрексат с циклоспорином. Пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м^2/нед проводилась 22 (27%) пациентам (таблица 14).

Общая длительность противоревматической терапии до назначения ритуксимаба составила 4,2 (0,2;10,5) года.

Таблица 14.
Предшествующая терапия у пациентов с сЮИА, включенных в исследование.

Показатель	Число больных n=60	Доза препарата (M±m)
Длительность предшествующей противоревматической терапии (годы), Me	60	4,2 (0,2;10,5)
Преднизолон per os мг/сут	36 (60%)	14,7±0,34
Пульс-терапия метилпреднизолоном мг/кг	56 (93%)	12,5±4,3
Метотрексат (мг/м^2/нед)	11 (18%)	18,3±6,1
Пульс-терапия метотрексатом (мг/м^2/нед)	22 (27%)	50
Метотрексат (мг/м^2/нед) +Циклоспорин (мг/кг/сут)	49 (82%)	19,2±4,8 4,6±0,5

В связи с наличием тяжелых системных проявлений в дебюте заболевания по месту жительства, в территориальном медицинском учреждении 36/60 (60%) детям был назначен преднизолон для орального приема в средней дозе 0,7±0,34 мг/кг массы тела в сутки; 56/60 (93%) пациентам проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном с кратностью от 1 до 22 раз в год (Me-12; 1;22), 54/60 (90%) - внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов от 1 до 10 раз в год, Me-6,5 (1;10). Также все дети лечились НПВП.

Характеристика предшествующей терапии ГИБП у пациентов с сЮИА до начала терапии ритуксимабом

Наряду с классическими иммунодепрессантами, до назначения ритуксимаба 24/60 (40%) пациентов лечились генно-инженерными биологическими препаратами: 19 – химерными моноклональными антителами к ФНОа (инфликсимабом), 5 – человеческими антителами к рецептору ИЛ6 (тоцилизумабом) (табл.15).

Таблица 15.
Предшествующая биологическая терапия у пациентов с сЮИА до назначения тоцилизумаба

Препарат	Доза	Число больных
Всего		24 (40%)
Инфликсимаб	6,5±2,5	19
Тоцилизумаб	10,5±0,5	5
Число ГИБП 1 2		 10 14

Тремя ГИБП лечились 5 детей, двумя – 20, 1 препаратом – 14 пациентов.

Таким образом, несмотря на постоянное лечение иммунодепрессантами, глюкокортикоидами и другими ГИБП, у детей непрерывно рецидивировали экстраартикулярные проявления и суставной синдром.

Фоновая терапия

Ритуксимаб назначался на фоне терапии иммунодепрессантами: метотрексатом у - 11/60 (18%), метотрексатом с циклоспорином - у 49/60 (82%) пациентов. Преднизолон per os получали 27 детей (табл. 16).

Таблица 16.
Характеристика фоновой терапии у пациентов с сЮИА на момент включения в исследование

Препарат	Число больных	Доза препарата (M±m)
Метотрексат (мг/м^2/нед)	11	18,3±6,1
Метотрексат (мг/м^2/нед) +Циклоспорин (мг/кг/сут)	49	19,2±4,8 4,6±0,5
Преднизолон per os (мг/сут),	27	10,1

Дозы фоновых препаратов оставались стабильными в течение 1 месяца до назначения ритуксимаба.

Эффективность лечения ритуксимабом оценивалась по стандартным показателям (см. главу «Материалы и методы исследования».

Число курсов введения ритуксимаба составило от 1 до 5: 60 пациентам был проведен 1 курс лечения; 36 - 2; 19 пациентам - 3 курса; 5 пациентам – 4 курса; 3 пациентам – 5 курсов.

Второй курс введения ритуксимаба проводился через 24 недели после первого курса, третий - через 18 (6; 22) месяцев, четвертый – через 26 (6;32), пятый – через 36 (8;42) месяцев после регистрации стадии неактивной болезни. Длительность наблюдения составила от 6 месяцев до 5 лет. В течение 6 месяцев наблюдались 60 детей, 1 года - 45, 2 лет - 39; 3 лет – 32; 4 лет – 27; 5 лет – 9 детей.

4.2. Оценка эффективности ритуксимаба у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом через 6 месяцев после первого курса лечения

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Уже в течение первого месяца после проведения первого курса терапии ритуксимабом наблюдалась положительная динамика со стороны системных проявлений.

Лихорадка

Через месяц лихорадка купировалась у 22/60 (%) пациентов. Медиана показателя температуры тела снизилась с 38,3 до 37,5 C^0, через 3 месяца - до 36,8 C^0. Через 6 месяцев лихорадка купировалась у 45/60 (75%) пациентов (рис. 7). Подъемы температуры до фебрильных цифр продолжались у 15/60 (25%) больных.

Сыпь

Через месяц наблюдения высыпания на коже прекратились у 4/30 (13%) пациентов, через 2 месяца – у 8/30 (27%), через 3 месяца – у 11/30 (37%) больных. Через 6 месяцев наблюдения сыпь купировалась у 15/30 (50%) пациентов (p=0,009). (рис 7). У 15/60 (25%) больных сохранялись высыпания на коже на фоне фебрильной лихорадки.

Опасные для жизни внесуставные проявления и органомегалия

До начала лечения опасные для жизни системные проявления выявлялись у 38/60 (63%) пациентов: у 24/60 (40%) - кардит, (подтвержденный данными ЭХО-КГ), у 14/60 (23%) – пневмонит (подтвержденный данными КТ-ОГК), из них у 7(12%) - полисерозит. Учитывая жизнеугрожающее состояние этим пациентам наряду с введением ритуксимаба, проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10-15 мг/кг на введение в течение 3-5 последовательных дней.

На фоне лечения опасные для жизни внесуставные проявления (кардит, пневмонит, полисерозит) купировались у всех больных уже через 3 месяца наблюдения. К 6 месяцам размеры печени и селезенки нормализовались у 23/39 (59%) пациентов (p=0,008), размеры лимфоузлов – у 27/55 (49%). Умеренная гепато- и спленомегалия сохранялась у 16/23 (41%) детей (рис 7). Число системных проявлений на одного больного к 6 месяцу достоверно уменьшилось (5 (2;5); 2 (0;3), до и через 6 мес, соответственно) (p=0,01) (табл. 17).

Ремиссия системных проявлений была зарегистрирована у 27/60 (45%) пациентов.

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

На фоне лечения ритуксимабом также снижалась активность суставного синдрома. Об этом свидетельствует уменьшение числа припухших, болезненных суставов, суставов с активным артритом, сокращение продолжительности утренней скованности.

Через 6 месяцев достоверно уменьшилось число припухших (Me 8 (6;13) и 3 (1;5), p=0,02, до и через 6 мес, соответственно) и болезненных суставов (Me 12 (7; 18) и 4 (2;7), p=0,001, до и через 6 мес, соответственно) (табл. 17). Продолжительность утренней скованности сократилась в 1,7 раза (Me 70 (50;80); 40 (30;60) мин, до и через 6 мес, соответственно) (табл. 17).

Через 6 мес сократилась доля детей с полиартритом и увеличилось число детей с олигоартритом (49/58 (84%) и 26/58 (46%); 9/58 (15%) и 17/58 (29%), до и через 6 мес, соответственно).

Число суставов с активным артритом у пациентов, включенных в исследование, статистически значимо уменьшилось (Me 11 (8;28); 5 (3;7), p=0,02, до и через 6 мес, соответственно), а у 25% (15/60) больных была констатирована ремиссия суставного синдрома (табл. 17).

Динамика функционального статуса

Уменьшение островоспалительных изменений в суставах и выраженности болевого синдрома обеспечило улучшение функциональной способности суставов.

Через 6 месяцев число суставов с нарушением функции достоверно уменьшилось (Me 13(8;18); 5 (2;10); до и через 6 мес, соответственно, p=0,05 (табл. 17). Полное восстановление функции в суставах (I ФК) наблюдалось у 24/60 (40%) пациентов (до - у 9/60 (15%)); умеренные функциональные нарушения (II ФК) – у 27/60 (45%) (до – у 24/60 (40%); тяжелая функциональная недостаточность (III и IV ФК) регистрировалась у 6/60 10% и у 3/60 (5%) больных, соответственно (до - у 18/60 (30%) и 9/60 (15%) пациентов, соответственно) (p=0,001) (табл. 17).

До начала анти В клеточной терапии ритуксимабом выраженная функциональная недостаточность по вопроснику CHAQ (индекс CHAQ>1,5) наблюдалось у 32/60 (53%), умеренная (индекс CHAQ<1,5) - у 28/60 (47%) пациентов. Через 6 месяцев функциональная способность пациентов достоверно повысилась. Выраженное снижение функциональной способности сохранялось у 24/60 (40%) пациентов, умеренное снижение - у 36/60 (60%) пациентов. Показатель индекса CHAQ уменьшился в 1,3 раза (Me 1,6(1,5;1,7) и 1,2(1,1;1,5), p=0,02, до и через 6 мес, соответственно (табл. 17).

Положительная динамика на фоне лечения ритуксимабом также наблюдалась по мнению родителей и врача. Через 6 месяцев показатели субъективной

оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и активности болезни врачом по ВАШ уменьшились в 1,5 раза (Me 70(50;80) и 45 (40;55); 80(70;90) и 50 (40;60) до и через 6 мес, соответственно), что свидетельствовало об улучшении самочувствия больных детей и снижении активности болезни (табл. 17).

Динамика лабораторных показателей активности

На фоне лечения ритуксимабом отмечено также снижение лабораторных показателей активности болезни.

Через 6 месяцев показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ достоверно снизились до верхней границы нормы у 70% (42/60) пациентов (p=0,05 и p=0,00012, соответственно). Медиана показателя сывороточной концентрации СРБ составила 20 (18;30) г/л, СОЭ - 20 (10;18) мм/ч (табл. 18). Повышение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ сохранялось у 18/60 (30%) больных. У 15/60 (25%) детей повышение лабораторных показателей сочеталось с активными клиническими проявлениями заболевания (лихорадка, высыпания на коже), при этом суставной синдром купировался у 3 детей, у 12 – сохранялся полиартрит. У 40/60 (68%) больных перед включением в исследование наблюдался тромбоцитоз. Через 6 месяцев число тромбоцитов снизилось и достигло верхней границы нормы у 20/50 (50%) пациентов. Также отмечено достоверное уменьшение числа лейкоцитов (23 (18;28) и 13 (10,5;14,5), до и через 6 мес, соответственно, p=0,01) (табл. 18).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии (C.Wallace)

Через 6 месяцев улучшение по критериям АКРпеди30/50/70 было зарегистрировано у 65/40/35% больных, соответственно, стадия неактивной болезни — у 15/60 (25%) пациентов (рис. 8).

4.3.Оценка эффективности ритуксимаба у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом через 12 месяцев

Повторный курс лечения ритуксимабом через 24 недели был проведен 36 пациентам; 9 детям повторный курс не проводили в связи с отсутствием активности болезни; 15 человек были исключены из исследования по причине сохраняющейся высокой активности заболевания.

Через год эффективность ритуксимаба оценивалась у 45/60 (75%) пациентов.

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

К 12 месяцам наблюдения положительная динамика со стороны системных проявлений была зарегистрирована у всех наблюдаемых детей.

Лихорадка, сыпь

Через год ремиссия системных проявлений болезни была достигнута у 34/45 (75%) детей: у 14/45 (31%) - после первого, у 20/45 (44%) - после второго курса лечения ритуксимабом.

У 4/45 (9%) пациентов периодически отмечался низкий субфебрилитет (до 37,5С), у 2/45 (10%) детей – высыпания на коже (рис.7).

Опасные для жизни внесуставные проявления и органомегалия

Опасные для жизни внесуставные проявления не рецидивировали ни у одного ребенка. Размеры печени и селезенки нормализовались у 22/23 (96%) больных (p=0,008), умеренная гепато и/или спленомегалия сохранялись у 1/24 (2%) пациентов, лимфаденопатия не выявлялась ни у одного ребенка (рис. 7). Число системных проявлений на одного больного составило 0,5 (0;1) (табл.17).

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Через 12 месяцев активность суставного синдрома продолжала снижаться.

Число припухших суставов уменьшилось в 8 раз (Me 8(6;13) и 1(0;4), до и через 6 мес, соответственно); числа болезненных суставов – в 4 раза (Me - 12 (7;18) и 3 (0;6), до и через 6 мес, соответственно, p=0,001) (таблица 17).

Число суставов с активным артритом уменьшилось в 10 раз (11 (8;17) и 2 (0;5), до и через 6 мес, соответственно) (табл. 17). Продолжительность утренней скованности сократилась в 2,5 раза (Me 70 (60;90) мин и 30 (25;40) мин, до и 6 мес, соответственно, p=0,05) (табл. 17). Суставной синдром купировался у 24/45 (55%) пациентов (у 9/24 (38%) - после первого, у 15/24 (62%) - после второго курса лечения ритуксимабом). У 14/45 (31%) пациентов суставной синдром протекал по типу олигоартрита, у 7/45 (14%) больных сохранялся полиартрит.

Динамика функционального статуса

Функциональная способность суставов у наблюдаемых пациентов продолжала улучшаться.

Через год полная функциональная способность (ФК I), регистрировалась у 31/45 (70%) пациентов, продолживших терапию (p=0,001); умеренное ограничение функциональной способности (ФК II) - у 11/45 (25%); выраженные ограничения (ФК III) - у 3/45 (5%) детей (до начала лечения – у 18/60 (30%). Ограничения функциональной активности, приводящие к полной потере возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки, через год от начала лечения ритуксимабом не были зарегистрированы ни у одного больного (табл. 17). Медиана числа суставов с нарушением функции уменьшилась в 6 раз (13 (8;18) и 2 (0;4), до и через 6 мес, p=0,001) (табл. 17). Показатель индекса CHAQ снизился в 2,4 раза (Me 1,6(1,5;1,7 и 1(0,85;1,2), до и через 6 мес, соответственно) (p=0,03) (табл. 17).

Показатели субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и активности болезни врачом (по данным ВАШ) также продолжали улучшаться. Показатель субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) по ВАШ уменьшился в 2,3 раза (Me 70 (50;80) и 32 (30;40), до и через 12 мес, соответственно, p=0,035; активности болезни врачом - в 2 раза (80 (70;90) и 40 (25;45), до и через 6 мес, соответственно, p=0,02) (табл. 17).

Динамика лабораторных показателей активности

Через 12 мес наблюдения показатель СОЭ снизился до нормальных значений у 38/45 (84%) пациентов, продолжавших участвовать в исследовании, (Me - 12 (8;28)) мм/ч (табл. 18). У 7/45 (16%) пациентов СОЭ оставалось повышенной, максимальное значение - 60 мм/ч. Сывороточная концентрация СРБ снизилась у 35/45 (77%) больных, медиана этого показателя составила 1 (0,1;3); у 10/45 (23%) пациентов уровень СРБ в сыворотке крови находился на верхней границе нормы (табл. 18). Восстановление уровня гемоглобина до нижней границы возрастной нормы было зафиксировано у 32/45 (71%) пациентов (p=0,05) (табл. 18). Число тромбоцитов достоверно уменьшилось у 38/45 (85%) детей (p=0,04), число лейкоцитов - у 29/45 (65%) (табл. 18). Гипохромная анемия сохранялась у 13/45 (29%) пациентов, лейкоцитоз - у 16/45 (35%), тромбоцитоз - у 7/45 (15%) больных.

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди)

Через 1 год улучшение по критериям АКРпеди30/50/70 было зарегистрировано у 80/55/45% больных, соответственно. Стадия неактивной болезни и ремиссия - у 25/60 (43%) пациентов: у 9/26 (35%) пациентов ремиссия зарегистрирована после первого курса, у 17/26 (65%) детей - стадия неактивной болезни - после второго курса лечения ритуксимабом (рис. 8).

4.4. Оценка эффективности ритуксимаба у больных с системным ювенильным идиопатическим артритом через 2 года

Через 2 года наблюдения эффективность ритуксимаба оценивали у 39/60 (65%). На 2-м году лечение ритуксимабом было прекращено у 5 пациентов, 1 пациент, находившийся в стадии неактивной болезни, до настоящего времени еще не достиг точки двухлетнего периода наблюдения. Третий курс лечения ритуксимабом был проведен 19 пациентам в среднем через 18 (6;22) месяцев после регистрации стадии неактивной болезни. Показания: повышение показателя СОЭ и сывороточной концентрации СРБ – у 12,

обострение суставного синдрома у 7, персистирующий артрит – у 2 пациентов.

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

У 37/39 (95%) пациентов, находившихся в исследовании на этом сроке наблюдения отмечалась ремиссия системных проявлений. Жизнеугрожающие внесуставные проявления после первого курса лечения ритуксимабом не рецидивировали ни у одного пациента. Число системных проявлений на одного больного составило 0,2 (0;0,5) (табл. 17).

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Через 2 года наблюдения ремиссия суставного синдрома была зарегистрирована у 28/39 (72%) пациентов (у 9/28 (32%) - после 1-го, у 16/28 (57%) - после 2-го, у 3/28 (11%) - после третьего курса лечения ритуксимабом). У 4/39 (10%) - сохранялся активный полиартрит, у 7/39 (18%) – олигоартрит.

Медиана числа припухших суставов через 2 года составила 0(0;2), максимальное значение - 5. Медиана числа болезненных суставов уменьшилась до 0,5 (0;4) (p=0,0002), продолжительность утренней скованности – до 10 (0;18) мин (p=0,0025) (табл. 7). Таким образом, медиана числа суставов с активным артритом составила 0,5 (0;3) (p=0,003) (табл. 7).

Динамика функционального статуса

Через 2 года полная функциональная способность суставов (ФК I) отмечалась у 31/39 (80%) детей, ограничение функциональной способности без ограничения способности к самообслуживанию (ФК II) – у 8/39 (20%) детей. Ни у одного пациента не было зарегистрировано выраженного ограничения способности к самообслуживанию (ФК III и IV). Медиана числа суставов с нарушением функции продолжала снижаться и составила 2,5 (0;4) (p=0,003) (табл. 17).

Функциональная активность пациентов наросла и по вопроснику CHAQ (Me 0,65 (0,3;0,9), p=0,002) (табл. 17).

Через 2 года медианы показателей субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем), активности болезни врачом по ВАШ уменьшились в 3 и 3,2 раза по сравнению с исходным показателем и составили 25 (15;35) (p=0,0002) и 25 (15;30) баллов, (p=0,0001), что отражает снижение активности сЮИА (табл. 17).

Динамика лабораторных показателей активности

Через 2 года повышение показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ сохранялось у 10% (4/39) пациентов, оставшихся в исследовании. Максимальное значение показателя СОЭ составило 21 мм/ч, СРБ – 5 мг/л. У остальных детей эти показатели были в пределах возрастной нормы. Число тромбоцитов и лейкоцитов соответствовало возрастным нормам у всех пациентов (табл. 18). Показатель уровня гемоглобина находился в пределах нормы у 37/39 (95%) пациентов и составил 120(110;132)г/л (табл. 18).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace)

Таким образом, через 2 года наблюдения (*n*=39) улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 было зарегистрировано у 90/75/65/55% пациентов, продолживших исследование, соответственно; стадия неактивной болезни и ремиссия - у 55 % (33/60) пациентов (у 9/33 (27%) - после 1-го, у 18 (55%)- после 2-го, у 6/33 (18%) - после третьего курса лечения ритуксимабом) (рис. 8). Максимальная длительность ремиссии составила 24 месяца, минимальная - 6 месяцев.

4.5. Оценка эффективности ритуксимаба у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом через 3 года

Через 3 года эффективность ритуксимаба оценивали у 32/60 (53%) больных. На 3-м году наблюдения лечение ритуксимабом прекращено у 6 детей.

Причины отмены см. в разделе «Сроки и причины отмены ритуксимаба».

На 3-м году наблюдения 4-й курс лечения ритуксимабом был проведен 5 пациентам в среднем через 30 (6;32) мес после регистрации стадии неактивной болезни. Показания: обострение суставного синдрома и повышение лабораторных показателей активности у всех пациентов.

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Через 3 года наблюдения ремиссия системных проявлений отмечалась у всех пациентов, находившихся в исследовании – 32/32 (100%). После первого курса лечения ритуксимабом жизнеугрожающие экстраартикулярные проявления не рецидивировали ни у одного пациента. Число системных проявлений на одного больного составило 0,7 (0;1,5) (табл. 17). Системные проявления включали: периодические высыпания на коже - у 2/32 (6%) пациентов, лимфаденопатию – у 3/32 (10%), гепатоспленомегалию – у 2/32 (6%) (рис. 7).

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Через 3 года ремиссия суставного синдрома сохранялась у 23/32 (72%) пациентов (у 9 - после 1-го, у 9 - после 2-го, у 3 - после третьего курса, у 2 – после 4-го курса лечения ритуксимабом). У 7/32 (22%) отмечен рецидив полиартрита после состояния клинико-лабораторной ремиссии. У 6% (2/32) детей рецидивировал олигоартрит на фоне 70% улучшения по критериям АКРпеди. Медиана числа припухших суставов составила 2 (0;3), числа болезненных суставов – 4 (0;6) (табл. 17). Максимальное значение числа болезненных суставов на этом сроке наблюдения составило 10, припухших – 7 (табл. 17). Продолжительность утренней скованности увеличилась до 18(10;22) мин, максимальная ее продолжительность составляла 40 мин. Медиана числа суставов с активным артритом составила 4 (0;5) (табл. 17).

Динамика функционального статуса

Несмотря на повышение показателей клинической активности заболевания, через 3 года у 27/32 (85%) пациентов никаких ограничений функциональной

активности не было (ФК I), у 5/32 (15%) функциональные нарушения были, но они не сопровождались ограничением способности к самообслуживанию (ФК II) (табл. 17). Ни у одного ребенка не отмечалось выраженных ограничений повседневной активности (ФК III и IV). Медиана числа суставов с нарушением функции составила 4 (0;6) (табл. 17).

Функциональный статус по индексу CHAQ сохранялся высоким, (Me 0,4 (0,05;0,8). (табл. 17). Медианы показателей субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и активности болезни врачом по ВАШ составили 25(15;35) и 25 (15;30) баллов, соответственно (табл. 17).

Динамика лабораторных показателей активности

Нарастание лабораторных показателей активности болезни на третьем году наблюдения у отмечено 5/32 (15%) пациентов, у 27/32 (85%) детей лабораторные показатели находились в пределах нормальных значений. Медиана показателя СОЭ составила 12 (5;18) мм/ч (максимально – 34 мм/ч) (табл. 18); сывороточной концентрации СРБ – 15 (5;22) мг/л (максимально 41 мг/мл) (табл. 18). Наросли число тромбоцитов и лейкоцитов (Me 12,5(8,5;15,2)x10^9/л и 415(360;550)x10^9/л, соответственно) (табл. 18). Гипохромная анемия сохранялась у 4/32 (12%) пациентов, минимальный уровень гемоглобина составлял 78 г/л. У 28/32 (88%) уровень гемоглобина находился в пределах нормы (Me 121(105;128) г/л) (табл. 18).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии (C.Wallace)

Через 3 года (*n*=32) улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 было зарегистрировано у 90/85/80/75% пациентов, соответственно; стадия неактивной болезни и ремиссия - у 33/60 (55%) пациентов (у 9/33 - после 1-го, у 16/33 - после 2-го, у 6/33 - после третьего курса, у 2 – после 4-го курса лечения ритуксимабом) (рис. 8). Максимальная длительность ремиссии составила 36, минимальная - 6 месяцев.

4.6. Оценка эффективности ритуксимаба у больных системным ювенильным идиопатическим артритом через 4 года

Спустя 4 года эффективность ритуксимаба оценивали у 27/60 (45%) пациентов.

На 4-м году наблюдения ритуксимаб был отменен у 5 пациентов.

Из 27 пациентов 1 курс лечения ритуксимабом проведен 9 пациентам, 2 курса — 6 детям в среднем через 18 (6;24) мес после регистрации стадии неактивной болезни, 3 курса — 4, через 26 (6;32) мес, 4 курса — 5, через 30 (6;32) мес, 5 курсов — 3 детям, через 38 (8; 42) мес после после регистрации стадии неактивной болезни.

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

У всех пациентов, находившихся в исследовании 27/27 (100%), отмечалась ремиссия системных проявлений (рис 7). У 20/27 (74%) пациентов – ремиссия системных проявлений и артрита (у 9/20 (45%) - после 1-го, у 6/20 (30%) - после 2-го, у 3/20 (15%) - после третьего курса, у 2/20 (10%) – после 4-го, у 1/20 (5%) – после 5-го курса лечения ритуксимабом). Жизнеугрожающие экстраартикулярные проявления не рецидивировали ни у одного пациента. Число системных проявлений на одного больного составило 0,1 (0;0,5) (табл. 17).

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Через 4 года у 20/27 (74%) пациентов была зарегистрирована ремиссия суставного синдрома (у 9/20 (45%) - после 1-го, у 6/20 (30%) - после 2-го, у 3/20 (15%) - после третьего курса, у 2/20 (10%) – после 4-го, у 1/20 (5%)– после 5-го курса лечения ритуксимабом). У 7/27 (26%) детей на фоне ремиссии системных проявлений рецидивировал артрит, у 3/27 - полиартрит, у 4/27 - олигоартрит. Медиана числа припухших и болезненных суставов составила 0 (0;2) и 0,5 (0;2), соответственно, числа суставов с активным

артритом - 0,5 (0;2), максимально – 5 (табл. 17), продолжительность утренней скованности сократилась до 10 (5;15) мин.

Динамика функционального статуса

Полная функциональная активность суставов через 4 года наблюдалась (ФК I) у 24/27 (90%) пациентов, небольшое ограничение функциональной способности - у 3/27 (10%) больных (ФК II) (табл. 17).

Ни у одного пациента не было зарегистрировано выраженного ограничения способности к самообслуживанию (ФК III и IV). Медиана числа суставов с нарушением функции продолжала уменьшаться и составила 2,0 (0;5) (табл. 17).

Функциональная активность пациентов наросла и по вопроснику CHAQ. Медиана показателя индекса CHAQ снизилась в 3,5 раза, и составила 0,45 (0,4;0,5) балла (табл. 17).

Показатели субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и активности болезни врачом по ВАШ уменьшились в 7 и 5 раз по сравнению с исходным показателем (Me 10 (5;15) баллов (p=0,0002) и 15 (10;15) баллов, (p=0,0001), соответственно), что свидетельствует о хорошем самочувствии больных детей и низкой активности сЮИА (табл. 17).

Динамика лабораторных показателей активности

Через 4 года повышение показателя СОЭ и сывороточной концентрации СРБ сохранялось у 5/27 (18%) пациентов, максимальное значение СОЭ составило 21 мм/ч, сывороточной концентрации СРБ – 17 мг/л. У остальных детей эти показатели были в пределах возрастной нормы (Me 5(3;12) мм/ч и 3 (1;6) мг/л, соответственно) (табл. 18). Число тромбоцитов и лейкоцитов соответствовали возрастным нормам (Me 320(275;405)x10^9/л и 9,5(7,5;10,5)x10^9/л, соответственно) (табл. 18). Показатель уровня гемоглобина достиг нормы у 24/27 (88%) пациентов и составил 120 (110;132) г/л (табл. 18). Гипохромная анемия сохранялась у 3/27 (11%) пациентов, минимальный уровень гемоглобина составлял 95 г/л (табл. 18).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace

Таким образом, через 4 года от начала лечения ритуксимабом, ответ по критериям критериям АКРпеди30/50/70/90 сохранялся у 98/95/85/80% пациентов, соответственно; у 55% (33/60) - достигнута ремиссия болезни (у 9/33 (27%) — после 1-го курса, у 16/33 (48%)— после 2-го, у 5/33 (15%) — после 3-го, у 2/33 (6%) — после 4-го, у 1/33 (3%) — после 5-го) (рис. 8).

Эффект ритуксимаба нарастал постепенно. Через 6 месяцев наблюдения ремиссия после проведения первого курса лечения ритуксимабом была достигнута у 15/33 (45%) пациентов. Через год, после второго курса лечения ритуксимаба ремиссия была констатирована у 25/33 (75%) пациентов. После 3 и 4 курса лечения ритуксимабом темп нарастания эффекта снизился, ремиссия через 24 месяца была зарегистрирована у 8/33 (20%) пациентов. В дальнейшем, на протяжении всего срока наблюдения число пациентов с ремиссией заболевания на фоне лечения ритуксимабом не увеличилось.

Длительность ремиссии составила - максимально 42 мес, минимально - 6 месяцев.

4.7. Оценка эффективности ритуксимаба у больных системным ювенильным идиопатическим артритом через 5 лет

Через 5 лет эффективность ритуксимаба оценивали у 9/60 (15%) пациентов. На 5-м году наблюдения из исследования выбыло 8 пациентов.

Через 5 лет у всех 9 пациентов сохранялась ремиссия болезни в соответствии с критериями C.Wallace (2011), которая была констатирована после 1-го курса лечения ритуксимабом (рис. 8); 10 пациентов до настоящего момента не достигли 5-летнего срока наблюдения; 4 из них находятся в состоянии клинико-лабораторной ремиссии: 2 — после 2-го курса лечения, 2 — после 3-го и 4-го. У 6 пациентов сохраняется улучшение по АКРпеди70/90.

Рис.7.
Динамика характера системных проявлений у пациентов с сЮИА на фоне лечения ритуксимабом.

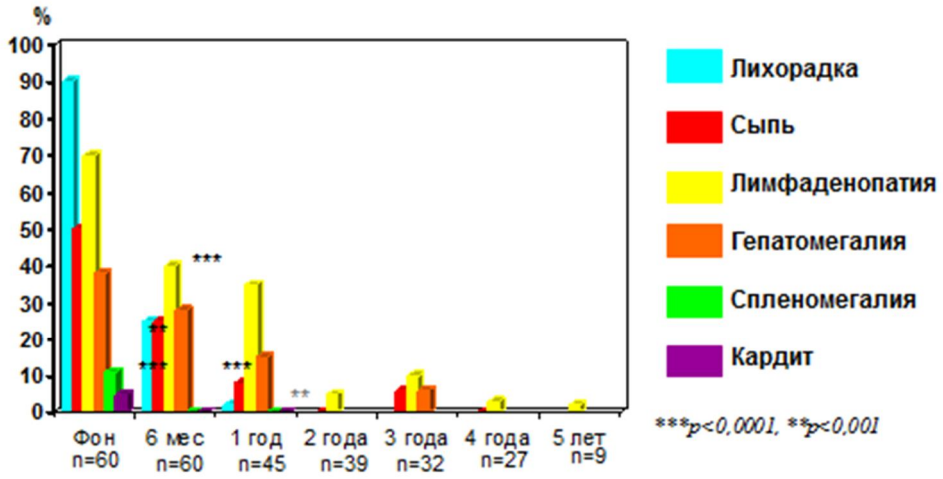


Рис.8.
Эффективность ритуксимаба у пациентов с сЮИА по педиатрическим критериям АКРпеди и критериям ремиссии (C.Wallace).

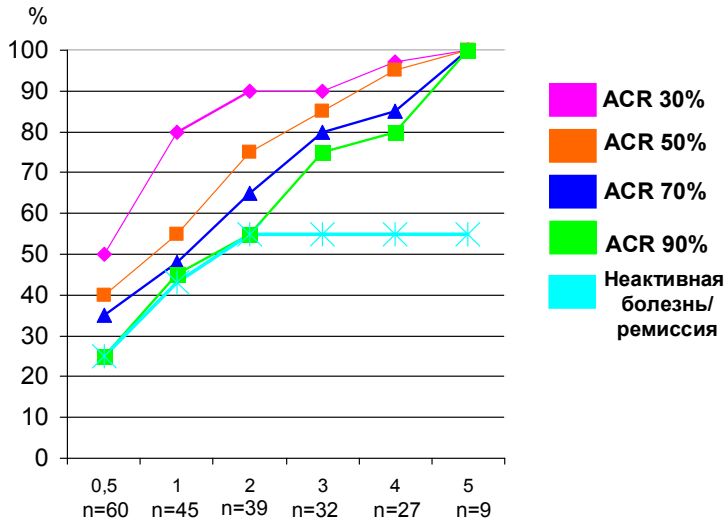


Таблица 17.

Динамика показателей клинической активности болезни у пациентов сЮИА, лечившихся ритуксимабом.

Показатель	До начала лечения Me (25; 75)	Через 6 мес. Me (25;75)	Через 1 год Me (25;75)	Через 2 года Me (25;75)	Через 3 года Me (25;75)	Через 4 года Me (25;75)	Через 5 лет Me (25;75)	p
Число больных	n=60	n=60	n=45	n=39	n=32	n=27	n=9	
Число системных проявлений на одного больного	4,5 (2,0;5,0)	1,6 (0; 3)	1,1 (0;2)	0,5 (0; 1)	0,7 (0;1,5)	0,5 (0;0,5)	0,05 (0;0,2)	0,0001
Число суставов с активным артритом	11 (8;17)	5 (3;7)	2 (0;5)	0,5 (0;3)	4 (0;5)	0,5 (0;2)	0	0,0003
Число суставов с нарушением функции	13 (8;18)	5 (2;10)	2 (0;4)	2,5 (0;5)	4 (0;6)	2 (0;5)	0,5 (0;2)	0,001
Число болезненных суставов	12 (7; 18)	4 (2;7)	3 (0;6)	1 (0;4)	4 (0;6)	0,5 (0;2)	0	0,0002
Продолжительность утренней скованности (мин.)	70 (60;90)	40 (30;60)	30 (25;40)	10 (0;18)	18 (10;22)	10 (5;15)	0,5 (0;5)	0,0025
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (ВАШ, баллы)	70 (50;80)	45 (40;55)	32 (30;40)	25 (15;35)	25 (15;35)	10 (5;15)	0,5 (0;5)	0,0002
Общая оценка врачом активности болезни (ВАШ, баллы)	80 (70;90)	50 (40;60)	40 (25;45)	25 (15;35)	25 (15;30)	15 (10;15)	0,2 (0;5)	0,0001
Функциональный класс Iабс., % IIабс., % IIIабс.,% IVабс., %	 9 (15%) 24(40%) 18(30%) 9 (15%)	 24(40%) 27(45%) 6 (10%) 3 (5%)	 31(70%) 11(25%) 3 (5%) 0	 31(80%) 8 (20%) 0 0	 27(85%) 5(15%)	 24(90%) 3(10%)	 8 (95%) 1 (5%)	 0,001 0,01 0,001
Функциональная способность по CHAQ	1,6 (1,5;1,7)	1,2 (1,1;1,5)	1 (0,8;1,2)	0,65 (0,3;0,9)	0,4 (0,5;0,8)	0,45 (0,4;0,5)	0,4 (0,3;0,4)	0,0002

Таблица 18.
Динамика лабораторных показателей активности у пациентов сЮИА, лечившихся ритуксимабом.

Показатель	Фон Me (25; 75)	6 мес. Me (25; 75)	1 год Me (25; 75)	2 года Me (25; 75)	3 года Me (25; 75)	4 года Me (25; 75)	5 лет Me (25; 75)	p
Число больных	n=60	n=60	n=45	n=39	n=32	n=27	n=9	
СОЭ, мм/ч	48 (40;65)	20 (10;28)	12 (5;28)	5 (3;12)	12 (5;18)	5 (3;12)	8 (6;8)	0,001
Гемоглобин, г/л	89 (82;102)	100 (95;107)	112 (98;127)	120 (110;132)	121 (105;128)	120 (110;132)	130 (128;135)	0,002
Тромбоциты х 10^9/л	601 (495;805)	455 (410;500)	415 (375;510)	321 (270;400)	415 (360;550)	320 (275;405)	295 (257;355)	0,0025
Лейкоциты х 10^9/л	22,5 (18;27,5)	13 (10,5;14)	10 (5,3;10,0)	7,5 (6;11)	12,5 (8,5;15,2)	9,5 (7,5;10,5)	6,5 (6;7,5)	0,0025
СРБ мг/л (норма до 5 мг/л)	85 (52;158)	20 (18;30)	1 (0,1;3)	0,5 (0,1;1,0)	15 (5;22)	3 (1;6)	0,3 (0,1;2)	0,00012

4.8. Выживаемость терапии ритуксимабом у пациентов с сЮИА

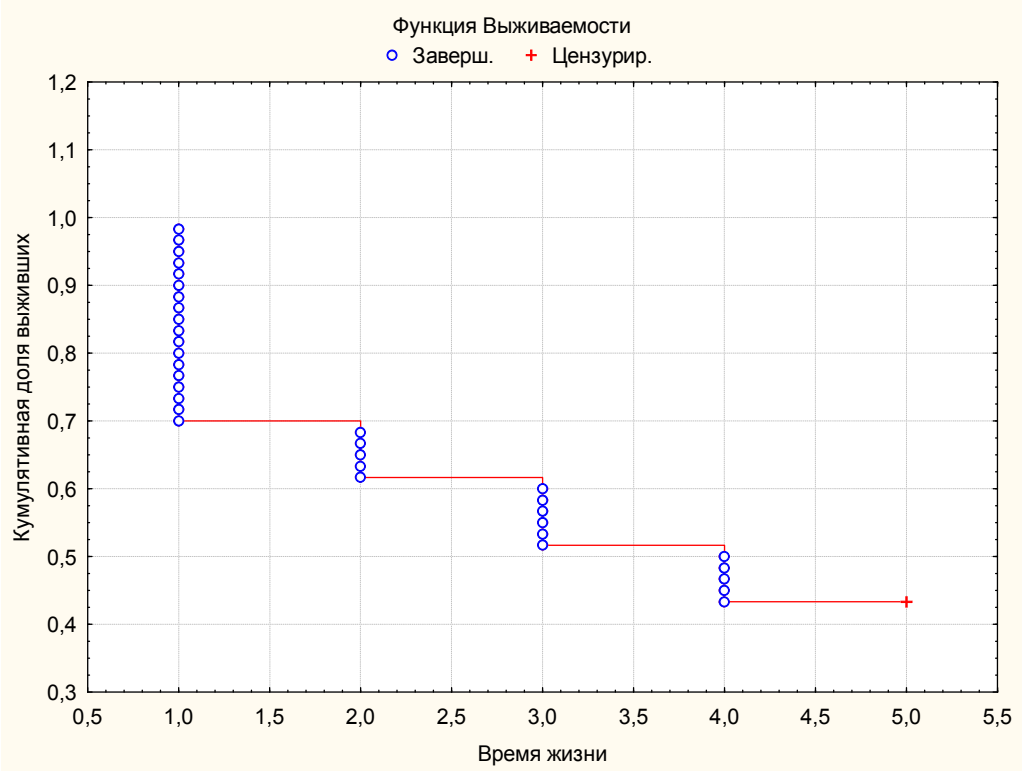
За пятилетний срок наблюдения ритуксимаб был отменен 34 (56%) пациентам (рис. 9).

После 6 месяцев из исследования выбыли 15(25%) пациентов в связи с сохраняющимися системными проявлениями и рецидивирующим артритом.

На 2-м году лечение ритуксимабом было прекращено у 5 (8%) пациентов. Причины: парциальная неэффективность, проявлявшаяся рецидивом артрита на фоне ремиссии системных проявлений - у 3 больных с зафиксированным 50 и 70% улучшением по $АКР_{педи}$; вторичная неэффективность, выражавшаяся рецидивом системных проявлений - у 2 пациентов.

Рисунок 9.

Выживаемость терапии ритуксимабом у пациентов с сЮИА.



На 3-м году наблюдения лечение ритуксимабом прекращено у 6 (10%) детей. Причины: парциальная неэффективность препарата после ремиссии болезни – у 3; вторичная неэффективность ритуксимаба, проявившаяся рецидивом системных проявлений – у 3 больных.

На 4-м году наблюдения ритуксимаб был отменен у 5 (8%) пациентов. Причины: парциальная неэффективность, проявлявшаяся персистирующим артритом на фоне ремиссии системных проявлений – у 2, вторичная неэффективность, выражавшаяся рецидивом системных проявлений – у 3 пациентов.

На 5-м году наблюдения из исследования выбыло 8 (12%) пациентов. У 1 ребенка после ремиссии болезни длительностью 1 год 8 мес рецидивировал артрит. У 2 пациентов развилась вторичная неэффективность ритуксимаба, проявившаяся рецидивом системных проявлений; 2 пациентов выбыли из-под наблюдения в связи с достижением 18-летнего возраста, находясь в

состоянии клинико-лабораторной ремиссии, 2 - в связи с низкой комплаентностью родителей; оба они находились в состоянии ремиссии (рис. 9, таблица 19).

Таблица 19.
Причины отмены ритуксимаба у пациентов с сЮИА (n=80)

Причина отмены	Число больных
Всего	34
Первичная неэффективность	15
Парциальная неэффективность	9
Вторичная неэффективность	10
Низкая комплаентность	3
Возраст 18 лет и старше	2

Лечение другими генно-инженерными биологическими препаратами после отмены ритуксимаба продолжили 29/34 (85%) человек, из них: 22 – тоцилизумабом, 5 – этанерцептом, 2 - адалимумабом.

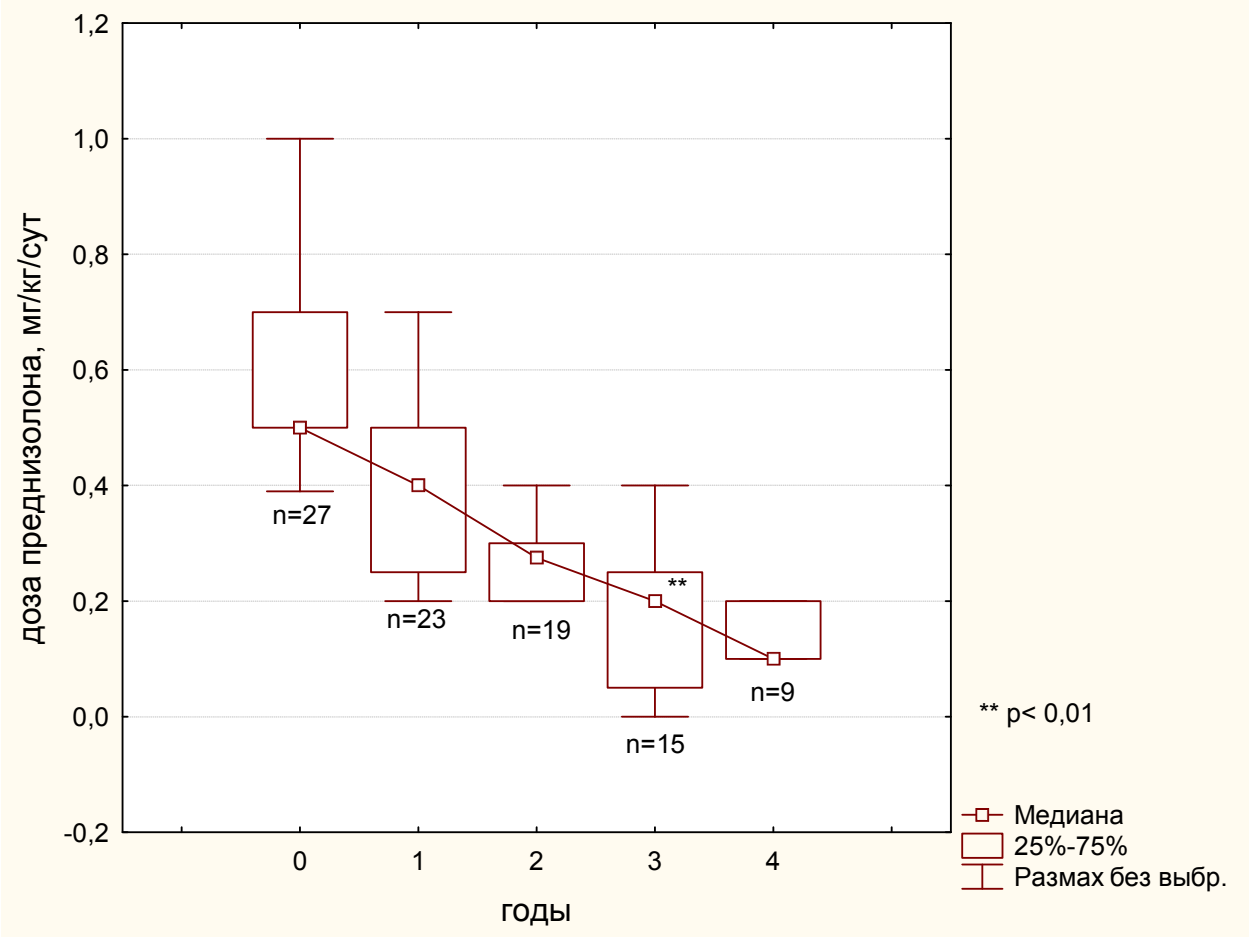
Таким образом, кумулятивный эффект выживаемости терапии ритуксимабом составил: через 1 год – 70%, через 2 года – 62%, через 3 года – 51%, через 4 года – 43%.

4.9. Влияние анти В клеточной терапии на фоновую терапию у пациентов с сЮИА

Глюкокортикоиды

В связи с наличием тяжелых системных проявлений в дебюте заболевания по месту жительства в территориальном медицинском учреждении 36/60 (60%) детей был назначен преднизолон для перорального приема в средней дозе 0,7±0,34 мг/кг массы тела в сутки, 56/60 (93%) пациентам проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, 54/60 (90%) – внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов.

Рисунок 10.
Динамика показателя суточной дозы преднизолона на фоне терапии ритуксимабом у пациентов с сЮИА.



На момент начала лечения ритуксимабом глюкокортикоиды для перорального приема получали 27/60 (45%) человек, медиана суточной дозы преднизолона составляла 0,5 мг/кг/сут (0,5;0,7) (рис. 10).

К окончанию первого года наблюдения суточная доза преднизолона для перорального приема была снижена до 0,4 (0,25;0,5) мг/кг у 12/27 (44%) пациентов (рис. 10).

Через 2 года наблюдения доза глюкокортикоидов для перорального приема была снижена до 0,27 (0,2;0,3) мг/кг/сут у 18/27 (67%) больных (рис. 10). Троим пациентам к окончанию второго года терапии ритуксимабом преднизолон для перорального приема был отменен.

На третьем году наблюдения снижение дозы преднизолона для перорального приема продолжено у 11/19 пациентов. К окончанию третьего года доза

пероральных ГК была снижена по сравнению с исходной в 2,5 раза и составила 0,2 (0,05;0,25) мг/кг/сут) ($p<0,01$) (рис. 10).

К исходу четвертого года наблюдения преднизолон для перорального приема получали 9 пациентов; его доза составила 0,1 (0,1;0,2) мг/кг/сут (рис. 10).

Никто из пациентов, достигших пятилетнего срока наблюдения, не получал преднизолон для перорального приема.

Таким образом, высокая эффективность ритуксимаба, снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни дали возможность отменить преднизолон 3/27 (11%) пациентам, снизить его дозу 18/27 (67%) больным и не назначить преднизолон per os de novo 33/60 (55%) детям. У 6/27 (22%) пациентов доза преднизолона осталась прежней. Ни одному ребенку за весь период наблюдения внутрисуставные инъекции и внутривенное введение ГК не проводились.

4.10. Нежелательные явления у пациентов с сЮИА на фоне терапии ритуксимабом

Оценка безопасности лечения ритуксимабом осуществлялась у всех пациентов, которым был проведен по меньшей мере 1 курс терапии. Зарегистрированные нежелательные эффекты были разделены на 2 группы: инфузионные реакции на введение ритуксимаба и отдаленные инфекционные и неинфекционные нежелательные явления.

Инфузионные реакции на введение ритуксимаба

Спектр инфузионных реакций, развившихся на фоне введения ритуксимаба, представлены в таблице 20.

К инфузионным реакциям относились тошнота, рвота, аллергическая сыпь, боль в животе, гриппоподобный синдром (быстрое повышение температуры тела до фебрильных и гектических цифр с ознобом), снижение и повышение артериального давления, головная боль, приступ удушья и боли в спине. Такие инфузионные реакции, как аллергическая сыпь, тошнота, рвота,

головная боль купировались после снижения скорости введения препарата и применения симптоматических средств.

Таблица 20.

Инфузионные реакции на введение ритуксимаба у пациентов с сЮИА.

Показатель	Число пациентов				
Курс ритуксимаба	1-й курс	2-й курс	3-й курс	4-й курс	5-й курс
Число больных Число пациентов с развитием инфузионных реакций, абс.	*n* =60 *n* =18	*n* =36 *n* =10	*n* =19 *n* =5**	*n* =5 *n* =2	*n* =3 *n* =1
Всего (на 100 пациенто-лет)	1	0,6	0,3	0,1**	0,05
Тошнота, рвота (абс)	12	5	3	2	1
Аллергическая сыпь (абс)	4	1	1	-	-
Боль в животе (абс)	5	2	1	-	-
Гриппоподобный синдром (абс)	2	2	-	-	-
Снижение артериального давления (абс)	1	-	-	-	-
Повышение артериального давления (абс)	1	-	-	-	-
Приступ удушья (абс)	2	-	-	-	-
Головная боль (абс)	7	1	1	1	1
Боль в спине (абс)	2	-	-	-	-

$p<0,05$

Гриппоподобный синдром, приступ удушья и снижение артериального давления являлись показанием для внутривенного введения глюкокортикоидов. После полного купирования реакции инфузия ритуксимаба возобновлялась.

Необходимо отметить, что частота инфузионных реакций снижалась при повторных введениях препарата (таблица 20). Максимальная частота таких реакций наблюдалась при проведении 1 курса анти В клеточной терапии ритуксимабом (1 на 100 пациенто-лет), а минимальная при проведении 3 курса (0,05 на 100 пациенто-лет) ($p<0,05$). Развитие инфузионных реакций при инфузии ритуксимаба не привело к отмене препарата ни у одного больного. Общая частота возникновения инфузионных реакций на фоне терапии ритуксимабом составила 2,1 на 100 пациенто-лет (табл. 20).

Инфекционные нежелательные явления у пациентов с сЮИА на фоне терапии ритуксимабом

В разные сроки наблюдения инфекционные нежелательные явления имели место у 55/60 (92%) пациентов, из них серьезные – у 23/60 (38%) пациентов (табл. 21).

К нетяжелым инфекционным нежелательным явлениям относились инфекции ЛОР-органов (аденоидит, синусит, отит), обострение герпетический инфекции, инфекции кожных покровов (стрепто- и стафилодермия).

К серьезным нежелательным явлениям относили острую пневмонию и синдром системного воспалительного ответа. Этиологические факторы пневмонии были установлены у 14 больных, к ним относились *Pneumocista carinii*, а также ассоциация пневмоцистной и микоплазменной инфекции (табл. 21).

Таблица 21.

Инфекционные нежелательные явления, развившиеся на фоне лечения ритуксимабом у пациентов с сЮИА в течение 5 лет

Показатель	Число пациентов (n=60)	Число НЯ (на 100 пациенто-лет)
Всего:	55 (90%)	3,3
Инфекции ЛОР-органов — всего: аденоидит; синусит; отит	14 (23%)	0,8
Инфекции кожных покровов — всего: стрептодермия стафилодермия	12 (20%)	0,7
Герпетическая инфекция	7 (12%)	0,4
Генерализованная бактериальная инфекция	5 (8%)	0,3
Острая пневмония — всего: пневмоцистная пневмоцистная + микоплазменная этиологический фактор не установлен	17 (28%)	1

У 5 пациентов генерализованная бактериальная инфекция сопровождалась развитием синдрома системного воспалительного ответа (см. главу «Материалы и методы исследования»).

Частота распределения отдаленных инфекционных нежелательных явлений была неоднородной (таблица 22).

Таблица 22.

Частота распределения инфекционных нежелательных явлений у пациентов с сЮИА на фоне терапии ритуксимабом

Показатель	Число пациентов				
Годы наблюдения	1	2	3	4	5
Число больных Число пациентов с инфекционными НЯ	*n*=60 *n*=12 (20%)	*n*=45 *n*=17 (35%)	*n*=39 *n*=16 (41%)	*n*=27 *n*=9 (33%)	*N*=9 *n*=1 (11%)
Всего (на 100 пациенто-лет)	3,3	3,1	1,1	0,7	1,6
Инфекции ЛОР-органов — всего (абс): аденоидит синусит отит	5	3	4	2	
Инфекции кожных покровов (абс): стрептодермия стафилодермия	 1 -	2	3	1	1
Герпетическая инфекция (абс)	1	2		4	
Генерализованная бактериальная инфекция (абс)	2	2	1	0	
Острая пневмония — всего (абс): пневмоцистная пневмоцистная + микоплазменная пневмоцистная + ЦМВ этиологический фактор не установлен	3 2 1	5 2 2 1	8 4 2 2	2 1	

На 1-м году лечения инфекционные осложнения зафиксированы у 12/60 (20%) пациентов, на 2-м году - у 17/45 (37%), на 3-м году - у 16/39 (41%) больных, на 4-м году частота развития инфекционных нежелательных явлений составила 9/27 (33%). На 5-м году у 1/9 (11%) пациента имела место стрептодермия.

В случаях пневмоцистной пневмонии пациенты лечились триметоприм в сочетании с ко-тримоксазолом, в случае ассоциации с хламидийной и

микоплазменной инфекцией - кларитромицином. В случаях, когда этиологический фактор пневмонии установлен не был, пациентам назначали лечение антибиотиком широкого спектра действия из группы цефалоспоринов - цефтриаксоном, в сочетании с ко-тримоксазолом и кларитромицином. После включения в протокол ведения пациентов (на третьем году исследования), получающих ритуксимаб, триметоприма/ко-тримоксазола в профилактической дозе 5 мг/кг в сутки по триметоприму, не отмечено ни одного случая развития пневмоцистной пневмонии.

Таким образом, частота развития инфекционных нежелательных явлений у пациентов, лечившихся ритуксимабом, составила 3,3 на 100 пациенто-лет, из них серьезные инфекционные НЯ развивались с частотой 0,7 на 100 пациенто-лет.

Всем пациентам с генерализованной бактериальной инфекцией в первые же часы после установления диагноза была начата терапия антибактериальными препаратами широкого спектра действия (защищенные пенициллины, цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы, при наличии показаний – аминогликозиды), а также заместительная терапия препаратом человеческого нормального иммуноглобулина, обогащенного IgM.

Фебрильная нейтропения

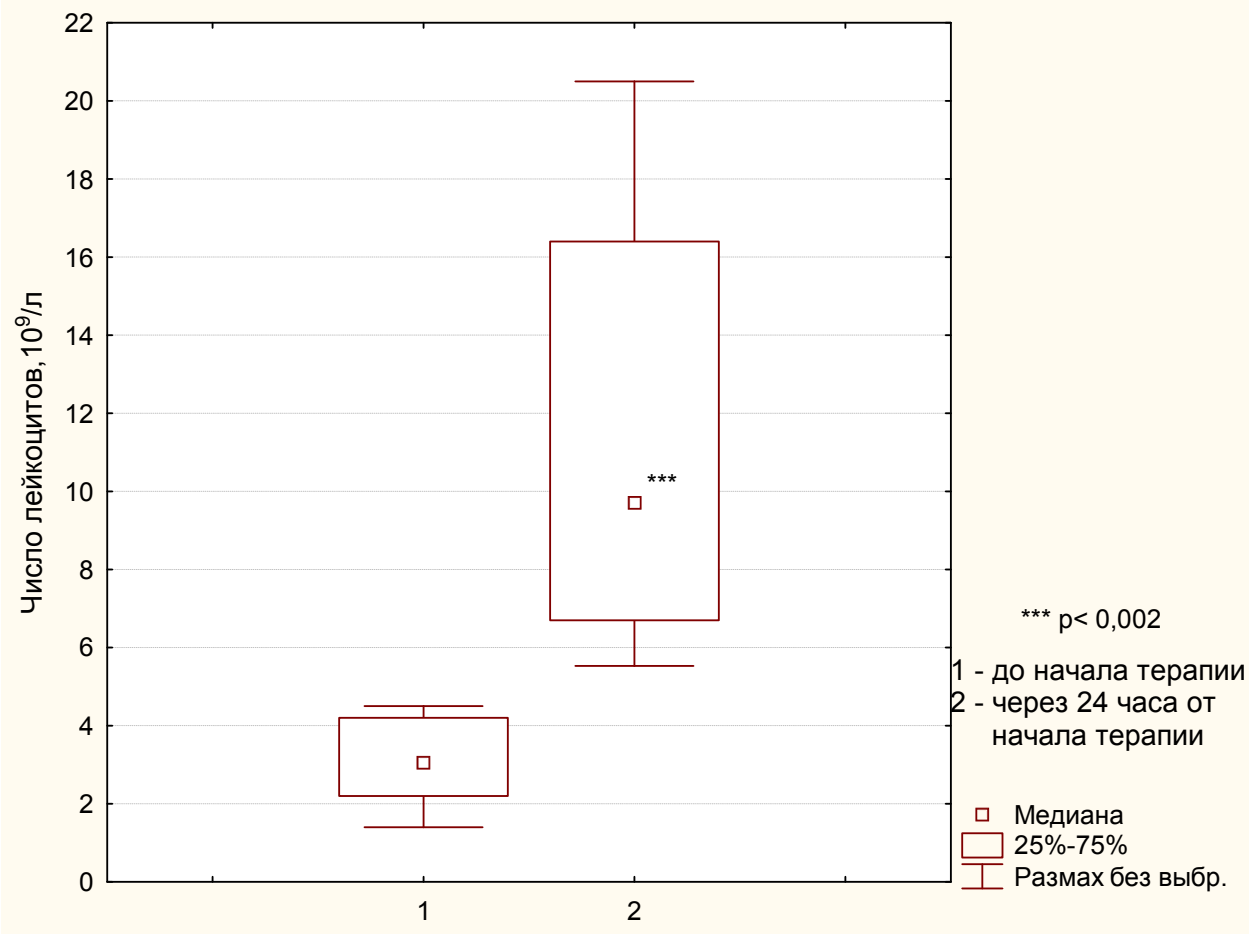
Среди отдаленных нежелательных явлений особое место занимает нейтропения. Нейтропению наблюдали у 21/60 (35%) пациента (1,2 на 100 пациенто-лет), из них у 17/21 (81%) нейтропения сопровождалась лихорадкой (фебрильная нейтропения). Нейтропения развивалась в сроки от 6 до 28 нед от начала лечения ритуксимабом. У 7/21 (33%) детей абсолютное число нейтрофилов составило менее 500 в 1 мкл, у 9/21 (43%) – менее 1000 в 1 мкл, а у 5/21 (24%) – менее 1500 в 1 мкл. Минимальное число нейтрофилов составляло 120 в 1 мкл, максимальное – 1472 в 1 мкл.

У 12/21 (57%) пациентов фебрильная нейтропения сопровождалась развитием инфекционных осложнений: у 8/12 - очаговой пневмонией, у 3/12 - генерализованной бактериальной инфекцией (сывороточная концентрация

прокальцитонина составляла более 10 мг/мл). Этиологические факторы пневмонии были выявлены у 7/12 больных, к ним относились *Pneumocysta carinii*, а также ассоциация пневмоцистной и микоплазменной инфекции.

Всем пациентам с диагностированной нейтропенией подкожно вводился рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) в дозе 5-10 мгк/кг/сут.

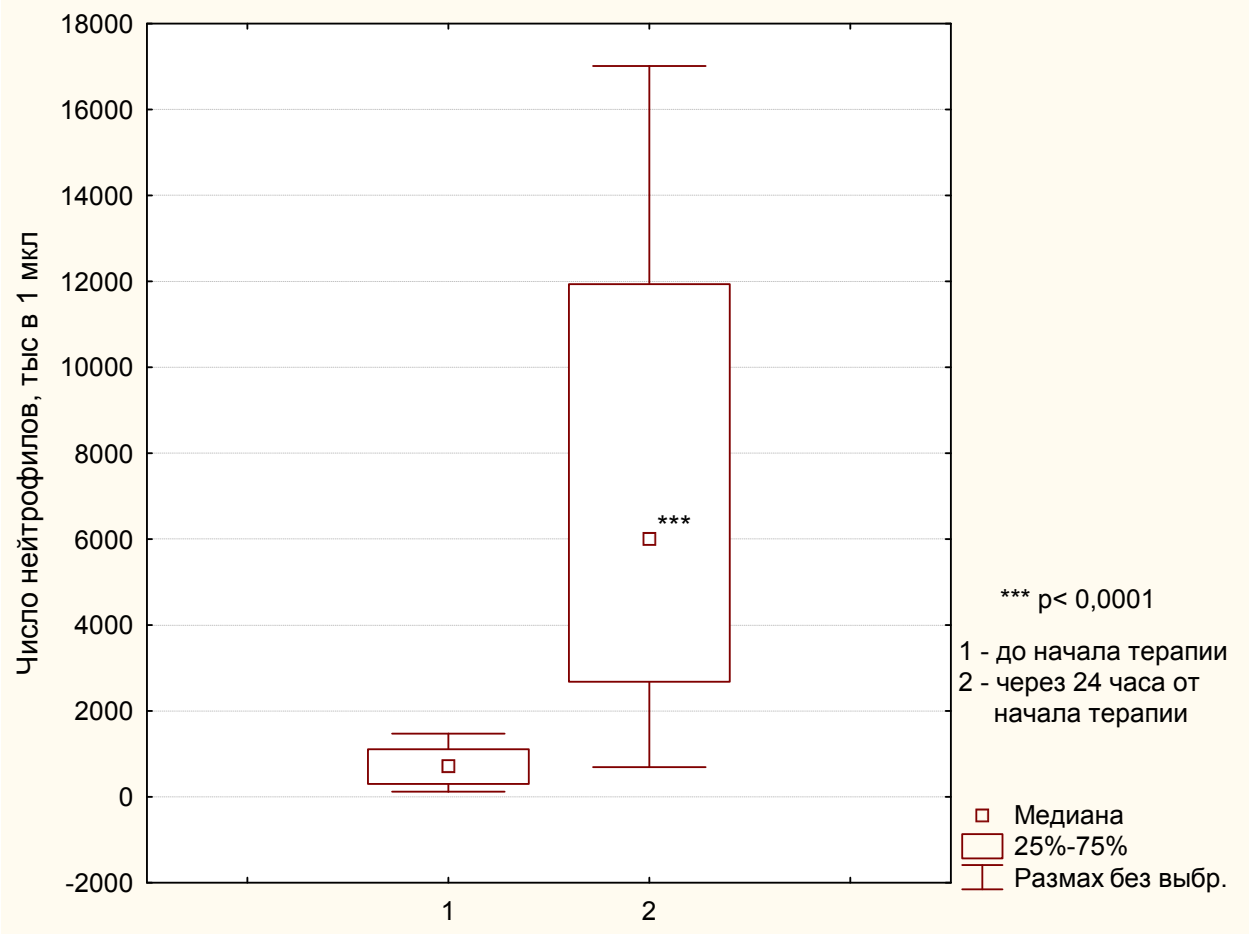
Рисунок 11.
Динамика числа лейкоцитов в периферической крови у пациентов с сЮИА на фоне терапии филграстимом (n=21)



Лейкопения купировалась через 24 часа после первого введения филграстима. Общее число лейкоцитов увеличилось в 3,9 раза (2,5 (2,05;4,1) и 9,8 (6,7;16,2) – до и после введения препарата, соответственно, $p < 0,002$) (рис. 11).

Наряду с нормализацией числа лейкоцитов в периферической крови, у 15/21 (71%) пациентов абсолютное число нейтрофилов нормализовалось уже после первой инъекции филграстима (698 и 5824 в 1 мкл – до и после введения препарата, соответственно, $p < 0,001$) (рис. 12).

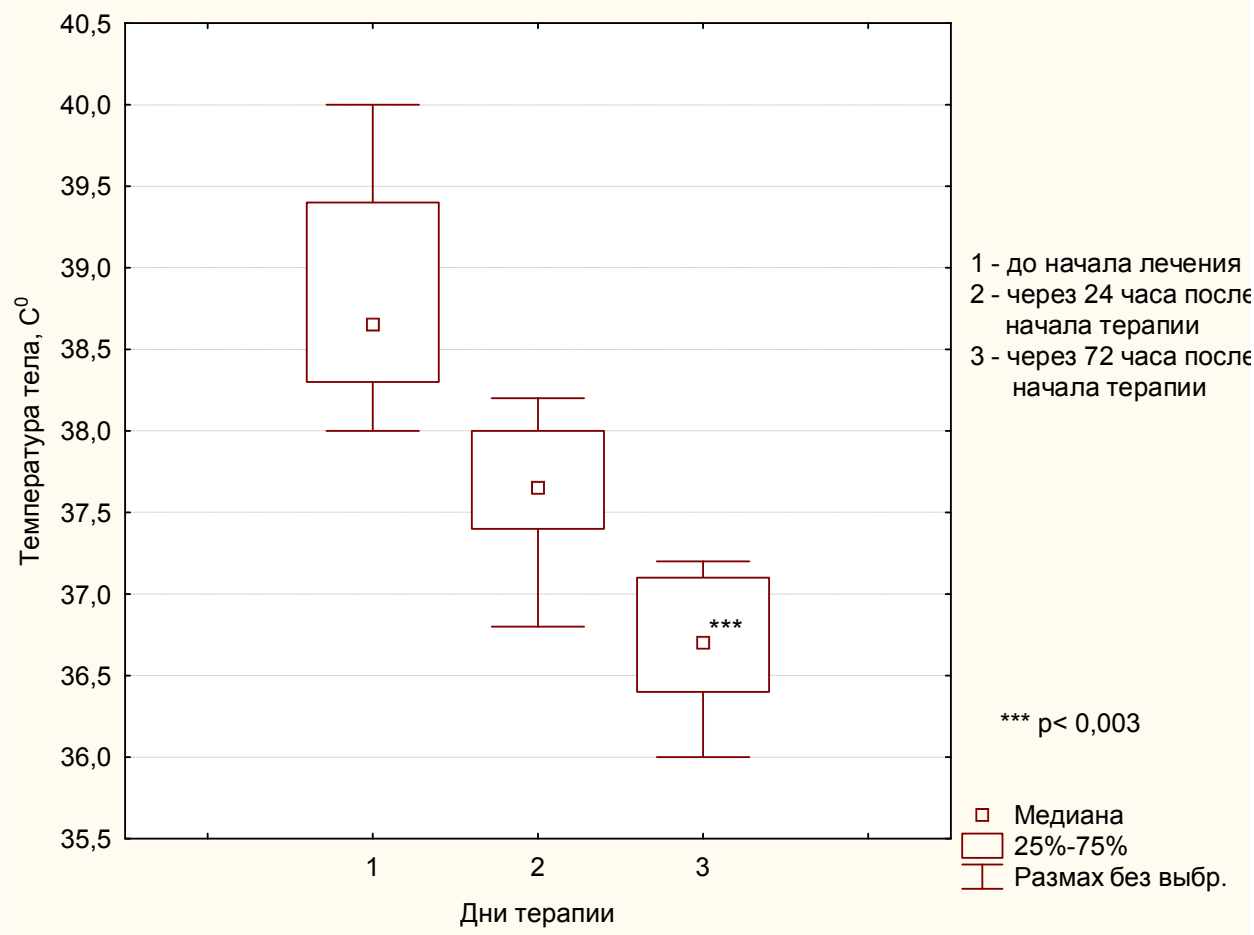
Рисунок 12.
Динамика числа нейтрофилов в периферической крови у пациентов с сЮИА на фоне терапии филграстимом (n=21).



У одного больного после первого введения филграстима абсолютное число нейтрофилов не нормализовалось и (691 в 1 мкл). Однако, необходимо отметить, что до начала терапии филграстимом оно составляло 120 в 1 мкл. Нормализация числа нейтрофилов у этого ребенка была зафиксирована на третий день лечения филграстимом, оно составило 2768 в 1 мкл.

На фоне нормализации общего числа лейкоцитов периферической крови за счет нейтрофилов, у всех детей быстро купировалась лихорадка. Уже через сутки от начала лечения филграстимом, температура тела у 15/17 (88%) пациентов снизилась на 1,1 C^0 (38,8 и 37,7 C^0 – до и после начала лечения, соответственно) (рис. 13). Через 72 часа от начала терапии филграстимом температура тела нормализовалась у всех 15/17 (88%) детей, у 2/17 (12%) сохранялся низкий субфебрилитет, который купировался в течение недели.

Рисунок 13.
Динамика показателя температуры тела у пациентов с сЮИА и нейтропенией на фоне терапии филграстимом.



Снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов

У 12/60 (20%) пациентов отмечалось снижение показателя сывороточной концентрации IgM и IgG ниже пограничных значений (0,7 на 100 пациенто-лет). После 1-го курса лечения ритуксимабом снижение показателя сывороточной концентрации иммуноглобулинов отмечено у 4/12 (33%) пациентов, после 2-го курса — у 3/12 (25%) детей. После 3-го и 4-го курса стойкое снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов зафиксировано у 5/12 (42%) больных. Всем пациентам, у которых имело место снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов, с заместительной целью вводили человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, обогащенный IgM.

Таким образом, нежелательные явления на фоне лечения ритуксимабом проявлялись трансфузионными реакциями с частотой 0,9 на 100 пациенто-лет, и отдаленными нежелательными явлениями (не инфекционными – 0,3 на 100 пациенто-лет и инфекционными – 3,3 на 100 пациенто-лет). Нежелательные явления не являлись основанием для прекращения лечения. Частота трансфузионных реакций уменьшалась с каждым последующим курсом лечения ритуксимабом, они купировались приостановлением инфузии, введением антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов. Отдаленные нежелательные явления контролировались патогенетической и этиотропной терапией, включавшей гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор, антибиотики и человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин.

Заключение

Таким образом, результаты этого фрагмента исследования позволяют сделать ряд заключений.

Терапия антителами к CD20+ В лимфоцитам эффективна у пациентов с системным ЮИА, резистентным к лечению глюкокортикоидами, иммунодепрессантами, ингибиторами ФНОа.

Ритуксимаб индуцировал ремиссию внесуставных проявлений болезни, включая такие опасные для жизни, как кардит, серозит, фебрильная лихорадка у 90%, тяжелого инвалидизирующего артрита - у 66% детей, ремиссию болезни в среднем через 8 месяцев – у 33/60 (55%) пациентов и обеспечил улучшение и восстановление функции в суставах у 75% детей.

У 25/33 (76%) пациентов ремиссия болезни была достигнута через год наблюдения, после 2-х курсов лечения ритуксимабом. Средняя продолжительность ремиссии без применения препарата составила 2,4 (1,8;2,7) года (минимальная – 6 месяцев, максимальная – 5 лет).

Наиболее оптимальным является проведение 2 курсов лечения ритуксимабом с интервалом в 24 недели. В случае первичной, вторичной или парциальной

неэффективности 2-х курсов анти В клеточной терапии целесообразно переключение на ГИБП с другим механизмом действия с целью достижения ремиссии болезни и профилактики инфекционных и неинфекционных НЯ.

Ритуксимаб обладал гормонсберегающим эффектом. Его высокая эффективность позволила воздержаться от повышения суточной дозы преднизолона per os у 6/27 (22%) пациентов, его назначения per os de novo у 33/60 (55%) пациентов, снизить дозу у 18/27 (67%) и полностью отменить пероральные, внутривенные и внутрисуставные ГК у 11%, 100% пациентов с сЮИА, соответственно.

Нежелательные явления терапии ритуксимабом проявлялись инфузионными реакциями с частотой 2,1 на 100 пациенто-лет и отдаленными инфекционными осложнениями - 3,3 на 100 пациенто-лет. Частота инфузионных реакций снижалась ($p<0,05$) с каждым последующим курсом лечения ритуксимабом. Отдаленные НЯ включали инфекционные, в том числе оппортунистические (пневмоцистные, хламидийные, микоплазменные с частотой 1 на 100 пациенто-лет), а также не инфекционные (нейтропению и снижение сывороточной концентрации уровня иммуноглобулинов, с частотой 1,2 и 0,7 на 100 пациенто-лет, соответственно). Отдаленные НЯ контролировались этиотропной и патогенетической терапией и не являлись основанием для отмены препарата.

ГЛАВА V. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТОЦИЛИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Задачами настоящего этапа исследования являлись:

1. Изучить влияние тоцилизумаба на внесуставные проявления болезни, суставной синдром, лабораторные показатели активности и функциональную способность пациентов с сЮИА.
2. Проанализировать частоту развития ремиссии внесуставных проявлений, артрита и ремиссии сЮИА на фоне терапии тоцилизумабом.
3. Определить сроки наступления ремиссии сЮИА и ее продолжительность у пациентов с сЮИА на фоне терапии тоцилизумабом.
4. Оценить выживаемость и безопасность тоцилизумаба у пациентов с сЮИА.

5.1. Клиническая характеристика больных

Клиническая и демографическая характеристика больных представлена в таблицах 23 и 24.

В исследование было включено 75 детей, страдающих сЮИА (35 девочек и 40 мальчиков) в возрасте от 1 года до 16 лет. Соотношение девочек и мальчиков - 1,2:1. Диагноз устанавливался на основании классификационных критериев ювенильного идиопатического артрита, предложенной ILAR (см. материалы и методы).

Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование, составила 9(6;12) лет, длительность болезни - 3 (2;5) года (от 2 месяцев до 11,5 лет). Анализ течения заболевания показал, что большинство детей - 41 (55%) - заболели в раннем возрасте (от 1 года до 5 лет), 29 (39%) – в возрасте от 5 до 10 лет, 5 (6%) – в возрасте от 10-ти до 16 лет.

Таблица 23.

Демографическая характеристика пациентов с сЮИА, лечившихся тоцилизумабом

Показатель	Значение (n=75)
Девочки (абс.) Мальчики (абс.)	35 40
Возраст, годы Me (25%;75%)	9 (6;12)
Возраст дебюта болезни Me (25%;75%)	6 (2;8)
Длительность заболевания, годы Me (25%;75%)	3 (2;5)

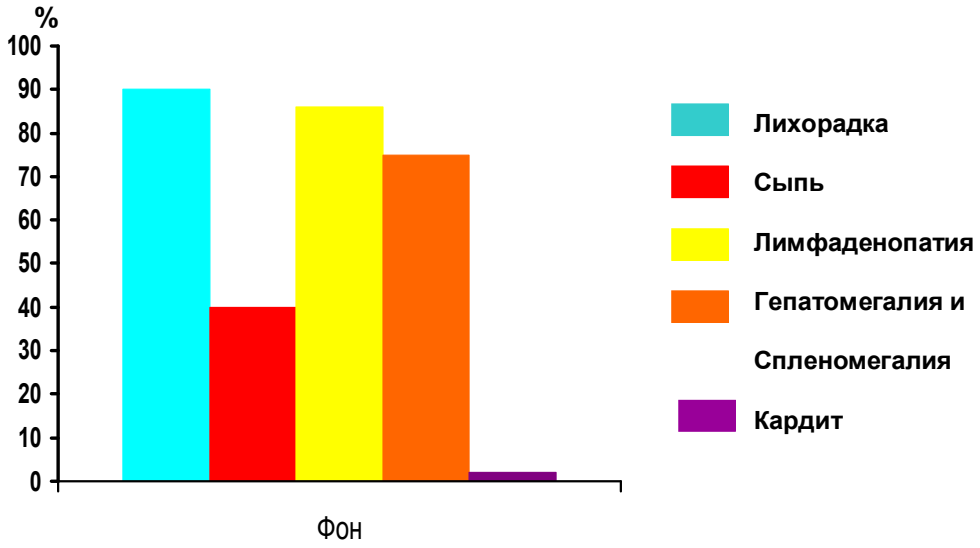
Таблица 24.

Клиническая характеристика пациентов с сЮИА, лечившихся тоцилизумабом

Показатель	Значение (n=75)
Число системных проявлений на одного больного Me (25;75)	3 (3;4)
Число болезненных суставов Me (25;75)	9 (6;12)
Число припухших суставов Me (25;75)	5 (0;10)
Число суставов с активным артритом Me (25;75)	8 (4;17)
Число суставов с нарушением функции Me (25;75)	9 (3;17)
Длительность утренней скованности (мин.) Me (25;75)	50 (30;90)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы, Me (25;75)	80 (60;90)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы, Me (25;75)	80 (70;80)
Функциональный класс I II III IV	 29 38 7 1
Функциональная способность по CHAQ	1,5 (1;2)
Характер суставного синдрома - полиартрит - олигоартрит - артралгии	 50% (37) 25% (19) 25% (19)

На момент включения в исследование у всех пациентов наблюдались системные проявления болезни (табл. 24, рис. 14). Фебрильная лихорадка с ознобом (от 1 до 5 подъемов в сутки) – у 68/75 (91%) детей; пятнистая, линейная сыпь, локализовавшаяся преимущественно на коже туловища и конечностей, усиливающаяся на высоте лихорадки - у 30/75 (40%); лимфаденопатия - у 64/75 (85%); гепатомегалия и/или спленомегалия - у 56/75 (75%) пациентов; похудание и мышечная гипотрофия – 30/75 (40%). Тяжелое, жизнеугрожающее внесуставное проявления болезни – кардит (подтвержденный данными ЭХО-КГ) диагностирован у 2/75 (3%) пациентов. Число системных проявлений на одного больного составляло 3 (3;4) (табл. 24, рис.14).

Рис.14.
Характер системных проявлений у больных сЮИА до начала терапии тоцилизумабом (n=75)



У 56/75 (75%) пациентов внесуставные проявления сочетались с активным артритом. У 37/56 (66%) он носил поли-, а у 19/56 (34%) – олигоартикулярный характер. У 19/75 (25%) пациентов отмечались выраженные артралгии и миалгии.

У 29/75 (38%) детей функция суставов была не нарушена (ФК I); у 38/75 (51%) функциональные нарушения не сопровождались ограничением способности к самообслуживанию (ФК II); у 7/75 9% – наблюдалось выраженное ограничение способности к самообслуживанию (ФК III); у 1/75 (2%) -нарушение функции, приводящее к полной потере возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки (ФК IV).

По специальному вопроснику CHAQ у 30/75 (40%) пациентов наблюдалась выраженная (индекс CHAQ>1,5), у 45/75 (60%) – умеренная функциональная недостаточность (индекс CHAQ<1,5).

По данным лабораторных методов обследования у всех пациентов отмечалась высокая общевоспалительная реакция (табл. 25). Показатель СОЭ был повышен у 64/75 (85%) пациентов, гипохромная анемия выявлялась у 52/75 (70%), тромбоцитоз – у 65/75 (60%), лейкоцитоз – у 37/75 (50%), повышение сывороточной концентрации СРБ – у 67/75 (90%) больных (табл. 25).

Таблица 25.

Лабораторные показатели активности болезни у пациентов с сЮИА до начала терапии тоцилизумабом

Показатель	Значение n=75 Me; (25;75)
Гемоглобин (г/л)	88 (80;97)
Число тромбоцитов, 109/л	640 (498;800)
Число лейкоцитов, 109/г	12 (10;15)
СОЭ, мм/ч (норма до 20 мм/ч)	52 (22;62)
СРБ, мг/л (норма до 5 мг/л)	78 (40;98)

До включения в исследование в связи с высокой активностью заболевания всем пациентам проводилась противоревматическая терапия в различных схемах (табл. 26).

Иммунодепрессантами лечились все пациенты: метотрексатом – 26/75 (35%), комбинацией метотрексата с циклоспорином – 47/75 (62%), мофетила микофенолатом – 1/75 (1%), лефлуномидом – 2/75 (3%).

В связи с наличием тяжелых системных проявлений в дебюте заболевания по месту жительства, в территориальном медицинском учреждении 44/75 (58%) пациентам был назначен преднизолон для орального приема в дозе 9,5 (6,5;12) мг/сут; всем детям проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном с кратностью от 1 до 7 раз в год (Me 3;1;5) в дозе 12,5 (10;20) мг/кг на введение; 43/75 (47%) - внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов от 1 до 9 раз в год (Me-5 (1;7)). Также все дети лечились НПВП.

Таблица 26.

Предшествующая терапия у пациентов с сЮИА, включенных в исследование

Препарат	Доза препарата	Число больных (n=75)
Преднизолон для перорального приема, мг/кг/сут	9,5 (6,5;12)	44 (59%)
Пульс-терапия метилпреднизолоном, мг/кг на введение	12,5 (10;20)	75 (100%)
Внутрисуставное введение ГК	-	43 (57%)
Метотрексат, мг/м^2/нед	18,2 (12,5;25)	26 (35%)
Метотрексат (мг/м^2/нед) +Циклоспорин (мг/кг/сут)	16,75 (15;22,5) 4 (3,8;4,5)	47 (62%)
Мофетила микофенолат (мг/сут)	1000	1 (1%)
Лефлуномид, мг/сут	20	2 (3%)
Нестероидные противовоспалительные препараты	-	75 (100%)

Длительность противоревматической терапии до начала лечения тоцилизумабом составила 2,8 (0,6;4,2) лет.

Характеристика предшествующей терапии ГИБП у больных сЮИА до начала терапии тоцилизумабом

Наряду с классическими иммунодепрессантами, до назначения тоцилизумаба 47/75 пациентов лечились генно-инженерными биологическими препаратами: 22 – химерными моноклональными антителами к CD20+ В

лимфоцитам (ритуксимабом), 17 – химерными моноклональными антителами к ФНОа (инфликсимабом), 6 – человеческими антителами к ФНОа (адалимумабом), 2 – растворимыми рецепторами к ФНОа (этанерцептом) (табл. 27).

Таблица 27.
Предшествующая биологическая терапия у пациентов с сЮИА до назначения тоцилизумаба (n=75)

Препарат	Доза	Число больных
Всего		47
Ритуксимаб	375 мг/м^2/нед №4	22
Инфликсимаб	7,5(5;10) мг/введ	17
Адалимумаб	80 мг/мес	6
Этенерцепт	0,8 мг/кг/нед	2
Число ГИБП 1 2 3		 15 20 5

Тремя ГИБП лечились 5 детей, двумя – 20, 1 препаратом – 14 пациентов.

Фоновая терапия

Введение тоцилизумаба проводилось на фоне терапии иммунодепрессантами: метотрексатом - у 29/75 (39%) пациентов, комбинации метотрексата с циклоспорином – у 46/75 (61%) пациентов. Преднизолон per os получали 38/75 (51%) пациентов (табл. 28).

Таблица 28.
Характеристика фоновой терапии у пациентов с сЮИА на момент включения в исследование (n=75)

Препарат	Доза препарата	Число больных
Преднизолон для перорального приема, мг/кг/сут	7,5 (4,5;10,25)	38
Метотрексат, мг/м^2/нед	20 (15;25)	29
Метотрексат (мг/м^2/нед) +Циклоспорин (мг/кг/сут)	18,5 (15;22,5) 4,2 (4;4,5)	46

Эффективность лечения ритуксимабом оценивалась по стандартным показателям (см. главу «Материалы и методы исследования».

В течение 3 месяцев наблюдались 73 пациента, 6 месяцев – 72, 12 месяцев – 61, 24 месяцев – 51 пациент.

5.2. Оценка эффективности тоцилизумаба у больных с системным ювенильным идиопатическим артритом через 3 месяца

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Эффективность тоцилизумаба через 3 месяца оценивалась у 73/75 (97%) пациентов, включенных в исследование. Одна пациентка выбыла из исследования в связи с отказом родителей от продолжения терапии, один больной прекратил лечение тоцилизумабом из-за анафилактической реакции на введение препарата.

Лихорадка

До назначения тоцилизумаба фебрильная лихорадка с ознобом (от 1 до 5 подъемов в сутки) наблюдалась у 68/75 (90%) детей. После первой инфузии препарата лихорадка купировалась у 65/68 (96%) пациентов, у 3/68 (5%) детей сохранялся низкий субфебрилитет (рис. 15). Через 1 и 3 месяца подъемы температуры до фебрильных цифр не регистрировались ни у одного больного.

Сыпь

До начала лечения тоцилизумабом пятнистая, линейная сыпь, локализовавшаяся преимущественно на коже туловища и конечностей, усиливающаяся на высоте лихорадки наблюдалась у 30/75 (40%) пациентов. Через 3 месяца высыпания на коже прекратились у 18/30 (60%) пациентов. У 12/30 (40%) сыпь сохранялась (рис. 15).

Опасные для жизни внесуставные проявления и органомегалия

Перед включением в исследование кардит по данным ЭХО-КГ наблюдался у 2/75 (3%) пациентов. Через 1 месяц от начала лечения кардит купировался у

обоих больных. Размеры печени и селезенки нормализовались у 37/52 (71%) пациентов, размеры лимфоузлов – у 42/64 (66%). Умеренная гепато- и спленомегалия сохранялась у 15/52 (29%) детей (рис. 15). Число системных проявлений на одного больного к 3 месяцу лечения достоверно уменьшилось (Me 3(3;4); 0,2 (0;0,5), до и через 3 мес, соответственно ($p<0,003$) (табл. 29).

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

На фоне терапии тоцилизумабом также отмечалось снижение активности суставного синдрома.

Через 3 месяца число припухших суставов сократилось в 2,5 раза (5(0;10); 2 (0;7); до и через 3 мес, соответственно, ($p<0,05$), число болезненных суставов – в 2 раза (9 (6;12); 4,5 (2;6); до и через 3 мес, соответственно, $p<0,05$) (табл. 29). Число суставов с активным артритом достоверно уменьшилось (Me 2 (0;5); 8 (4;17), до и через 3 месяца, соответственно, $p<0,01$) (табл. 29). Продолжительность утренней скованности сократилась в 1,6 раза и составила 25 мин (23;30) минут ($p<0,05$) (табл. 29).

Перед включением в исследование у 56/75 (75%) пациентов выявлялся активный артрит: у 37/56 (66%) он носил поли-, а у 19/56 (34%) – олигоартикулярный характер. У 19/75 (25%) пациентов активного артрита не было, у них отмечались выраженные артралгии и миалгии.

Через 3 месяца от начала лечения число больных с полиартритом сократилось и составило 10/56 (14%), доля пациентов с олигоартритом увеличилась и составила 36/56 (50%). У 10/56 (14%) больных артрит купировался.

Динамика функционального статуса

Уменьшение островоспалительных изменений в суставах и выраженности болевого синдрома на фоне терапии тоцилизумабом обеспечило улучшение функциональной способности суставов.

Через 3 месяца число суставов с нарушением функции сократилось в 4,5 раза (Me 9 (3;17); 2 (0;8), до и через 3 мес, соответственно, $p<0,04$) (табл.29).

Полное восстановление функции в суставах (I ФК) наблюдалось у 36/73 (50%) пациентов (до начала лечения у 38% (29); умеренные функциональные нарушения (II ФК) – у 29/73 (40%) (до начала лечения – у 52% (38); тяжелая функциональная недостаточность (III ФК) регистрировалась у 8/73 (10%) пациентов, IV ФК не соответствовал ни один пациент (табл. 29).

До начала терапии тоцилизумабом у 30/75 (40%) пациентов наблюдалась выраженная (индекс CHAQ>1,5), у 45/75 (60%) – умеренная функциональная недостаточность (индекс CHAQ<1,5).

К 3 мес наблюдения функциональная способность пациентов повысилась у 58/73 (80%) пациентов. У 15/73 (20)% больных сохранялось умеренное снижение функциональной способности по данным вопросника CHAQ (индекс CHAQ<1,5). Медиана индекса CHAQ снизилась в 2 раза (с 1,5 до 0,75 балла, ($p<0,01$) (табл. 29).

Положительная динамика на фоне терапии тоцилизумабом также наблюдалась по мнению родителей и врача. Через 3 месяца медиана показателя субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и активности болезни врачом по ВАШ уменьшилась в 2,6 и 2 раза и составила 30 (20;40) и 40(30;50) баллов, что свидетельствовало об улучшении самочувствия детей и снижении активности болезни (табл. 29).

Динамика лабораторных показателей активности

Терапия тоцилизумабом положительно повлияла и на лабораторные показатели активности болезни.

Через 3 месяца показатель СОЭ нормализовался у 54/73 (74%), сывороточной концентрации СРБ - у 56/73 (77%) пациентов. Медиана показателя сывороточной концентрации СРБ составила 2 (0,5;5) г/л, показателя СОЭ - 4 (1;15) мм/ч (табл. 30). Повышение СОЭ сохранялось у 19/73 (26%) больных, сывороточной концентрации СРБ – у 17/73 (23%) пациентов.

До начала лечения у 52/75 (69%) пациентов выявлялась гипохромная анемия, у 65/75 (87%) – тромбоцитоз, у 37/75 (50%) - лейкоцитоз (табл. 30).

Через 3 месяца число тромбоцитов снизилось и достигло нормы у 48/73 (66%), число лейкоцитов - у 62/73 (85%) (Me 380 (310;420)x10^9/л и 7 (6;9)x10^9/л, соответственно) (табл.30). Показатель уровня гемоглобина статистически значимо повысился у всех пациентов (Me 88 (80;97) и 108 (101;112) г/л, до и через 3 мес, соответственно, p<0,03) (табл. 30).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди)

Через 3 месяца улучшение по критериям АКРпеди30/50/70/90 было зарегистрировано у 100/75/58/30%, статус неактивной болезни – у 18/73 (25%) пациентов (рис. 16).

5.3. Оценка эффективности терапии тоцилизумабом у больных с системным ювенильным идиопатическим артритом через 6 месяцев

Через 6 месяцев эффективность тоцилизумаба оценивали у 72/75 (96%) пациентов. Лечение было прекращено у одного больного в связи с парциальной неэффективностью.

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Через 6 месяцев системные проявления купировались у 61/72 (85%) ребенка.

Лихорадка, сыпь

Подъемы температуры не регистрировались ни у одного больного, элементы пятнисто-папулезной и линейной сыпи сохранялись у 11/72 (15%) пациентов (рис. 15).

Опасные для жизни внесуставные проявления и органомегалия

Опасные для жизни внесуставные проявления не рецидивировали ни у одного ребенка. Умеренная гепато и/или спленомегалия сохранялись только у 3/72 (4%) пациентов, лимфаденопатия – у 7/72 (10%). Число системных проявлений на одного больного сократилось до 0,29 (0;0,5) (p<0,001) (табл. 29).

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Через 6 месяцев активность суставного синдрома продолжала снижаться.

Медиана числа припухших и болезненных суставов уменьшилась в 5 и 4,5 раза (5(0;10); 0 (0;2); 9 (6;12); 2 (0;6), до и через 6 мес, соответственно, $p<0,0025$, $p<0,003$); (табл. 29). Число суставов с активным артритом сократилось в 16 раз и составило 0,5 (0;2) (табл. 29). Продолжительность утренней скованности уменьшилась в 4 раза (с 50 (30;90) мин до 12 (5;25) мин, $p<0,004$) (табл. 29). Суставной синдром полностью купировался у 48/72 (67%) пациентов, активный артрит сохранялся 24/72 (33%) больных, у 20/72 (28%) пациентов он протекал по типу олиго, у 4/72 (5%) - полиартрита.

Динамика функционального статуса

Функциональная способность у наблюдаемых пациентов продолжала улучшаться.

Через 6 месяцев полная функциональная способность (ФК I), регистрировалась у 43/72 (60%) пациентов; умеренное ограничение функциональной способности (ФК II) - у 25/72 (34%); выраженные ограничения (ФК III) - у 4/72 (6%) детей (табл. 29). Ограничения функциональной активности, приводящие к полной потере возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки, через 6 месяцев после начала терапии тоцилизумабом не были зарегистрированы ни у одного больного. Число суставов с нарушением функции уменьшилось в 9 раз (Me 9 (3;17); 0 (0;4), до и через 6 месяцев, соответственно, $p<0,002$) (табл. 29). Функциональная активность пациентов наросла и по опроснику CHAQ. Медиана показателя индекса CHAQ уменьшилась в 6 раз (с 1,5 (1;2) до 0,25 (0,25;0,5) баллов) ($p<0,0025$) (табл. 29).

Показатели субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и общей активности болезни врачом (по данным ВАШ) продолжали улучшаться. Медиана показателя субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и субъективной оценки общей

активности болезни врачом по ВАШ уменьшилась в 5 и 4 раза (80 (60;90) до 15 (10;25) баллов; 80 (70;80) до 20 (10;25) баллов, до и через 6 мес, соответственно, $p<0,0012$, $p<0,001$) (табл. 29).

Динамика лабораторных показателей активности

К 6 месяцу наблюдения показатель СОЭ снизился до нормальных значений у 61/72 (85%) пациентов, продолжавших участвовать в исследовании. У 11/72 (15%) пациентов этот показатель оставался повышенным, его максимальное значение составило 20 мм/ч. Сывороточная концентрация СБР нормализовалась у всех больных (Me 0,1 (0;0,5)) (табл. 30). Восстановление уровня гемоглобина до возрастной нормы было зафиксировано у 61/75 (85%) пациентов (Me 120 (115;125) г/л); число тромбоцитов нормализовалось у 68/72 (94%) больных, число лейкоцитов - у 69/72 (96%) (табл. 30). Гипохромная анемия сохранялась у 11/72 (15%) пациентов, лейкоцитоз - у 3/72 (4%), тромбоцитоз - у 4/72 (6%) больных (табл. 30).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace

Через 6 месяцев улучшение по критериям АКРпеди30/50/70/90 было зарегистрировано у 100/90/80/55% больных, соответственно (рис. 16). Стадия неактивной болезни и ремиссия - у 36/75 (48%) пациентов (рис. 16).

5.4. Оценка эффективности тоцилизумаба у больных с системным ювенильным идиопатическим артритом через 12 месяцев

Через 12 месяцев эффективность тоцилизумаба оценивали у 61 пациента из 75 (81%). К 12 месяцу наблюдения лечение было прекращено у 11 детей (причины см. в разделе «Выживаемость терапии).

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Через 12 мес ремиссия системных проявлений наблюдалась у 57/61 (93%) (57/61) пациентов, находившихся в исследовании на этом сроке наблюдения.

Периодические высыпания на коже отмечались у 3/61 (5%), умеренная лимфаденопатия - у 2/61 (3%), гепатомегалия – у 1/61 (2%) пациентов (рис. 15). Жизнеугрожающие экстраартикулярные проявления не рецидивировали ни у одного пациента. Число системных проявлений на одного больного составило 0,06 (0;0,5) (табл. 29).

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Через 12 месяцев ремиссия суставного синдрома была зарегистрирована у 44/61 (72%) пациентов, у 17/61 (28%) сохранялся олигоартрит. Медиана числа припухших суставов составляла 0 (0;1), максимальное число – 4; медиана числа болезненных суставов снизилась до 0 (0;3), продолжительность утренней скованности – до 10 (2;15) мин (табл. 29). Число суставов с активным артритом к 12 месяцу наблюдения достоверно уменьшилось (Me 0(0;3) ($p<0,003$)) (табл. 29).

Динамика функционального статуса

Полное восстановление функциональной способности (ФК I) отмечалось у 70% (43/61) детей, ограничение функциональной способности без ограничения способности к самообслуживанию (ФК II)– у 30% (18/61), выраженных ограничений к самообслуживанию (ФК III и IV) не отмечалось ни у одного ребенка. Число суставов с нарушением функции уменьшилось в 9 раз (Me 0 (0;4)), индекс CHAQ - в 6 раз (Me 0,25 (0;0,5)) (табл. 29).

К 12 месяцу наблюдения показатель субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) по ВАШ снизился в 8 раз по сравнению с исходным показателем и составил 10 (5;15) баллов; показателя субъективной оценки общей активности болезни врачом - в 10 раз (Me 7,5 (5;15) баллов) (табл. 29).

Динамика лабораторных показателей активности

Через 12 месяцев повышение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ сохранялось только у 6/61 (10%) пациентов, максимальное значение СОЭ составило 18 мм/ч, СРБ – 10 мг/л. У остальных детей эти показатели были в

пределах возрастной нормы (Me 5 (2;10) мм/ч и 0,1 (0;4) мг/л, соответственно). Число тромбоцитов и лейкоцитов, а также показатель уровня гемоглобина соответствовали возрастным нормам у всех пациентов (табл. 30).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace

Таким образом, через 12 месяцев наблюдения (*n*=61) улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 было зарегистрировано у 100/98/95/75% пациентов, соответственно. Ремиссия системных проявлений была достигнута у 57/61 (93%) больных, суставного синдрома – у 42/61 (72%); стадия неактивной болезни и ремиссия болезни – у 42/75 (56%) пациентов (рис. 16). Максимальная длительность ремиссии составила 12, минимальная - 6 месяцев.

5.5. Оценка эффективности тоцилизумаба у больных с системным ювенильным идиопатическим артритом через 24 месяца

Через 24 месяца эффективность тоцилизумаба оценивали у 52/75 (69%) пациентов. К этому сроку из исследования выбыли 9 пациентов (причины см. в разделе «Выживаемость терапии).

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

У 50/52 (96%) пациентов, находившихся в исследовании, отмечалась ремиссия системных проявлений. Жизнеугрожающие внесуставные проявления не рецидивировали ни у одного больного. У 1/52 (2%) ребенка наблюдались периодические высыпания на коже, у 2/52 (4%) - выявлялась умеренная лимфаденопатия и гепатомегалия (рис.2). Число системных проявлений на одного больного составило 0,005 (0;0,5) (табл.29).

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Через 24 месяца терапии ремиссия суставного синдрома сохранялась у 44/52 (85%) пациентов. У 8/52 (15%) рецидивировал олигоартрит на фоне 70% улучшения по критериям АКРпеди. Медианы числа припухших, болезненных суставов и суставов с активным артритом составили 0,5 (0;1), 0 (0;2) и 1(0;2), соответственно (табл. 29).

Продолжительность утренней скованности сократилась до 7 (0;15) минут, ее максимальная продолжительность составляла 20 мин (табл. 29).

Динамика функционального статуса

К 24 месяцу наблюдения доля пациентов, не имевших никаких ограничений к самообслуживанию увеличилась до 90% (47/52) (ФК I), у 10% (5/52) эти ограничения были незначительными (ФК II). Ни у одного ребенка не отмечалось выраженных ограничений повседневной активности (ФК III и IV) (Me - 0 (0;3)) (табл. 29).

Показатель индекса CHAQ уменьшился в 7,5 раз и составил 0,2 (0;0,25) баллов, что свидетельствовало о хорошем функциональном статусе пациентов (табл. 29). Показатель субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и активности болезни врачом по ВАШ к этому сроку наблюдения составили 5 (0;10) и 5 (4;10) баллов, соответственно (табл. 29).

Динамика лабораторных показателей активности

Лабораторные показатели активности к 24 месяцу от начала терапии находились в пределах нормы у 49/52 (95%), максимальное значение СОЭ достигало 20 мм/ч, СРБ – 21 мг/л. Число лейкоцитов, тромбоцитов и уровень гемоглобина в периферической крови оставались в пределах нормы у всех пациентов (табл. 30).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace

Через 24 месяца наблюдения (*n*=52) улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 было зарегистрировано у 100/98/98/85% пациентов,

соответственно. Ремиссия системных проявлений была зарегистрирована у 50/52 (96%) пациентов, ремиссия артрита – у 44/52 (85%) пациентов; стадия неактивной болезни и ремиссия - у 44/75 (58%) пациентов (рис. 16). Максимальная длительность ремиссии составила 24 мес, минимальная – 6 месяцев.

Таким образом, терапия тоцилизумабом индуцировала ремиссию болезни у 44/75 (58%) пациентов. Максимальный эффект лечения развивался в течение первых 3-х месяцев наблюдения. Стадия неактивной болезни и ремиссия через 6 месяцев была констатирована у 36/43 (84%) пациентов. После 12 месяцев наблюдения темп нарастания эффекта терапии тоцилизумабом значительно снизился: на втором году ремиссия была констатирована у 7/43 (17%) пациентов. Срок индукции ремисси болезни составил 3 (1;5) месяца, а ее продолжительность – 21 (19;23) месяц.

Рисунок 15.
Динамика характера системных проявлений на фоне терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА.

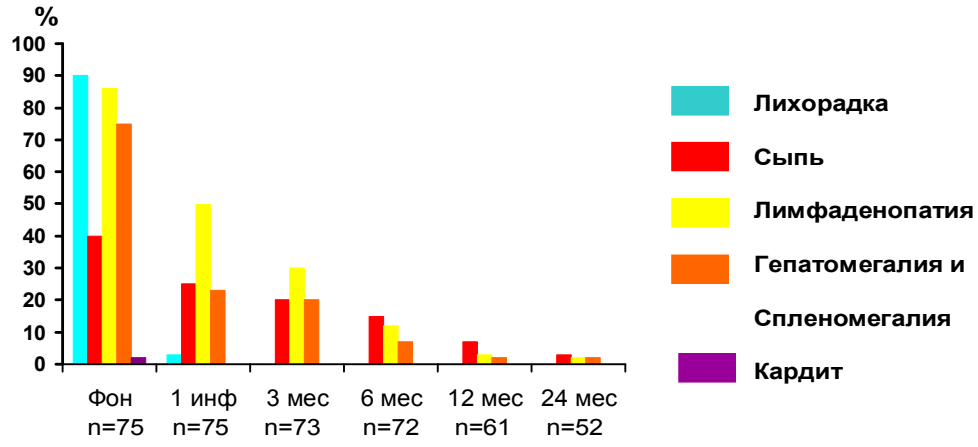


Рисунок 16.
Эффективность тоцилизумаба у пациентов с сЮИА по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов и критериям ремиссии (C.Wallace).

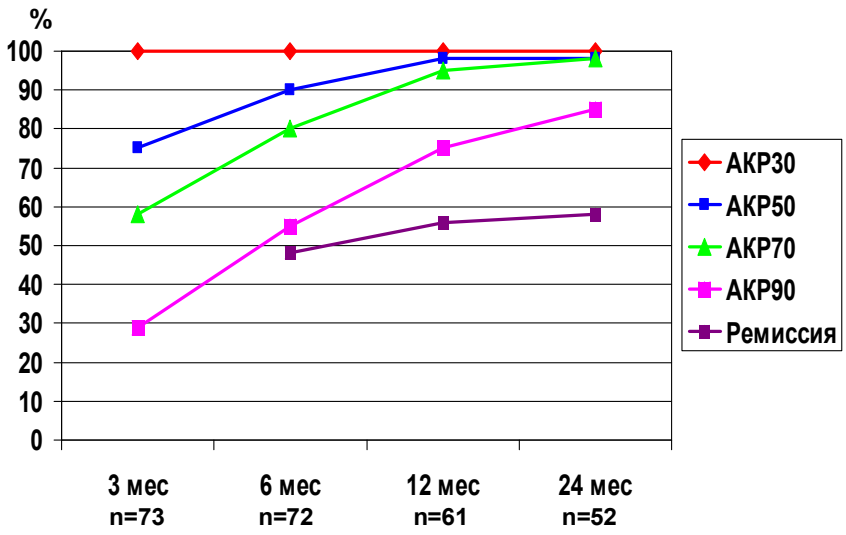


Таблица 29.

Динамика клинических показателей активности болезни у пациентов с сЮИА на фоне терапии тоцилизумабом.

Показатель	До начала лечения Me (25; 75)	Через 3 мес. Me (25;75)	Через 6 мес Me (25;75)	Через 12 мес Me (25;75	Через 24 мес Me (25;75)	p
Число больных	n=75	n=73	n=72	n=61	n=52	
Число системных проявлений на одного больного	3 (3;4)	0,5 (0;0,5)	0,29 (0; 0,5)	0,06 (0;0,5)	0,005 (0;0,2)	0,003
Число припухших суставов	5 (0;10)	2 (0;7)	0 (0;2)	0 (0;1)	0,5 (0;1)	0,0025
Число суставов с активным артритом	8 (4;17)	2 (0;5)	0,5 (0;2)	0 (0;3)	0 (0;2)	0,003
Число суставов с нарушением функции	9 (3;17)	2 (0;8)	0 (0;4)	2 (1;5)	0 (0;3)	0,046 0,002
Число болезненных суставов	9 (6; 12)	4,5 (2;6)	2 (0;6)	0 (0;3)	0 (0;2)	0,003
Продолжительность утренней скованности (мин.)	50 (30;90)	25 (23;30)	12 (5;25)	10 (2;15)	7 (0;15)	0,0045
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (ВАШ, баллы)	80 (60;90)	30 (20;40)	15 (10;25)	10 (5;15)	5 (0;10)	0,03 0,0012
Общая оценка врачом активности болезни (ВАШ, баллы)	80 (70;80)	40 (30;50)	20 (10;25)	7,5 (5;15)	5 (4;10)	0,0001
Функциональная способность по CHAQ	1,5 (1;2)	0,75	0,25 (0,25;0,5)	0,25 (0;0,5)	0,2 (0;0,25)	0,0025

Таблица 30.

Динамика лабораторных показателей активности у пациентов с сЮИА на фоне терапии тоцилизумабом.

Показатель	До начала лечения Me (25; 75)	Через 3 мес. Me (25;75)	Через 6 мес Me (25;75)	Через 12 мес Me (25;75	Через 24 мес Me (25;75)	p
Число больных	n=75	n=73	n=72	n=61	n=52	
СОЭ, мм/ч	52 (22;62)	4 (1;15)	5 (4;10)	5 (2;10)	1 (1;10)	0,001
Гемоглобин, г/л	88 (80;97)	108 (101;112)	120 (115;125)	130 (125132	130 (125;135)	0,03 0,001
Тромбоциты х 10^9/л	640 (498;800)	380 (310; 420)	320 (255;345)	305 (255;340)	295 (260;310)	0,045 0,002
Лейкоциты х 10^9/л	12 (10;15)	7 (6;9)	7 (6;8)	7 (6;9)	6,5 (6;8)	0,05 0,0023
СРБ мг/л (норма до 5 мг/л)	78 (40;98)	2 (0,5;5)	0,1 (0;0,5)	0,1 (0;2)	0,1 (0,0,1)	0,0001

5.6. Влияние терапии тоцилизумабом на фоновую терапию у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

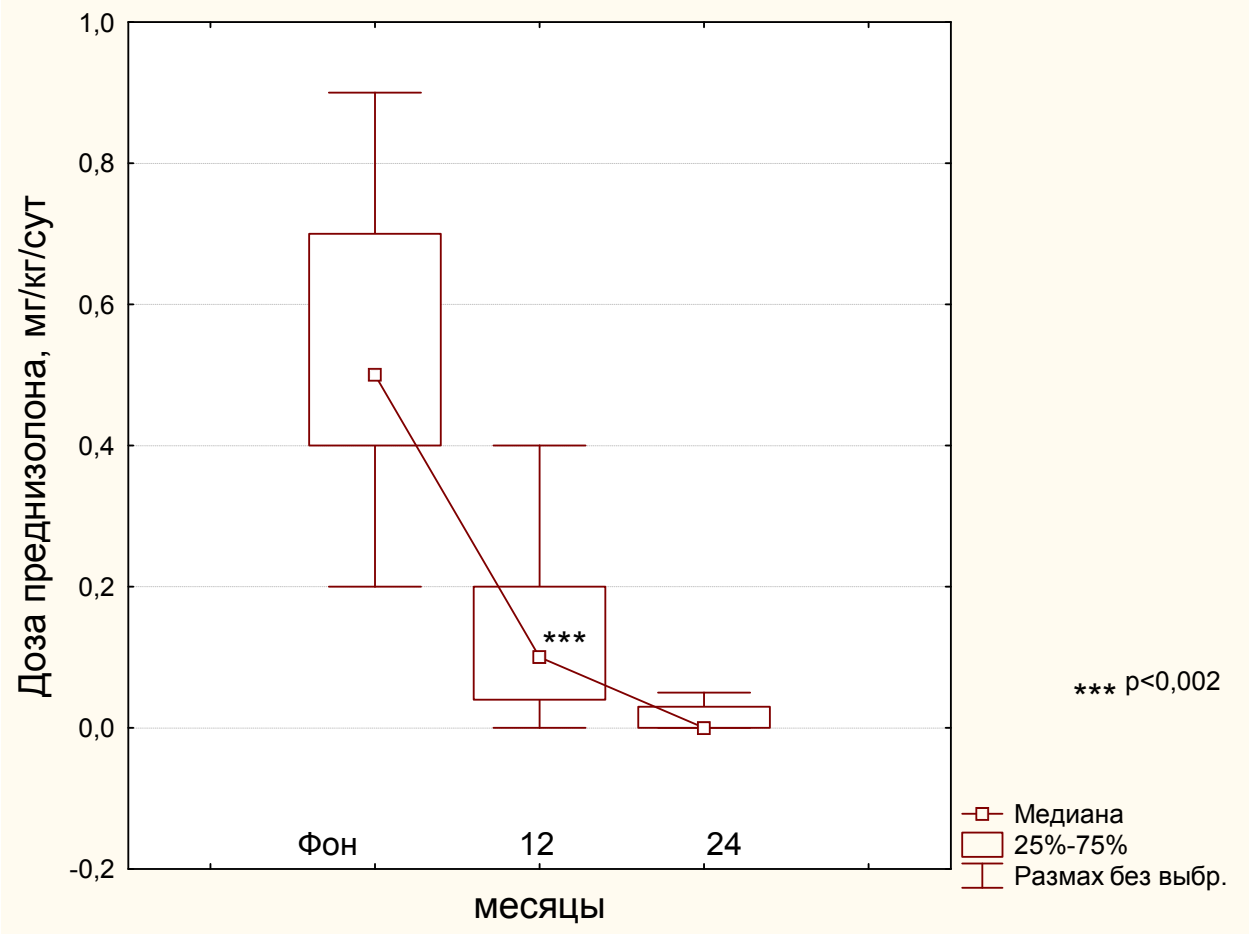
Глюкокортикоиды

В дебюте заболевания по месту жительства в территориальном медицинском учреждении 44/75 (57%) детям был назначен преднизолон для перорального приема в дозе 9,5 (6,5;12) мг/сут; пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 12,5 (10;20) мг/кг массы тела на введение проводилась всем пациентам от 1 до 16 раз в год (Me – 6,5 (3;12); внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов - 43 (57%) больным с кратностью от 1 до 14 раз в год (Me – 4 (2;8).

К моменту начала терапии тоцилизумабом преднизолон для перорального приема получали 38/75 (51%) пациентов; доза пероральных ГК составляла (0,5 (0,4;0,7) мг/мг/сут.

Через 12 мес от начала лечения доза пероральных глюкокортикоидов была снижена с 0,5 (0,4; 0,7) до 0,1 (0,04; 0,2) мг/кг массы тела (p<0.002) у всех больных (n=38) (рис. 17).

Рисунок 17.
Динамика суточной дозы глюкокортикоидов для перорального приема на фоне терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА.



К моменту начала терапии тоцилизумабом преднизолон для перорального приема получали 38/75 (51%) пациентов; доза пероральных ГК составляла (0,5 (0,4;0,7) мг/мг/сут.

К 24 мес наблюдения глюкокортикоиды для перорального приема были отменены полностью 5 пациентам, суточная доза преднизолона для перорального приема снижена до 0,05 (0;0,1) мг/кг/сут - у 24/38 (74%) пациентов.

De novo преднизолон не был назначен ни одному больному.

Внутрисуставное и внутривенное введение глюкокортикоидов за весь период наблюдения не проводилось ни одному пациенту.

5.7. Выживаемость терапии тоцилизумабом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

В наше исследование были включены 75 пациентов с тяжелым системным ЮИА.

В ходе наблюдения проводилась оценка выживаемости терапии тоцилизумабом в течение 24 мес. На протяжении всего срока наблюдения тоцилизумаб был отменен 23 (31%) больным (рис. 18).

В связи с первичной неэффективностью тоцилизумаб не был отменен ни одному пациенту.

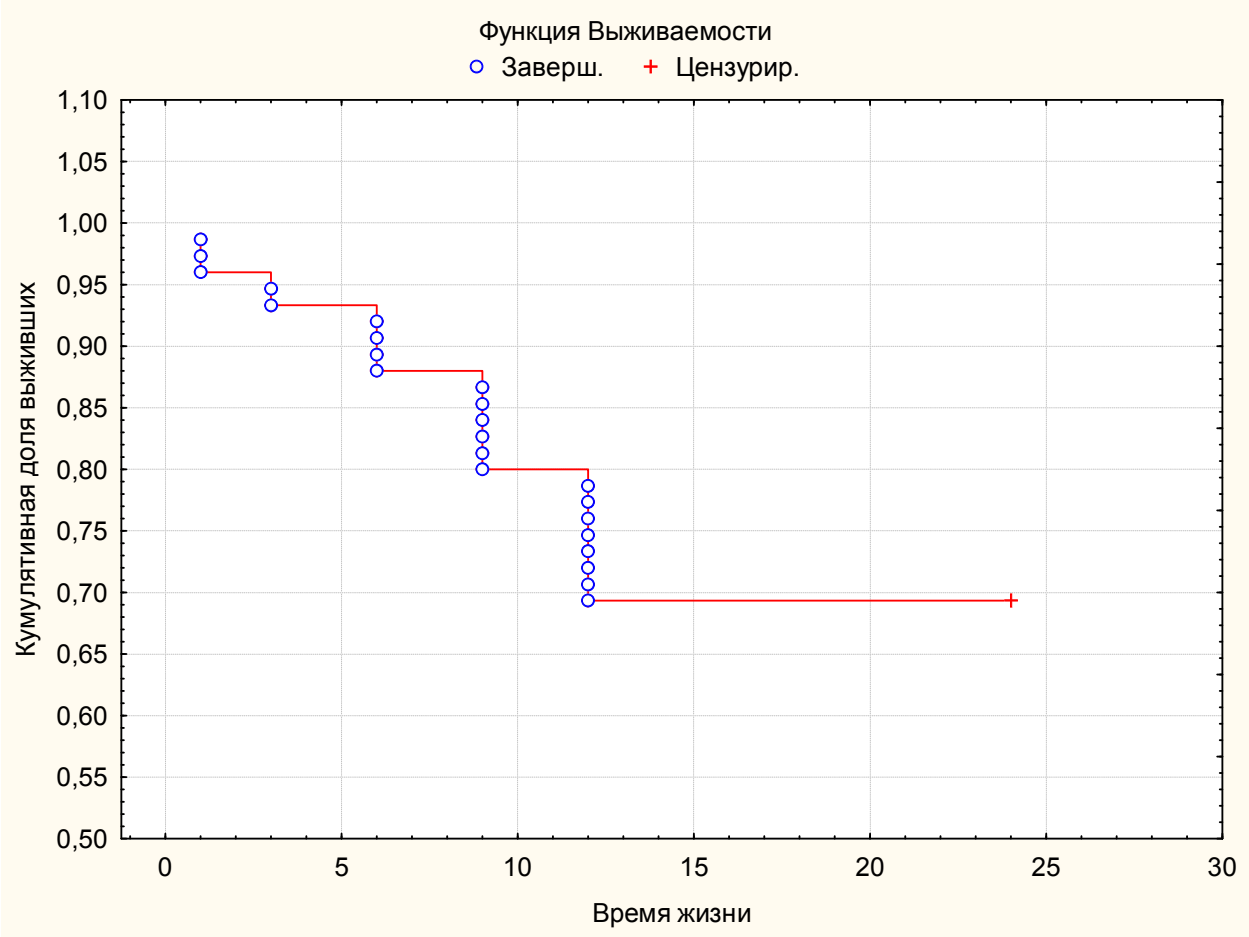
Через 3 месяца эффективность тоцилизумаба оценивалась у 73/75 (97%) больных, включенных в исследование. Двое пациентов выбыли. Причины: отказ родителей от продолжения терапии – у 1, анафилактическая реакция на введение препарата – у 1-го больного.

Через 6 месяцев эффективность тоцилизумаба оценивали у 72/75 (96%) пациентов. Выбыл 1 пациент. Причина: парциальная неэффективность, проявлявшаяся рецидивирующим полиартритом (табл. 31).

Через 12 месяцев эффективность тоцилизумаба оценивали у 61/75 (81%) пациента. Лечение было прекращено у 11 детей. Причины: парциальная неэффективность (рецидивирование полиартрита при ремиссии системных проявлений) – у 4-х; вторичная неэффективность тоцилизумаба (рецидив внесуставных проявлений и обострение артрита после улучшения по критериям АКР 50/70/90) – у 5-ти; дебют болезни Крона (после отмены пероральных глюкокортикоидов) – у 1 больной (табл. 31).

Рисунок 18.

Выживаемость терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА.



Через 24 месяца эффективность тоцилизумаба оценивали у 52/75 (69%) пациентов. К 24 месяцу из исследования выбыли 9 пациентов. Причины: парциальная неэффективность терапии – у 3; рецидив системных проявлений болезни – у 4; самостоятельное прекращение терапии в состоянии клинико-лабораторной ремиссии – у 2 пациентов (табл. 31).

Таблица 31.

Причины отмены тоцилизумаба у пациентов сЮИА (n=75)

Причина отмены	Число больных
Парциальная неэффективность	8 (11%)
Вторичная неэффективность	9 (12%)
Отказ родителей	1 (1%)
Трансфузионные реакции	2 (3%)
Дебют болезни Крона	1 (1%)
Самостоятельная отмена на фоне ремиссии болезни	2 (3%)

Лечение генно-инженерными биологическими препаратами после отмены тоцилизумаба продолжили 14 человек: 7 пациентам была инициирована терапия ингибитором ИЛ1 - канакинумабом, 3 – анти В клеточная терапия ритуксимабом, 4 - блокатором ФНОα.

Таким образом, кумулятивный эффект выживаемости терапии тоцилизумабом составил: через 6 месяцев – 96%, через 1 год – 81%, через 2 года – 69%.

5.8. Нежелательные явления на фоне терапии тоцилизумабом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

Нежелательные явления оценивались у всех пациентов, включенных в исследование и получивших как минимум одну инфузию препарата.

В целом, лечение тоцилизумабом хорошо переносилось, и большинство нежелательных явлений были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения.

Зарегистрированные нежелательные явления были разделены на инфузионные реакции, нарушения со стороны лабораторных показателей и инфекционные осложнения.

5.8.1. Инфузионные реакции на введение тоцилизумаба

Инфузионные реакции (т.е. возникавшие во время инфузии препарата и в течение 24 часов после ее окончания) отмечались у 2-х пациентов во время второй инфузии препарата (табл. 32).

Таблица 32.

Инфузионные реакции на введение тоцилизумаба у пациентов с сЮИА

	Число больных (n=75)
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	2/0,1
Затруднение дыхания	2
Тошнота	2
Позывы к рвоте	2
Гиперемия кожных покровов	2

Инфузионные реакции проявлялись затрудненным дыханием, тошнотой, позывами к рвоте в первые минуты инфузии. В связи с развитием НЯ инфузия препарата прекращалась, внутривенно капельно вводился метилпреднизолон из расчета 5 мг/кг. Всем пациентам препарат был отменен.

Частота инфузионных реакций на введение тоцилизумаба составила 0,1 на 100 пациенто-лет.

5.8.2. Изменения со стороны лабораторных показателей

Среди нежелательных явлений со стороны лабораторных показателей чаще всего наблюдалась нейтропения - у 30/75 (40%) пациентов, которая развивалась в первые дни после введения тоцилизумаба (табл. 33). У 17/30 (57%) больных отмечалась нейтропения средней тяжести (абсолютное число нейтрофилов снизилось < 1000 в 1 мкл), у 3/30 (10%) - тяжелая нейтропения (число нейтрофилов < 500 в 1 мкл).

В случае развития нейтропении контроль числа нейтрофилов проводился ежедневно. У 10/30 (33%) пациентов число нейтрофилов восстановилось в течение недели после инфузии. Колониестимулирующий фактор (филграстим) в дозе 5 мкг/кг вводился 20/30 (67%) пациентам с нейтропенией $<1,0x10^9$/л в течение 2-5 дней. Число нейтрофилов нормализовалось в среднем на третий день от начала введения филграстима.

Все случаи нейтропении связывались с инфузией тоцилизумаба. Ни один из них не сопровождался инфекционным осложнением и не являлся причиной прекращения лечения.

Тромбоцитопения наблюдалась у 2/75 (3%) пациентов (табл.33). У 1-го больного после 11 месяцев терапии - через 2 нед после 24-го введения тоцилизумаба, число тромбоцитов снизилось до $156x10^9$/л; у 1-го – через 1 неделю после 12-го введения тоцилизумаба. Сопутствующая терапия у 1-го пациента включала глюкокортикоиды, циклоспорин, метотрексат, нестероидные противовоспалительные препараты; у второго – метотрексат. Тромбоцитопения расценена как несерьезное нежелательное явление и маловероятно была связана с лечением тоцилизумабом. Число тромбоцитов

нормализовалось через неделю, снижение дозы препарата или перерыв в лечении не проводились. Повторных случаев развития тромбоцитопении зафиксировано не было.

У одного пациента зарегистрировано однократное повышение активности щелочной фосфатазы до 6200 МЕ/л после первого введения тоцилизумаба (табл.33). Этот показатель нормализовался через 8 дней без изменения режима лечения. Сопутствующая терапия у этого больного включала метотрексат и метилпреднизолон. Нежелательное явление расценено как несерьезное, связь с тоцилизумабом – маловероятная.

Повышение аминотрансфераз более 3 норм отмечено у 15/75 (20%) пациентов (табл. 33). Все дети лечились также метотрексатом. В течение двух недель лабораторные показатели нормализовались, отмена тоцилизумаба не проводилась.

Таблица 33.

Изменения лабораторных показателей на фоне терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА

Нежелательные явления	**Пациенты n (%)**
Нейтропения	30 (40%)
Тромбоцитопения	2 (2%)
Повышение щелочной фосфатазы	1 (1%)
Повышение аминотрансфераз	15 (20%)
Всего, на 100 пациенто-лет	5,0

У двух пациентов зарегистрирован гемофагоцитарный синдром через 1 и 12 мес терапии тоцилизумабом. Клинические проявления гемофагоцитарного синдрома включали: гектическую лихорадку, артралгии, выраженную лимфаденопатию, гепатоспленомегалию. При лабораторном обследовании выявлялась двухростковая цитопения (лейко- и тромбоцитопения, повышение в сыворотке крови уровня АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ, триглицеридов, концентрации СРБ, ферритина более 2000 ме/мл). Сопутствующая терапия обоих пациентов включала глюкокортикоиды, циклоспорин, метотрексат. Гемофагоцитарный синдром купировался после проведения пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг, внутривенной инфузии

иммуноглобулина человеческого нормального. После купирования гемофагоцитарного синдрома терапия тоцилизумабом была возобновлена у обоих пациентов.

5.8.3. Инфекционные нежелательные явления на фоне терапии тоцилизумабом

Большинство инфекционных нежелательных явлений были легкой степени тяжести.

Инфекции ЛОР-органов перенесли 12/75 (16%) детей, из них 3/75 (4%) аденоидит, 5/75 (6%) – синусит, 4/75 (5%) – катаральный отит (табл. 34). У 11/75(14%) больных отмечалось развитие острого гастроэнтерита.

Таблица 34.

Инфекционные нежелательные явления на фоне терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА.

Показатель	**Число пациентов (n=75)**
Инфекции ЛОР-органов, всего аденоидит синусит отит	12 (16%) 3 5 4
Инфекции кожных покровов, целлюлит	3 (4%)
Герпетическая инфекция	8 (11%)
Инфекции верхних дыхательных путей	56 (75%)
Острая очаговая вневмония, всего	3 (4%)
Острый гастроэнтерит	11 (15%)
Число инфекционных НЯ на 100 пациенто-лет	2,4

Обострение *herpes labialis* на фоне терапии тоцилизумабом отмечено у 8/75 (6%) пациентов, инфекции верхних дыхательных путей, включая назофарингит и острый бронхит перенесли 56/75 (74%) детей (табл. 34).

Терапия локальных инфекций (инфекции ЛОР-органов, верхних дыхательных путей) включала антибактериальные препараты широкого спектра действия (защищенные пенициллины, цефалоспорины III поколения); при герпетической инфекции - ацикловир.

Все пациенты с инфекциями ЛОР-органов были консультированы оториноларингологом, с локальными инфекциями кожных покровов – дерматологом и хирургом.

Серьезные нежелательные явления.

К серьезным нежелательным явлениям относились целлюлит (n=3) и острая очаговая пневмония (n=3). Все пациенты помимо тоцилизумаба получали метотрексат в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела и циклоспорин в дозе 4 мг/кг массы тела. По поводу целлюлита и пневмнонии проводилась терапия антибактериальными препаратами широкого спектра действия (защищенные пенициллины, цефалоспорины III и IV поколения), которая обеспечила полное выздоровление без осложнений.

Развитие пневмонии у всех пациентов протекало со скудной клинической симптоматикой – без лихорадки и кашля. Также необходимо отметить, что у двух пациентов пневмония не сопровождалась повышением показателей сывороточной концентрации СРБ, показателя СОЭ и числа лейкоцитов.

На период антибактериальной терапии иммунодепрессанты отменялись. После разрешения инфекционного НЯ прием препаратов и инфузии тоцилизумаба возобновлялись.

Таким образом, частота развития инфекционных нежелательных явлений на фоне терапии тоцилизумабом составила 2,4, серьезных нежелательных явлений – 0,6 на 100 пациенто-лет.

Заключение.

Таким образом, результаты этого фрагмента исследования позволяют сделать ряд заключений.

Терапия гуманизированными моноклональными антителами к рецептору ИЛ6 оказывает быстрый терапевтический эффект у пациентов с сЮИА, резистентным к лечению иммунодепрессантами, глюкокортикоидами и ГИБП с другим механизмом действия.

Тоцилизумаб индуцировал ремиссию внесуставных проявлений заболевания среднем через 2 месяца – у 80% пациентов, артрита через 3 месяца – у 67%, болезни через 3 месяца – у 58% больных; обеспечил улучшение и полное восстановление функционального статуса у 90% пациентов через 5 месяцев терапии. Продолжительность ремиссии 21 составила месяц.

Выживаемость терапии тоцилизумабом составила 96%, 81%, 69% через 6, 12, 24 месяца, соответственно.

Тоцилизумаб обладал гормонсберегающим эффектом. Его высокая терапевтическая эффективность позволила воздержаться от повышения суточной дозы преднизолона у 38/75 (51%) пациентов; его назначения per os de novo у 37/75 (49%); отменить пероральные, внутривенные и внутрисуставные ГК у 7%, 100% и 100% пациентов, соответственно.

Нежелательные явления терапии тоцилизумабом проявлялись инфузионными реакциями с частотой 0,1 на 100 пациенто-лет и отдаленными инфекционными и не инфекционными осложнениями с частотой 2,4 и 5,0 на 100 пациенто-лет, соответственно. Инфузионные реакции послужили показанием для отмены тоцилизумаба у всех больных (n=2). Инфекционные НЯ контролировались этиотропной и патогенетической терапией и не являлись основанием для отмены препарата.

ГЛАВА VI. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ, ЛЕЧЕНИЯ РИТУКСИМАБОМ И ТОЦИЛИЗУМАБОМ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Провести сравнительную оценку влияния пульс-терапии меторексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом на внесуставные проявления болезни, суставной синдром, лабораторные показатели активности и функциональный статус у пациентов с сЮИА.
2. Проанализировать частоту развития ремиссии внесуставных проявлений, артрита и ремиссии болезни у пациентов с системным ЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом.
3. Оценить кумулятивную выживаемость пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом у пациентов с сЮИА.
4. Провести сравнительный анализ безопасности пульс-терапии метотрексатом, терапии ритуксимабом и тоцилизумабом у пациентов с сЮИА.

6.1. Клиническая характеристика больных

Демографическая и клиническая характеристика больных представлена в таблицах 35 и 36.

В исследование было включено 184 пациента (215 случаев) с системным ЮИА (118 девочек и 66 мальчиков) в возрасте от 1 до 18 лет. Средний возраст составил 8 (4;12,5) лет, средняя длительность болезни – 3,5 (1;6,4) года. Соотношение мальчиков и девочек – 1:1,8.

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

Таблица 35.

Демографическая характеристика пациентов сЮИА, включенных в исследование.

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

Примечание:*n=число пациентов/число случаев

Таблица 36.

Клиническая характеристика пациентов с сЮИА, включенных в исследование.

Показатель Me; (25;75)	I группа (метотрексат) (n=80)	II группа (ритуксимаб) (n=60)	III группа (тоцилизумаб) (n=75)	Всего (n=184)
Число системных проявлений на одного больного	3 (2;4)	5 □/¥ (2;5)	3 (3;4)	3,5 (1;5)
Число припухших суставов	7 (4;12)	11 (8; 17)	5 (0;10)	8 (6;13)
Число суставов с активным артритом	10 (6; 14)	11 (8; 17)	8,0 (4;17)	10 (6;16)
Число болезненных суставов	12 (10;18)	12 (7;18)	9 #/□ (6;12)	11 (6;16)
Характер суставного синдрома полиартрит олигоартрит артралгии	 52 (65%) 16 (20%) 12 (15%)	 49 (82%) 9 (15%) 2 (3%)	 37 (50%) 19 (25%) 19 (25%)	 138 (64%) 44 (20%) 33 (16%)
Число суставов с нарушением функции	11 (7;18)	13 (8;18)	9 (3;17)	11 (6;17)
Длительность утренней скованности (мин.)	70 (60;90)	70 (60;90)	50 (30; 90)	60 (50;85)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы	75 (70;80)	70 (50;80)	80 (60; 90)	75 (60; 85)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	70 (60;80)	80 (70;90)	80 (70; 80)	75 (65;85)
Функциональный класс I абс., % II абс., % III абс.,% IV абс., %	 9 (11%) 36 (45%) 23 (28%) 12 (16%)	 9 (15%) 24 (40%) 18 (30%) 9 (15%)	 29 (39%) 38 (51%) 7 (9%) 1 (1%)	 47 (22%) 98 (46%) 48 (22%) 22 (10%)
Функциональная способность по CHAQ	1,6 (1,4;1,7)	1,7 (1,5;1,7)	1,5 (1;2)	1,6 (1,3;1,8)

□p<0,05 II-I, ¥ p<0,05, II-III

#p<0,05 III-I, □ p<0,05 III-II

На момент включения в исследование у всех пациентов отмечались экстраартикулярные проявления болезни: у 169/184 (92%) - фебрильная лихорадка (от 1 до 4 подъемов в сутки), протекавшая с ознобом, миалгиями и артралгиями; у 96/184 (52%) - пятнистая, линейная сыпь, локализовавшаяся преимущественно на коже туловища и конечностей, усиливавшаяся на высоте лихорадки; у 160/184 (87%) - лимфаденопатия, у 108/184 (59%) пациентов - гепатомегалия и/или спленомегалия (табл. 37). У 74/184 (40%) детей диагностировались тяжелые, жизнеугрожающие внесуставные проявления болезни: у 41/184 (22%) - кардит, (подтвержденный данными ЭХО-КГ), у 21/184 (12%) – пневмонит (подтвержденный данными КТ-ОГК), у 11/184 (6%) – полисерозит (табл.37).

Таблица 37.

Характер системных проявлений у пациентов с сЮИА до начала исследования.

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

Примечание:*n=число пациентов/число случаев

Перед началом исследования у 93% (171) пациентов выявлялся активный артрит, из них: у 133/171 (78%) – полиартрит, у 38/171 (22%) – олигоартрит. У 13/171 (7%) больных были выраженные артралгии. Число суставов с активным артритом составляло 10 (6;16) (табл. 36).

У 41/184 (22%) детей поражение суставов не сопровождалось функциональными нарушениями (ФК I); у 143/ 184 (78%) были функциональные нарушения различной степени выраженности: у 85/184 (46%) они не приводили к ограничению способности к самообслуживанию (ФК II); у 41/184 (22%) – наблюдалось выраженное ограничение способности к самообслуживанию (ФК III); у 17/184 (10%) - нарушение функции, приводящее к полной потере возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки (ФК IV). Медиана показателя числа суставов с нарушением функции составила 11(6;17) (табл. 36).

По специальному вопроснику CHAQ у 80% пациентов наблюдалась выраженная (индекс CHAQ>1,5), у 20% – умеренная функциональная недостаточность (индекс CHAQ<1,5). Медиана показателя индекса CHAQ составила 1,6 (1,3;1,8) (табл. 36).

Таблица 38.
Лабораторные показатели активности болезни у пациентов с сЮИА, включенных в исследование

Показатель Me; (25;75)	I группа (метотрексат) (n=80)	II группа (ритуксимаб) (n=60)	III группа (тоцилизумаб) (n=75)	Всего (n=184)
Гемоглобин, г/л	92 (87;109)	89 (82; 102)	88 (80;97)	90 (83;103)
Число тромбоцитов, 10^9/л	670 (510;715)	601 (495;805)	640 (498;800)	637 (501; 773)
Число лейкоцитов, 10^9/г	21 (16;31)	23 (18;28)	12 (10;15)	18 (15;25)
СОЭ, мм/ч (норма до 20 мм/ч)	56 (45;60)	48 (40;65)	52 (22;62)	52 (36;62)
Уровень СРБ, мл/л (норма до 5 мг/л)	79 (51;120)	85 (48;158)	78 (40;98)	81 (46;125)

Высокая клиническая активность болезни сопровождалась значительным повышением лабораторных показателей активности у пациентов всех групп (табл. 38).

В клиническом анализе крови показатель СОЭ был повышен у 165/184 (90%), уровень С-реактивного белка в сыворотке крови - у 174/184 (95%) больных. Гипохромная анемия отмечалась у 119/184 (65%) пациентов, тромбоцитоз - у 132/184 (72%), лейкоцитоз - у 101/184 (55%) детей.

Таким образом, у детей всех групп перед включением в исследование были активные внесуставные проявления, у 171/184 (93%) - активный артрит, у 143/184 (78%) - функциональная недостаточность, у 184 (100%) - высокие лабораторные показатели активности.

Наиболее тяжело на момент включения в исследование заболевание протекало у пациентов (включая опасные для жизни – кардит, пневмонит, полисерозит), которым был назначен ритуксимаб. В этой группе наблюдалось достоверно большее число системных проявлений на одного больного и суставов с активным артритом, чем у пациентов I и III группы, соответственно, ($p<0,03$; $p<0,05$) (табл. 36).

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

До начала исследования всем больным проводилась противоревматическая терапия в различных режимах (таблица 39).

Таблица 39.

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

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

Мофетила микофенолат	-	-	1 (2%)	1 (1%)
Лефлуномид	2 (2,5%)	-	2 (3%)	4 (2%)
Сульфасалазин	4 (5%)	-	2 (3%)	6 (3%)
НПВП	80 (100%)	60 (100%)	75 (100%)	184 (100%)

Иммунодепрессанты получали 180/184 (98%) пациентов, из них: 72/184 (40%) - метотрексат, 97/184 (53%) - метотрексат с циклоспорином, 1/184 (1%) – мофетила микофенолат, 4/184 (2%) – лефлуномид, 6/184 (3%) – сульфасалазин (табл. 39).

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

Наряду с классическими иммунодепрессантами, 78/184 (42%) пациентов получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): инфликсимаб - 7, 19 и 17 пациентов 3-х групп, соответственно; ритуксимаб - 22 больных III группы, тоцилизумаб – 5 пациентов II группы, адалимумаб и этанерцепт – по 6 пациентов III группы, соответственно (табл. 40).

Таблица 40.

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

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

Тремя ГИБП лечились 5 детей, двумя – 20 и одним – 44 пациента.

Таким образом, несмотря на постоянное лечение иммунодепрессантами, глюкокортикоидами, ГИБП с другим механизмом действия, у детей, включенных в исследование, персистировали внесуставные проявления болезни, артрит и высокие лабораторные показатели активности.

Фоновая терапия

Исследуемые препараты назначались на фоне приема иммунодепрессантов: метотрексата - у 77/184 (42%), метотрексата с циклоспорином - у 107/184 (58%) пациентов. Преднизолон per os получали 90/184 (49%) детей (табл. 41). Дозы фоновых препаратов оставались стабильными в течение 1 месяца до назначения пульс-терапии метотрексатом, ритуксимаба и тоцилизумаба.

Таблица 41.

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

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

6.2. Сравнительная оценка влияния пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом на клинические и лабораторные показатели активности процесса у пациентов с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита через 6 месяцев

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Лихорадка

До начала лечения фебрильная лихорадка наблюдалась у 169/184 (92%) больных, включенных в исследование. Через месяц лихорадка купировалась у 23%, 37%, 100% пациентов I, II, III групп, соответственно; через 3 месяца - у 47%, 55%, 100%, через 6 месяцев – у 65%, 75%, 100% пациентов I, II, III групп, соответственно.

Сыпь

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

Опасные для жизни внесуставные проявления и органомегалия

До начала лечения опасные для жизни системные проявления (кардит, пневмонит, полисерозит) диагностировались у 33%, 63%, 3% пациентов I, II, III групп, соответственно. Учитывая жизнеугрожающее состояние этим детям наряду с введением метотрексата, ритуксимаба, проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10-15 мг/кг на инфузии в течение 3-5 последовательных дней.

Через 1 месяц наблюдения висцериты купировались у 85%, 100%, 100% пациентов I, II, III групп, соответственно. К 3 месяцу ни в одной группе жизнеугрожающие системные проявления не выявлялись.

До начала лечения гепато- и/или спленомегалия выявлялась у 40%, 38%, 55% пациентов I, II, III групп, соответственно.

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

Число системных проявлений на одного больного

Через 1 месяц во всех трех группах наблюдалось уменьшение числа системных проявлений на одного больного. У пациентов, лечившихся метотрексатом в высокой дозе и ритуксимабом, отмечалась только положительная тенденция, а у детей, получавших тоцилизумаб, динамика была статистический значимой (рис. 19).

Через 3 месяца положительная динамика сохранялась. Наиболее выраженной она, по-прежнему, была у пациентов III группы (тоцилизумаб), а у пациентов I и II группы она стала статистически значимой (рис. 19).

Через 6 месяцев наблюдения число системных проявлений достоверно уменьшилось во всех трех группах (рис. 19). Ремиссия внесуставных проявлений была достигнута у 55%, 45%, 84% пациентов в I, II, III группе, соответственно (табл.42).

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

До включения в исследование у 171/184 (93%) пациентов выявлялся активный артрит, из них: у 133/184 (78%) – полиартрит, у 33/122% (38) – олигоартрит. У 13/184 (7%) детей были выраженные артралгии.

Наиболее тяжело суставной синдром протекал у пациентов, лечившихся ритуксимабом: поражение суставов отмечалось у 97% детей этой группы, при этом у 82% он носил полиартикулярный характер. Менее выраженным суставной синдром был у пациентов, лечившихся тоцилизумабом. Полиартрит в этой группе диагностировался у 75% больных, а у 25% пациентов наблюдались артралгии (табл. 43).

На фоне лечения положительная динамика зарегистрирована у пациентов всех 3-х групп, однако, темп развития эффекта и его выраженность были не однозначными.

Число суставов с активным артритом у детей, лечившихся тоцилизумабом (III группа), достоверно уменьшилось уже через месяц, в то время как у больных I и II групп отмечалась лишь положительная динамика (рис. 20).

Через 3 месяца выше описанная тенденция сохранялась (рис. 20).

Через 6 месяцев у пациентов I и II группы динамика стала статистически значимой, медиана числа суставов с активным артритом уменьшилась в 2 и 2,2 раза и составила 5 (2;7) и 5 (1;7), соответственно ($p<0,03$, $p<0,02$, фон-I, фон-II, соответственно). У детей, получавших тоцилизумаб, этот показатель уменьшился в 7 раз и стал равен 1 (0;3) ($p<0,001$) (рис. 20).

На фоне проводимой терапии также сократилась распространенность суставного синдрома. Через 6 месяцев полиартрит сохранялся у 29% и 46% пациентов I и II групп, соответственно (до – у 65% и 82%), и купировался у всех пациентов III группы. По типу олигоартрита суставной синдром протекал у 36%, 29%, 28% пациентов. Ремиссия суставного синдрома через 6 месяцев констатирована у 35%, 25%, 65% пациентов, лечившихся метотрексатом, ритуксимабом и тоцилизумабом, соответственно (табл. 43).

Динамика функционального статуса

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

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

сохранялась (IV ФК) у 5% больных второй группы (до начала лечения - 15%/15%/1% пациентов I, II, III групп соответственно).

У всех детей также улучшилась функциональная активность по индексу CHAQ. У пациентов, получавших тоцилизумаб, эта динамика была статистически значимой по сравнению с фоновым значением и по сравнению с показателями в I и II группах (рис. 21). У пациентов I и II группы отмечалась тенденция к улучшению.

У всех больных I группы и у 65% пациентов II группы показатель индекса CHAQ снизился и стал <1,5, что свидетельствовало об умеренной функциональной недостаточности (до начала лечения – у 80% и 85% пациентов I и II группы, соответственно); у 75% больных III группы показатель индекса CHAQ стал <0,5, что отражало минимальную функциональную недостаточность (рис. 21).

Положительная динамика на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом, также наблюдалась по мнению родителей и врача.

Через 3 месяца медиана показателя субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) по ВАШ уменьшилась во всех трех группах, однако наиболее выраженной положительная динамика была у пациентов, лечившихся тоцилизумабом (табл. 44). Такая же тенденция отмечалась при оценке активности болезни через 3 месяца по мнению врача (табл. 44).

Через 6 месяцев в I и II группе динамика показателей общего самочувствия и активности болезни по мнению пациента (или его родителей) и врача стала статистически значимой (табл. 44).

Динамика лабораторных показателей активности

До начала исследования у пациентов всех 3-х групп лабораторные показатели активности были значительно повышены (табл. 38).

Наиболее быстро снижение этих показателей наблюдалось у пациентов, лечившихся тоцилизумабом. Через 1 месяц у всех больных III группы

показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ достоверно снизились и стали соответствовать нормальным значениям; у детей, лечившихся метотрексатом в высокой дозе и ритуксимабом, наблюдалась лишь положительная динамика (рис. 22,23).

Через 3 месяца выше описанная тенденция сохранялась.

Через 6 месяцев у пациентов, получавших метотрексат в высокой дозе и ритуксимаб, динамика показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ стала статистически значимой (рис. 22,23). Достоверной разницы между группами по этим показателям на этом сроке наблюдения не зарегистрировано.

До начала исследования у 138/184 (75%) пациентов выявлялась гипохромная анемия (уровень гемоглобина - 90 (83;103) г/л).

На фоне проводимой терапии уровень гемоглобина повысился у пациентов всех трех групп, однако, динамика была не равнозначной. Через месяц этот показатель достоверно повысился до нижней границы нормы у пациентов, лечившихся тоцилизумабом, в то время как у пациентов I и II группы отмечена лишь положительная тенденция (рис. 24).

Через 3 месяца у пациентов, получавших тоцилизумаб, уровень гемоглобина был, по-прежнему, выше, чем у детей, лечившихся метотрексатом в высокой дозе и ритуксимабом (рис. 24).

Через 6 месяцев динамика этого показателя стала статистически значимой у пациентов I и II группы, а у 65% детей, лечившихся тоцилизумабом, уровень гемоглобина стал соответствовать нормальным значениям (рис. 24).

До начала исследования тромбоцитоз и лейкоцитоз регистрировались у 72% 132/184 (72%) и у 101/184 (55%) пациентов, соответственно.

На фоне лечения наиболее быстро эти показатели снижались у пациентов, получавших тоцилизумаб. Через 1 месяц число лейкоцитов нормализовалось у всех пациентов, число тромбоцитов – у 80% детей III группы; у больных, лечившихся метотрексатом в высокой дозе и ритуксимабом, наблюдалась тенденция к снижению этих показателей (рис. 25,26).

Через 3 месяца у пациентов, получавших метотрексат в высокой дозе и ритуксимаб, динамика числа лейкоцитов в периферической крови стала статистически значимой, и сохранилась тенденция к снижению и нормализации числа тромбоцитов. Число лейкоцитов на этом этапе наблюдения нормализовалось у 30%, 15%, 95% пациентов, число тромбоцитов – у 25%, 15%, 85% пациентов I, II, III группы, соответственно.

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

Таким образом, лабораторные показатели активности (СОЭ, сывороточная концентрация СРБ, число лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови) снижались и/или нормализовались у всех пациентов, оставшихся в исследовании. Наиболее быстро показатели СОЭ, сывороточной концентрации СРБ, число лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови снизились у пациентов, лечившихся тоцилизумабом. Уже через 1 месяц у 70% пациентов этой группы лабораторные показатели соответствовали нормальным значениям. У пациентов, лечившихся метотрексатом в высоких дозах и ритуксимабом, показатели СОЭ, сывороточной концентрации СРБ, число лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови достоверно снизились через 6 месяцев наблюдения и соответствовали норме у 50% и 45% пациентов I и II группы, соответственно.

6.3. Сравнительная оценка влияния пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом на клинические и лабораторные показатели активности процесса у пациентов с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита через 12 месяцев

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Лихорадка, сыпь, опасные для жизни внесуставные проявления и органомегалия

К 12 месяцу наблюдения периодические подъемы температуры сохранялись у 15% и 9% пациентов I и II группы; высыпания на коже - у 10%, 5%, 5% больных I, II, III группы, соответственно.

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

Число системных проявлений на одного больного

Через 12 месяцев наблюдения число системных проявлений достоверно уменьшилось во всех трех группах (рис. 19); у пациентов, лечившихся тоцилизумабом, медиана этого показателя через год стала равна 0.

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Через 12 месяцев число суставов с активным артритом статистически значимо уменьшилось у всех детей, оставшихся в исследовании, достоверной разницы между группами не было (рис. 20).

Полиартрит сохранялся у 25% и 14% пациентов I и II групп, олигоартрит - у 30%, 31%, 28% больных 3-х групп (табл. 43).

Динамика функционального статуса

Через год полная функциональная способность (ФК I) регистрировалась у 50%/70%/70%; умеренное ограничение функциональной способности (ФК II) - у 45%/25%/30% пациентов I, II, III групп, соответственно. Выраженные

ограничения функциональной активности (ФК III) сохранялись у 5%/5% пациентов I и II групп. Ограничения функциональной способности, приводящие к полной потере возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки, не были зарегистрированы ни у одного больного (до начала лечения – у 15%/15%/1% в I, II, III группе, соответственно).

Выраженные функциональные нарушения (показатель индекса CHAQ>1,5) сохранялись у 5% пациентов, лечившихся метотрексатом, умеренные (показатель индекса CHAQ<1,5) - у 70%, 100%, 15% у пациентов I, II, III группы, соответственно; минимальные (показатель индекса CHAQ<0,5) – у 25% и 85% больных, лечившихся метотрексатом и тоцилизумабом, соответственно (рис. 21).

Положительная динамика на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом, сохранялась по мнению родителей и врача.

Показатели субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и общей активности болезни врачом (по данным ВАШ) также продолжали улучшаться. Статистически значимой разницы по этим показателям в 3-х группах детей на этом сроке наблюдения не было (табл. 44).

Динамика лабораторных показателей активности

Через 12 месяцев показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали нормальным значениям у 85%, 70%, 100% и 50%, 100%, 98% пациентов в I, II, III группе (рис. 22,23).

Показатель уровня гемоглобина находился в пределах нормальных значений у 80%, 65%, 100% пациентов I, II, III группы, соответственно (рис. 24).

Число лейкоцитов соответствовало нормальным значениям у 75%, 65%, 95%, число тромбоцитов в периферической крови – у всех больных, получавших метотрексат и тоцилизумаб и у 75% - ритуксимаб (рис. 25,26).

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

6.4. Сравнительная оценка влияния пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом на клинические и лабораторные показатели активности процесса у пациентов с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита через 24 месяца

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Лихорадка, сыпь, опасные для жизни внесуставные проявления и органомегалия

Через 24 месяца лихорадки, висцеритов и органомегалии не было ни у одного пациента, оставшегося в исследовании. Высыпания на коже сохранялись у 5% и 2% пациентов I и III групп, соответственно.

Число системных проявлений на одного больного

Число системных проявлений на одного больного составило 0,5 (0;1), 0,2 (0;0,2), 0,05 (0;0,5) во I, II и III группе, соответственно) (рис. 20). У больных, получавших метотрексат в высоких дозах, этот показатель был достоверно выше, чем у пациентов, II и III группы, соответственно ($p<0,5$, $p<0,001$, I-II, I-III, соответственно).

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Через 24 месяца число суставов с активным артритом статистически значимо уменьшилось у всех детей, оставшихся в исследовании, достоверной разницы между группами не было (рис. 20).

Полиартрит сохранялся у 10% пациентов I и II групп, олигоартрит - у 30%, 18%, 25% больных 3-х групп (табл. 43).

Динамика функционального статуса

Полная функциональная способность суставов (ФК I) через 24 месяца регистрировалась у 75%/80%/90% детей, ограничения функциональной активности, не влияющие на способность к самообслуживанию (ФК II) – у 25%/20%/10% пациентов I, II, III групп, соответственно. На этом сроке

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

Выраженные функциональные нарушения по вопроснику CHAQ (показатель индекса CHAQ>1,5) не регистрировались ни в одной из групп, умеренные (показатель индекса CHAQ<1,5) - у 40% пациентов, лечившихся ритуксимабом, минимальные (показатель индекса CHAQ<0,5) – у 100%, 60% и 100% больных I, II, III группы, соответственно (рис. 21).

Медиана показателя индекса CHAQ за весь период наблюдения у детей, лечившихся тоцилизумабом, была достоверно ниже, чем в I и II группе (рис. 21).

По данным визуальных аналоговых шкал через 24 месяца общее самочувствие всех пациентов, оставшихся в исследовании, не страдало, а активность болезни либо полностью отсутствовала, либо была минимальной (табл. 44).

Динамика лабораторных показателей активности

Через 24 месяца показатель СОЭ был в пределах нормы у всех больных I и III группы и 98% пациентов II группы; показатель сывороточной концентрации СРБ - у всех детей, получавших ГИБП и у 90% - метотрексат в высокой дозе (рис. 22,23).

Частота, длительность и сроки наступления ремиссии внесуставных проявлений

Через 6 месяцев частота развития ремиссии внесуставных проявлений у пациентов, получавших тоцилизумаб, была достоверно выше, чем у больных, лечившихся высокими дозами метотрексата и ритуксимаба и составила 55%, 45%, 84%, соответственно (табл.42).

Через 12 месяцев этот показатель по-прежнему был достоверно выше у пациентов, лечившихся тоцилизумабом. В группах детей, получавших метотрексат в высокой дозе и ритуксимаб, частота развития ремиссии

выросла на 10% и 30%, соответственно и составила 65, 75 и 93%, соответственно у пациентов в 3-х группах (табл.42).

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

Таблица 42.

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

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

$^{\#}$p<0,05/p<0,03 - III-I
$^{\square}$p<0,05/p<0,03 - III-II

Лечение тоцилизумабом индуцировало ремиссию системных проявлений в достоверно более короткие сроки, чем терапия ритуксимабом и метотрексатом в высокой дозе (через 8 (3;10), 7 (2;9), 2 (1;3); p<0,05, p<0,05, III-I, III-II, соответственно) (табл. 42).

В течение 2-х лет длительность ремиссии внесуставных проявлений была также достоверно продолжительнее у пациентов, лечившихся тоцилизумабом, чем у детей, получавших метотрексат в высокой дозе и ритуксимаб (16 (14;21), 17 (15;22), 22 (21;23) мес в I, II, III группе, соответственно (p<0,03, p<0,03, III-I, III-II, соответственно) (табл. 42).

У пациентов, лечившихся высокой дозой МТ и ритуксимабом, сроки развития ремиссии системных проявлений и ее продолжительность достоверно не отличались (табл. 42).

Частота развития и длительность ремиссии суставного синдрома

Через 6 месяцев частота развития ремиссии артрита у пациентов, получавших тоцилизумаб, была достоверно выше, чем у больных, лечившихся высокими дозами метотрексата и ритуксимабом, и составила 35%, 25%, 67% в 3-х группах пациентов, соответственно (табл. 43).

Через 12 месяцев в I, II и III группе частота развития ремиссии артрита выросла на 10%, 30% и 5%, соответственно и составила 45%, 55%, 72%, соответственно. В III группе (тоцилизумаб) частота развития ремиссии была по-прежнему достоверно выше, чем в I и II группе ($p<0,05$).

Через 24 месяца частота достижения ремиссии артрита у пациентов, лечившихся ГИБП, уже достоверно не отличалась и составила 72% и 85% во II (ритуксимаб) и III (тоцилизумаб) группе, соответственно; и была достоверно выше, чем в I группе (пульс-терапия метотрексатом) (табл. 43).

Таблица 43.

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

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

$^{\#}p<0,03/p<0,05$ - III-I , $^{\square}p<0,05/p<0,05$ - III-II

Тоцилизумаб индуцировал ремиссию артрита в достоверно более короткие сроки, чем метотрексат в высоких дозах и ритуксимаб (табл. 43).

В течение 2-х лет наблюдения продолжительность ремиссии суставного синдрома также была достоверно более длительной в группе детей, лечившихся тоцилизумабом, чем у пациентов, получавших метотрексат в высокой дозе и ритуксимаб (табл. 43).

Рис. 19.
Динамика числа системных проявлений на одного больного у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом

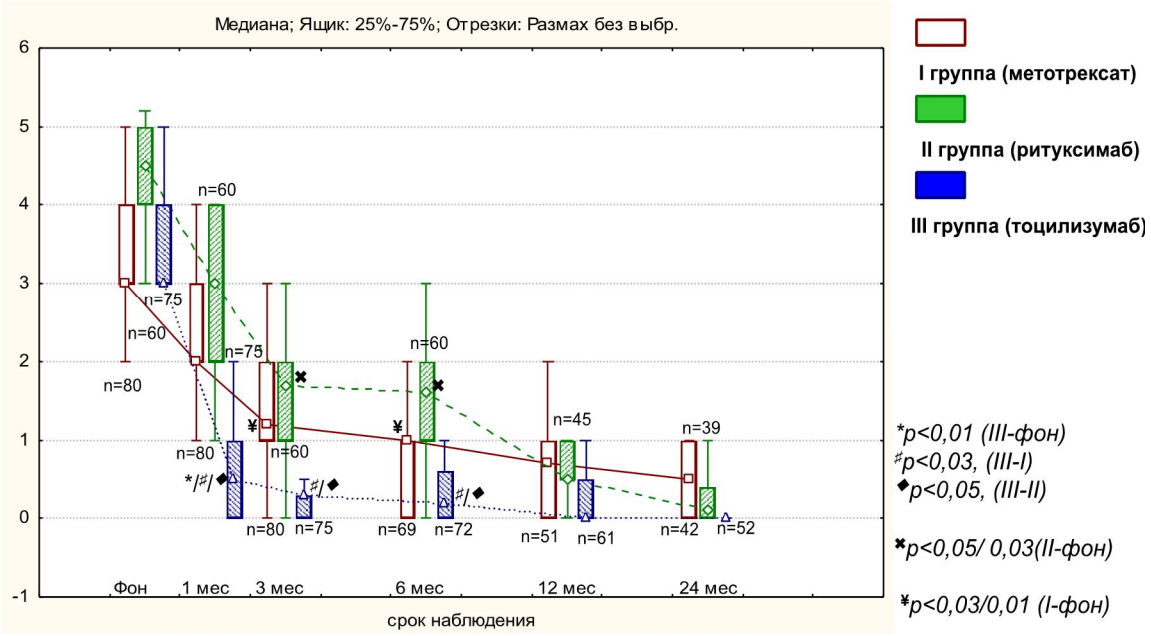


Рис. 20.
Динамика числа суставов с активным артритом у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом.

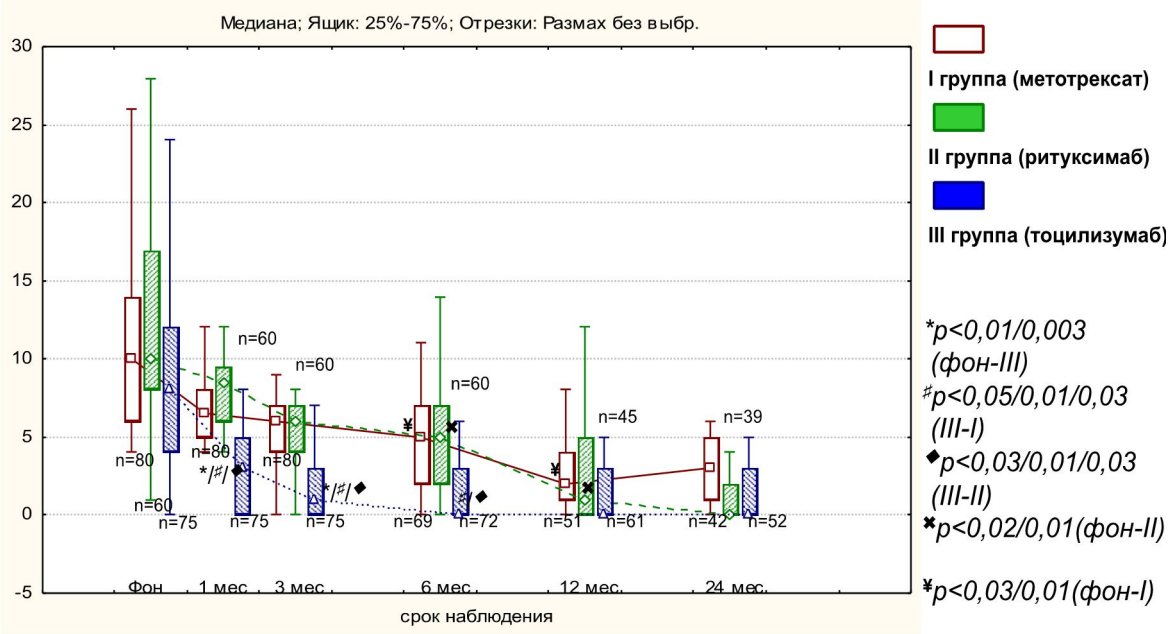


Рис.21.
Динамика индекса функциональной недостаточности CHAQ у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом.

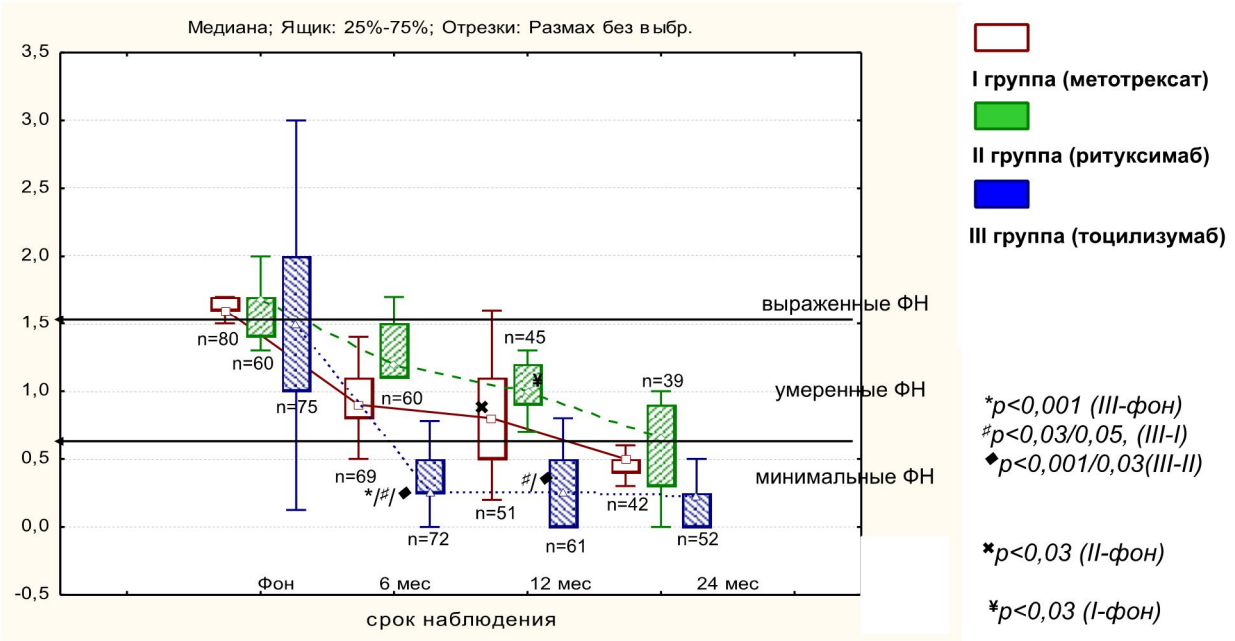


Рис. 22.
Динамика показателя СОЭ у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом.

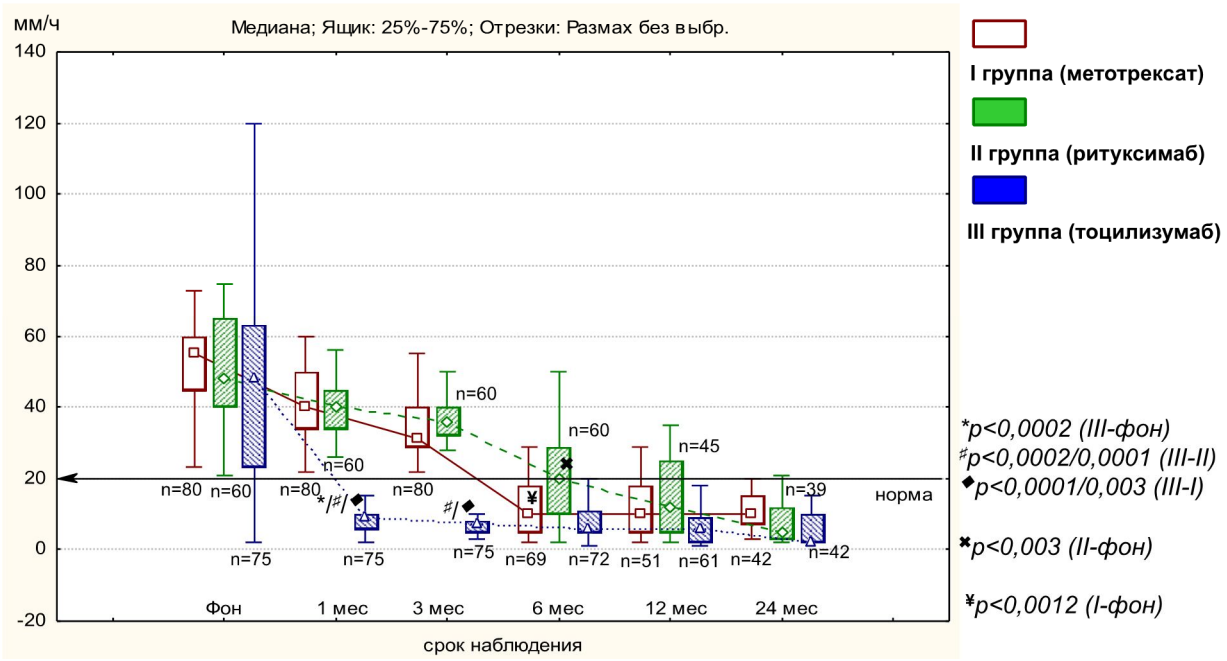


Рис. 23.
Динамика показателя сывороточной концентрации СРБ у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом

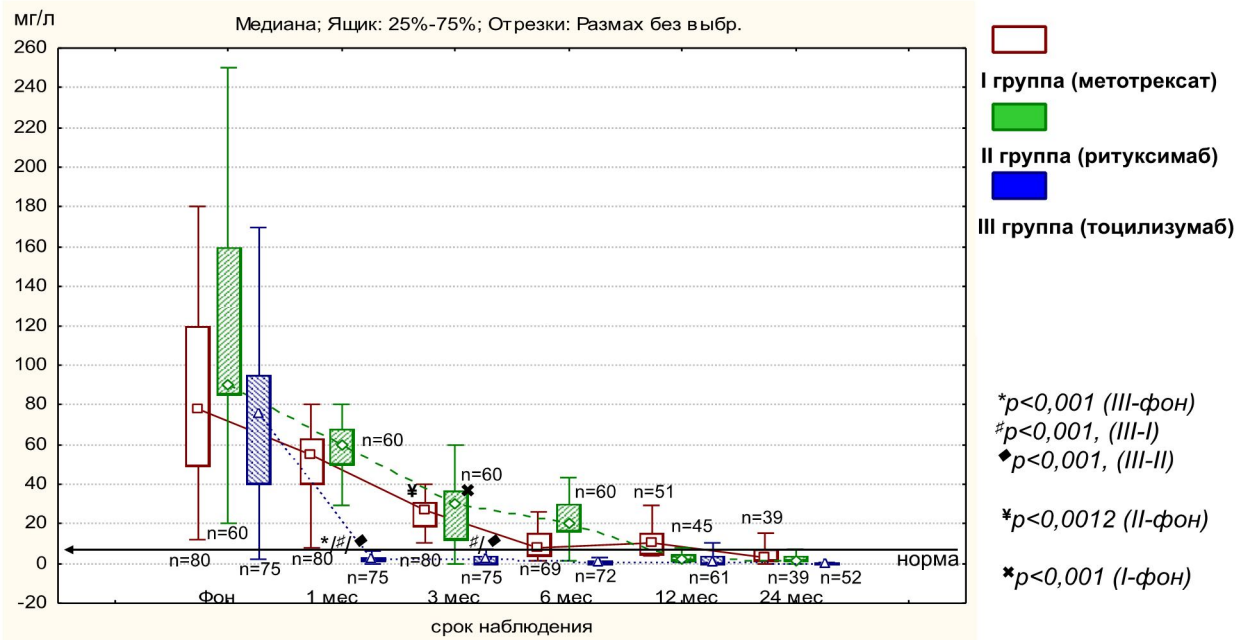


Рис. 24.
Динамика показателя уровня гемоглобина у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом

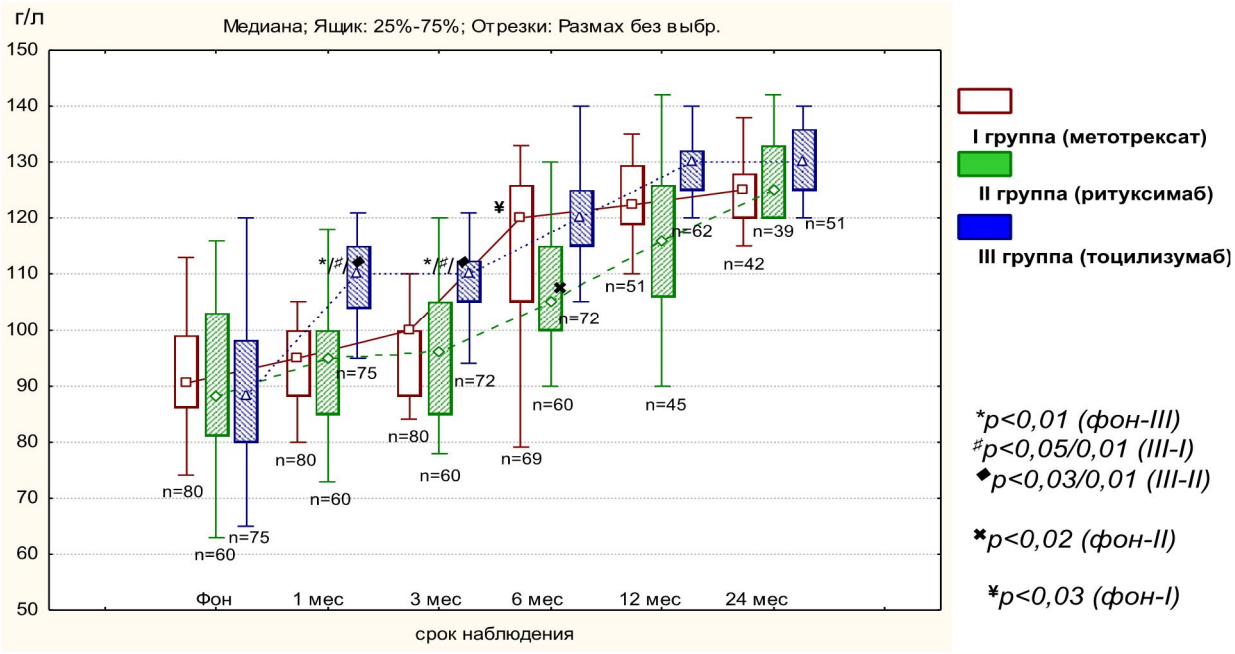


Рис. 25.
Динамика числа лейкоцитов в периферической крови у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом

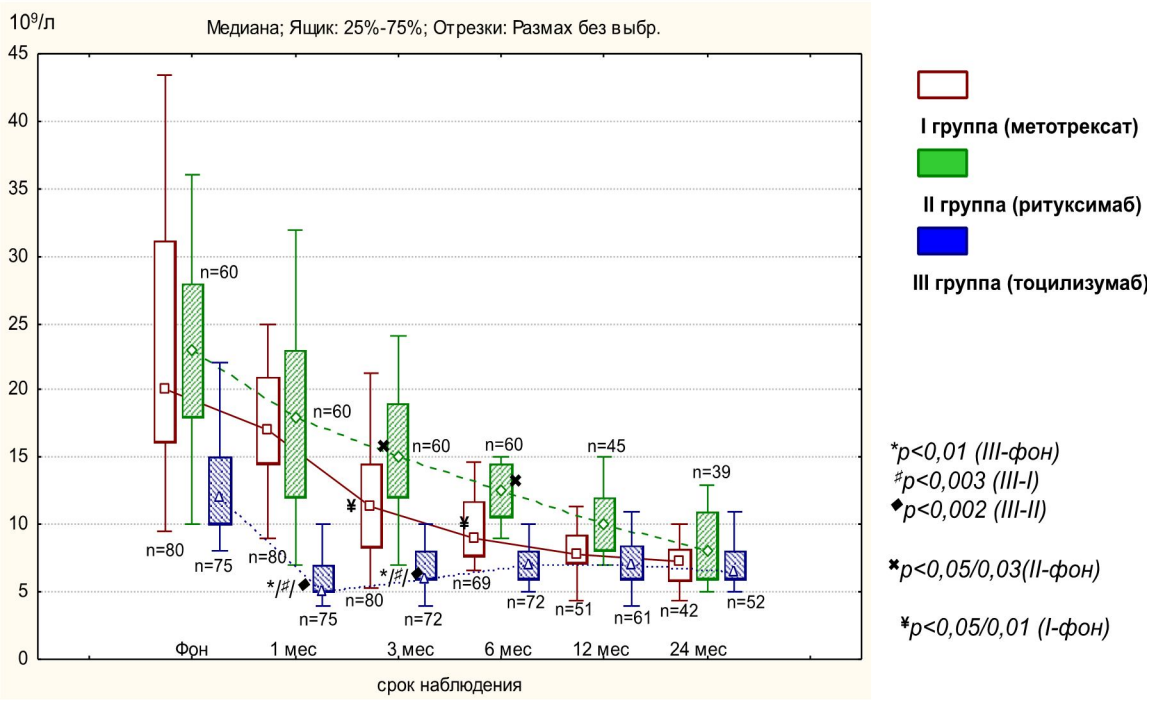


Рис. 26.
Динамика числа тромбоцитов в периферической крови у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом

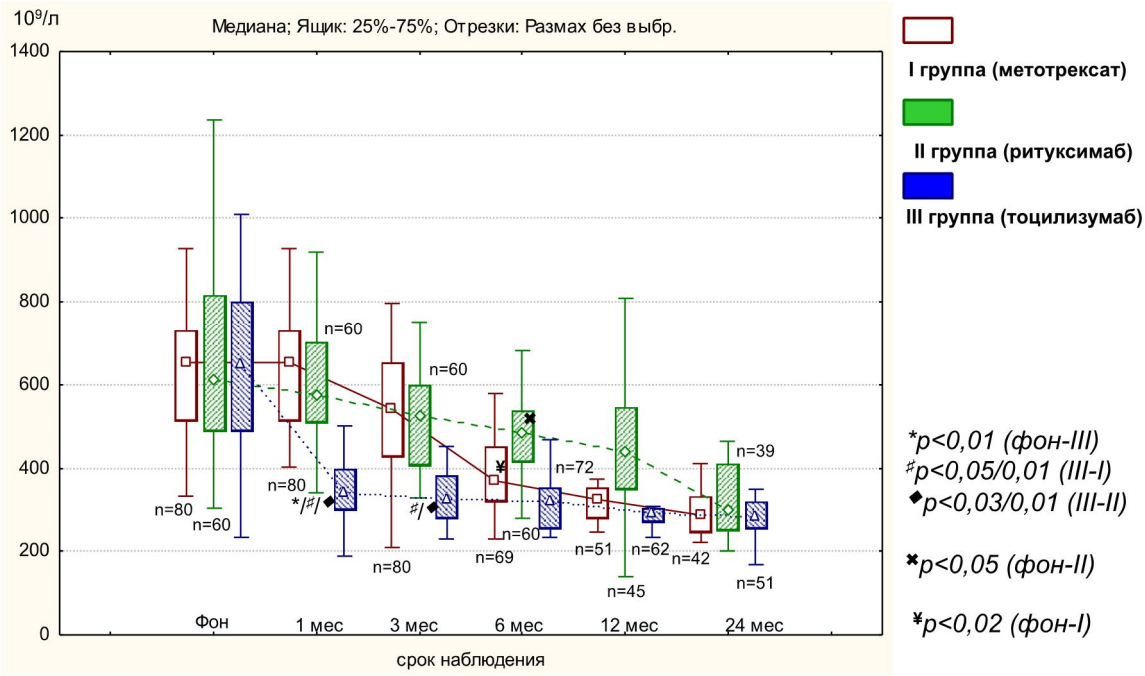


Таблица 44.

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

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

♯p<0,03/0,05, p<0,05/0,03 - III-I

□p<0,05/0,0,3, p<0,03/0,01 - III-II

¥p<0,05/0,05, p<0,03/0,01 – I-фон

✖p<0,05/0,05, p<0,03/0,01 – II-фон

*p<0,03/0,01, p<0,01/0,001 - III-фон

Таблица 45.

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

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

$^{\#}$p<0,03/p<0,01 - III-I

$^{\square}$p<0,03, p<0,05 - III-II

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

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

В ходе исследования проводилась оценка выживаемости пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом.

На протяжении 24 месяцев наблюдения метотрексат был отменен 48%, ритуксимаб – 33%, тоцилизумаб - 31% пациентов.

Причины прекращения терапии у больных в 3-х группах представлены в таблице 46.

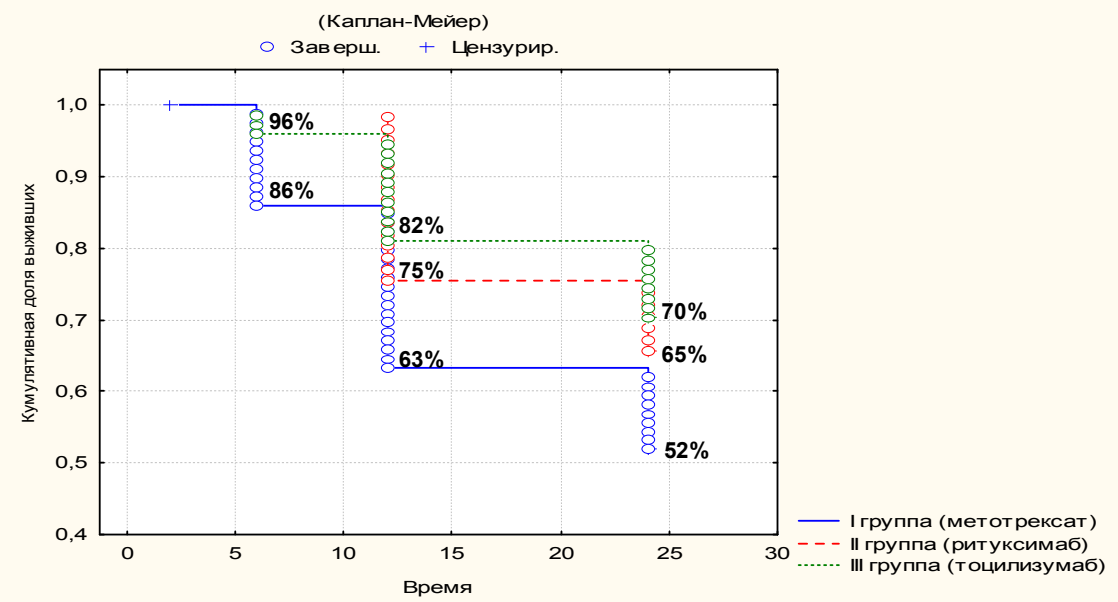
Через 6 месяцев выживаемость терапии всеми тремя препаратами была сопоставима и составляла 86%/100%/97% в I, II, III группе, соответственно (рис.27).

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

Через 12 месяцев выживаемость терапии уменьшилась во всех 3-х группах. У пациентов, получавших ритуксимаб и тоцилизумаб, она была сопоставима и составляла 75% и 82%, а у больных, которым проводилась пульс-терапия метотрексатом, существенно снизилась и составила 63% ($p<0,05$, $p<0,03$, I-II, I-III). (рис.27).

Через 12 месяцев препараты были отменены 44 пациентам: 18, 15 и 11 из I, II и III группы, соответственно.

Рис. 27.
Сравнительная выживаемость пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом у пациентов с сЮИА.



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

Через 24 месяца кумулятивная выживаемость терапии у детей, получавших ритуксимаб и тоцилизумаб составила 65% и 69%, и была сопоставима, в I группе выживаемость терапии снизилась, составила 52% и была достоверно

меньше, чем у пациентов, получавших ГИБП (p<0,03, p<0,01 I-II, I-III) (рис. 27).

Основной причиной отмены всех трех препаратов была неэффективность: первичная, парциальная и вторичная.

У пациентов, получавших метотрексат, препарат чаще отменялся в связи со вторичной (20%), первичной (14%) и реже парциальной неэффективностью (10%). Ритуксимаб у всех пациентов был отменен по причине первичной неэффективности (25%) (табл. 46).

Таблица 46.
Причины отмены метотрексата, ритуксимаба и тоцилизумаба у пациентов с сЮИА

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

Причиной отмены тоцилизумаба у большинства пациентов была парциальная (20%), реже - вторичная неэффективность (9%).

6.6. Влияние пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом на фоновую терапию у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

Глюкокортикоиды для перорального приема

До начала исследования глюкокортикоиды для перорального приема получали 90/184 (49%) пациентов (31%, 45%, 51% в I, II, III группе,

соответственно), медиана суточной дозы преднизолона составляла 0,5 (0,5;0,7) мг/кг/сут и достоверно не отличалась у пациентов 3-х групп (табл. 47).

Таблица 47.

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

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

Результаты исследования показали, что все 3 исследуемых препарата обладали гормонсберегающим эффектом, но в разной степени.

У детей, лечившихся тоцилизумабом, темп снижения дозы перорального преднизолона был выше, чем у пациентов, получавших метотрексат в высокой дозе и ритуксимаб, это было связано с более быстрым снижением активности болезни.

К 12 месяцу наблюдения суточная доза преднизолона per os в III группе была снижена в 5 раз. (табл. 48).

Таблица 48.

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

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

$^{\#}$p<0,03/p<0,01, III - I

□p<0,03/p<0,05, III-II

¥ p<0,01, I-фон

✖p<0,02, II-фон

Через 24 месяца доза перорального преднизолона была снижена в 2, 2,5 и 10 раз у пациентов всех 3-х групп.

Таким образом, в течение 2-х лет наблюдения суточная доза преднизолона была снижена у 68/90 (75%) больных сЮИА (у 18, 17, 33 пациентов, соответственно). Пероральные ГК были отменены полностью у 10 (11%) пациентов (у 2, 3 и 5 больных, лечившихся метотрексатом в высокой дозе, ритуксимабом и тоцилизумабом).

Пульс-терапия метилпреднизолоном

До включения в исследование 178/184 (97%) пациентам регулярно проводились сеансы пульс-терапии метилпреднизолоном с кратностью от 1 до 12 раз в год (Me 7 (3;10)) (табл. 47).

После начала лечения метотрексатом в высоких дозах, ритуксимабом и тоцилизумабом по жизненным показаниям всем пациентам с кардитом и серозитом, протекавшим с фебрильной лихорадкой, была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 12,5 (10;15) мг/кг на введение с кратностью 3-5 раз. У пациентов, лечившихся ГИБП, опасные для жизни системные проявления купировались, и потребности в проведении пульс-терапии метилпреднизолоном в течение 2-х лет наблюдения не было.

Таблица 49.

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

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

В I группе (пульс-терапия метотрексатом) через 12 месяцев потребность в проведении пульс-терапи метилпреднизолоном сохранялась у 19/69 (28%)

детей в связи с периодической фебрильной лихорадкой, медиана частоты введения метилпреднизолона составила 1 (1;3) в год. Через 24 месяца потребности в проведении пульс-терапии метилпреднизолоном не было ни у одного ребенка, оставшегося в исследовании.

Внутрисуставное введение ГК

На момент начала исследования у 147/184 (80%) пациентам в связи с активным артритом проводились внутрисуставные инъекции ГК с кратностью от 1 до 10 раз в год (Me – 5 (2;7)) (табл.47).

Внутрисуставное введение ГК было прекращено у всех пациентов, получавших ГИБП и у 62% (31/50) – метотрексат в высокой дозе. У 19/50 (38%) больных, лечившихся метотрексатом, не удалось полностью воздержаться от внутрисуставных инъекций ГК в связи с рецидивирующим артритом, однако, кратность их достоверно снизилась и составила 2,5 (1;3) раза в год (до начала лечения – 6 (2;10)).

Таким образом, на фоне проводимой терапии доза пероральных ГК была снижена у 69/90 (77%) детей, преднизолон был полностью отменен у 10/90 (11%) пациентов (табл. 49).

Пульс-терапию метилпреднизолоном и в/с введение ГК прекратили у 159/178 (89%) и 127/147 (86%) больных с сЮИА, включенных в исследование, соответственно (табл. 49).

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

Анализ безопасности лечения исследуемыми препаратами проводился путем определения частоты инфузионных реакций, изменений лабораторных показателей, инфекционных нежелательных явлений, рассчитанных на 100 пациенто-лет. Общая частота возникновения нежелательных явлений на фоне пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом составила: инфузионных реакций, изменений лабораторных показателей,

инфекционных осложнений - 1,3, 2,7, 2,6 на 100 пациенто-лет; частота серьезных инфекционных осложнений - 0,3, 0,7 и 0,6 на 100 пациенто-лет в 3-х группах пациентов, соответственно (табл. 50).

Сравнительный анализ частоты инфузионных реакций показал, что на фоне внутривенного введения метотрексата и ритуксимаба они развивались достоверно чаще, чем при проведении инфузий тоцилизумаба (1,7, 2,1, 0,1 на 100 пациенто-лет в I, II, III группе, соответственно, $p<0,0001/0,001$, III-I, III-II, соответственно). Достоверной разницы по этому показателю между I и II группами не было.

Инфузионные реакции были зарегистрированы у 27%, 60%, 3% пациентов в 3-х группах, соответственно.

Таблица 50.

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

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

[#/□] $p<0,005/p<0,05/p<0,03$, III-I

[#/□] $p<0,001$, $p<0,01$, III-II

[□] $p<0,03$ II-I

У детей, лечившихся метотрексатом в высокой дозе, инфузионные реакции проявлялись тошнотой и рвотой; у детей, получавших ритуксимаб, - тошнотой, рвотой, аллергической сыпью, болью в животе, гриппоподобным

синдромом (быстрым повышением температуры тела до фебрильных и гектических цифр с ознобом), снижением и повышением артериального давления, головной болю, приступами удушья и боли в спине. Частота возникновения инфузионных реакций у пациентов, лечившихся ритуксимабом, достоверно снижалась с каждым последующим введением препарата ($p<0,05$).

Изменения лабораторных показателей достоверно чаще регистрировались у пациентов, получавших тоцилизумаб (1,9, 1,2, 5,0 на 100 пациенто-лет в I, II, III группе, соответственно, $p<0,001/0,01$, III-I, III-II, соответственно) (табл.50).

Анализ характера изменений лабораторных параметров показал, что у детей, которым проводилась пульс-терапия метотрексатом, чаще наблюдались повышение сывороточного уровня трансаминаз – у 11 (14%), одно- или двухростковая цитопения - у 12 (15%); у пациентов, лечившихся ритуксимабом: нейтропения – у 21 (35%), снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов – у 12 (20%); у пациентов, получавших тоцилизумаб: нейтропения – у 30 (40%) и повышение сывороточного уровня аминотрансфераз – у 15 (20%) (табл. 50).

Частота инфекционных НЯ была несколько выше у пациентов, которым проводилась анти В клеточная терапия, но достоверной разницы между группами выявлено не было (2,0, 3,3, 2,4 на 100 пациенто-лет в I, II, III группе, соответственно) (табл. 50).

Инфекционные НЯ включали инфекции верхних и средних дыхательных путей, ЛОР-органов, кожных покровов, обострения *herpes labialis*, и достоверно по своему характеру не отличались в 3-х группах.

Серьезные инфекционные НЯ достоверно чаще развивались у детей, лечившихся ГИБП (0,3, 0,7, 0,6 на 100 пациенто-лет в I, II, III группе, соответственно, $p<0,05/0,05$, II-I, III-I, соответственно). Серьезные НЯ включали системный воспалительный ответ, пневмонию, вызванную оппортунистическими инфекциями, пневмонию с невыраженной

клинической картиной и нормальными острофазовыми показателями воспаления (СОЭ и СРБ) (см. главы IV,V).

У детей, получавших метотрексат в высокой дозе и тоцилизумаб, случаев оппортунистических инфекций зарегистрировано не было.

Пневмония с невыраженной клинической картиной, без повышения острофазовых показателей воспаления (СОЭ и СРБ) зарегистрирована у 3 (4%).

Среди пациентов, лечившихся тоцилизумабом, серьезных нежелательных явлений отдельно выделялся гемофагоцитарный синдром, развившийся у 2-х (3%) пациентов. У пациентов, лечившихся метотрексатом в высокой дозе и ритукимабом, случаев развития гемафагоцитарного синдрома не зарегистрировано.

Заключение

Анализ результатов исследования показал, что пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м^2 в неделю, лечение ГИБП - ритуксимабом и тоцилизумабом, способны индуцировать ремиссию тяжелого системного ЮИА.

Однако, частота и сроки развития ремиссии при применении 3-х исследуемых препаратов были различны.

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

Терапия ритуксимабом индуцировала ремиссию болезни у 55% (33/60) пациентов (у 9/33 (27%) - после 1-го, у 18/33 (55%) – после 2-го, у 6/33 (18%) – после третьего курса лечения ритуксимабом), в среднем через 8 месяцев. Эффект ритуксимаба развивался медленно. Через 3 месяца наблюдения

терапевтический эффект антител к CD 20+ В лимфоцитам был минимальным. Стадия неактивной болезни была зарегистрирована лишь у 6/33 (18%) пациентов. К 6 месяцу эффект нарастал и стадия неактивной болезни и ремиссия после проведения первого курса лечения ритуксимабом были достигнуты у 15/33 (45%) пациентов. Максимальный эффект анти В клеточной терапии наблюдался через год, после проведения второго курса. Ремиссия была констатирована у 25/33 (80%) пациентов. После 3 и 4 курсов лечения темп нарастания эффекта снизился, и ремиссия болезни через 24 месяца была зарегистрирована у 7/33 (20%) пациентов. Через 24 месяца разница по частоте индукции ремиссии при применении тоцилизумаба и ритуксимаба нивелировалась (58% и 55%, соответственно).

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

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

Применение пульс-терапия метотрексатом, ритуксимаба и тоцилизумаба значительно улучшило функциональную активность пациентов. До включения в исследование у 80% пациентов отмечалась функциональная недостаточность.

Уже через 6 месяцев ограничения функциональной активности не имели 40% пациентов I и II групп, и 70% пациентов III группы. Тяжелые функциональные нарушения выявлялись у 15%,10% и 3% пациентов, лечившихся высокими дозами метотрексата, ритуксимабом и тоцилизумабом, обездвиженность – у 5% детей, лечившихся ритуксимабом.

Через 12 и 24 месяца полное восстановление функциональной активности отмечалось у 50%, 70%, 70% и 75%, 80%, 90% пациентов I, II, III групп соответственно. Выраженных ограничений функции суставов не выявлялось ни у одного пациента. Наиболее быстро восстановление функции в суставах отмечалось у больных, лечившихся тоцилизумабом – уже через 6 месяцев никаких ограничений к самообслуживанию не имели 70% пациентов этой группы. К 12 месяцу лечения эффект тоцилизумаба и ритуксимаба был сопоставим, в группе метотрексата он был менее выраженным. В 24 месяца наблюдения существенных различий восстановления функциональной активности пациентов между группами выявлено не было.

Таким образом, терапия высокими дозами метотрексата, ритуксимабом и тоцилизумабом способствовала уменьшению степени инвалидизации у всех пациентов, включенных в исследование, и обеспечила полное восстановление функции в суставах у 75%, 80% и 90% детей, соответственно.

Нежелательные явления на фоне пульс-терапии метотрексатом, терапии ритуксимабом и тоцилизумабом проявлялись инфузионными реакциями с частотой 1,7/2,1/0,1 на 100 пациенто-лет, изменениями лабораторных показателей - 1,9/1,2/5,0 на 100 пациенто-лет и отдаленными инфекционными осложнениями – 2,0/3,3/2,4 на 100 пациенто-лет.

Инфузионные реакции послужили основанием для отмены терапии тоцилизумабом у 2-х пациентов. Отдаленные НЯ контролировались этиотропной и патогенетической терапией и не являлись основанием для отмены препаратов.

ГЛАВА VII. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ «ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ» НА ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ С ДРУГИМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

7.1. Анализ эффективности «переключения» пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом с метотрексата на ритуксимаб

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Изучить влияние терапиИ ритуксимабом в качестве препарата с другим механизмом действия на внесуставные проявления болезни, суставной синдром, лабораторные показатели активности и функциональную способность у пациентов с сЮИА с неэффективностью пульс-терапии метотрексатом.
2. Проанализировать частоту развития ремиссии внесуставных проявлений, артрита и ремиссии болезни при «переключении» пациентов с сЮИА с пульс-терапии метотрексатом на ритуксимаб.
3. Определить сроки наступления ремиссии и ее продолжительность у пациентов с сЮИА при «переключении» с пульс-терапии метотрексатом на ритуксимаб.
4. Оценить безопасность «переключения» пациентов с сЮИА с пульс-терапии метотрексатом на ритуксимаб.

7.1.1. Клиническая характеристика больных

Демографическая и клиническая характеристика больных представлена в таблицах 51 и 52.

В исследование было включено 22 пациента с сЮИА (14 девочек и 8 мальчиков) в возрасте от 3 до 15 лет (Me 7,4 (3;12)). Длительность болезни составила 3,5 (1;5) года (от 9 месяцев до 9 лет); соотношение девочек и

мальчиков - 1,4:1. Диагноз устанавливался на основании классификации ювенильных артритов, предложенной ILAR (см. материалы и методы).

Таблица 51.
Демографическая характеристика пациентов с сЮИА, включенных в в исследование

Показатель	Значение (n=22)
Девочки (абс.) Мальчики (абс.)	14 8
Возраст, годы Me (25;75)	7,4 (3; 12)
Длительность заболевания, годы Me (25;75)	3,5 (1;5)
Возраст дебюта заболевания (годы) Me; (25;75)	3,9 (1; 6)

Анализ течения заболевания показал, что 16/22 (73%) детей заболели в возрасте от 1 года до 5 лет; 4/22 (18%) – от 5 до 10 лет, 2/22 (9%) – от 10-ти до 15 лет.

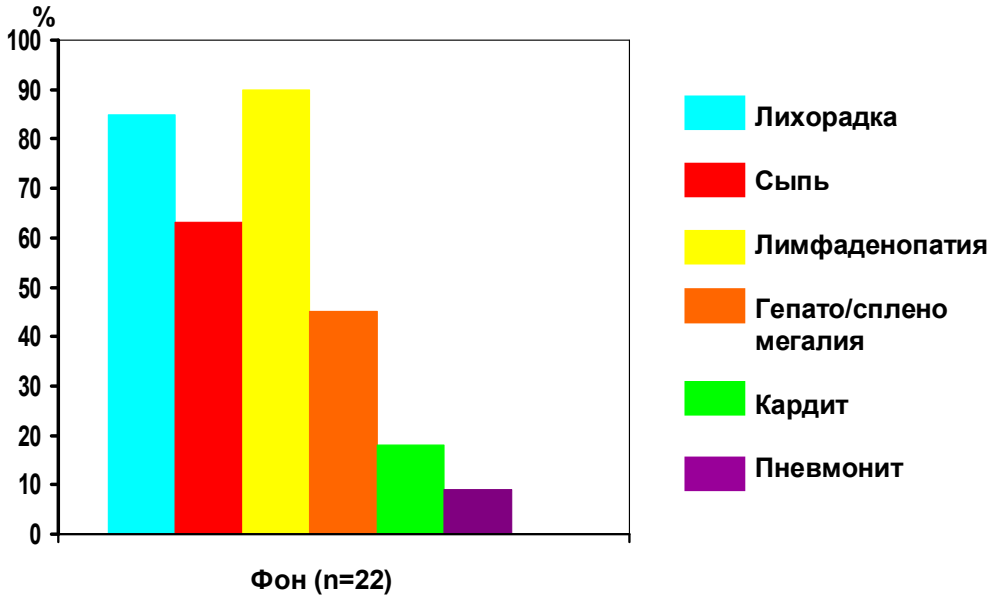
Таблица 52.
Клиническая характеристика пациентов с сЮИА, включенных в исследование

Показатель	Значение (n=22)
Число системных проявлений на одного больного Me (25%;75%)	3 (2;4)
Число припухших суставов Me (25;75)	9 (4;13)
Число суставов с активным артритом Me (25;75)	11 (5;14)
Число суставов с нарушением функции Me (25;75)	12 (6;18)
Число болезненных суставов Me (25;75)	12 (8;18)
Длительность утренней скованности (мин.) Me (25;75)	80 (70;90)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы Me (25;75)	80 (70;90)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы Me (25;75)	75 (70;80)
Функциональный класс I II III	 - 6 12

IV	4
Функциональная способность по CHAQ	1,7 (1,6;1,8)

На момент включения в исследование у всех пациентов наблюдались внесуставные проявления болезни: у 19/22 (86%) детей – фебрильная лихорадка (от 1 до 4 подъемов температуры тела в сутки), протекавшая с ознобом; у 14/22 (64%) - пятнистая, линейная сыпь, локализовавшаяся преимущественно на коже туловища и конечностей, усиливающаяся на высоте лихорадки; у 20/22 (91%) - лимфаденопатия, у 10/22 (45%) - гепатомегалия и/или спленомегалия. У 6/22 (27%) пациентов диагностировались опасные для жизни системные проявления: кардит (подтвержденный данными ЭХО-КГ) – у 4/22 (18%), пневмонит (подтвержденный данными КТ-ОГК) - у 2/22 (9%) детей (рис. 28). Число системных проявлений на одного больного составляло 3 (2;4).

Рис. 28.
Характер системных проявлений у пациентов с сЮИА до начала пульс-терапии метотрексатом



У всех пациентов выявлялся активный артрит: у 20/22 (90%) детей он носил поли-, у 2/22 (10%) – олигоартикулярный характер.

У всех пациентов поражение суставов сопровождалось функциональными нарушениями: у 6/22 (27%) они не сопровождались ограничением способности к самообслуживанию (ФК II); у 12/22 (55%) – наблюдалось выраженное ограничение способности к самообслуживанию (ФК III); у 4/22 (18%) - нарушение функции суставов, приводящее к полной потере возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки (ФК IV). Число суставов с нарушением функции составляло 12 (6;18).

У всех пациентов наблюдалась выраженная функциональная недостаточность (индекс CHAQ>1,5). Медиана индекса CHAQ составила 1,7 (1,5;1,8) балла.

По данным лабораторных методов обследования у всех пациентов отмечалась общевоспалительная реакция: повышение СОЭ - у 22 (100%), гипохромная анемия - у 19/22 (86%), тромбоцитоз – у 18/22 (81%), лейкоцитоз – у 15/22 (68%), повышение сывороточной концентрации СРБ - у 22 (100%) больных (табл. 53).

Таблица 53.

Лабораторные показатели активности болезни у пациентов с сЮИА, до проведения пульс-терапии метотрексатом

Показатель	Значение n=22 Me; (25;75)
Гемоглобин (г/л)	97 (90;110)
Число тромбоцитов, 10^9/л	655 (515;720)
Число лейкоцитов, 10^9/г	22 (17;32)
СОЭ, мм/ч (норма до 20 мм/ч)	58 (45;62)
Уровень СРБ, мг/л (норма до 5 мг/л)	75 (50;107)

В связи с высокой активностью заболевания всем пациентам проводилась противоревматическая терапия в различных схемах (табл. 54).

Таблица 54.

Предшествующая терапия у пациентов с сЮИА до проведения пульс-терапии метотрексатом

Препарат	Доза (M±m)	Число больных n=22
Преднизолон для перорального приема, мг/кг/сут	0,8±0,2	12
Пульс-терапия метилпреднизолоном, мг/кг/введение	12,5±2,5	22
Внутрисуставное введение ГК	-	20
Метотрексат, мг/м^2/нед	19,5±4,5	3
Метотрексат, (мг/м^2/нед) +циклоспорин, (мг/кг/сут)	17,5±2,5 4,25±0,25	19
Инфликсимаб, мг/кг/ введение	5,7±1,3	9
Нестероидные противовоспалительные препараты	-	22

Иммунодепрессанты получали все пациенты: 3/22 (14%) – метотрексат, 19/22 (86%) - метотрексат с циклоспорином.

В связи с наличием тяжелых системных проявлений в дебюте заболевания по месту жительства, в территориальном медицинском учреждении 12/22 (55%) детей был назначен преднизолон для орального приема в дозе 0,8±0,2 мг/кг массы тела в сутки; всем пациентам проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном с кратностью от 1 до 12 раз в год (Me - 6 (1;8)), 20/22 (90%) - внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов от 1 до 10 раз в год (Me-5 (2;6)). Все дети лечились НПВП.

Терапия генно-инженерным биологическим препаратом - инфликсимабом в средней дозе 5,7±1,3 мг/кг массы тела на инфузию (от 4,5 до 10 мг/кг на введение) по схеме 0,2,6 и далее каждые 8 недель проводилась 9/22 (41%) пациентам. Всем пациентам инфликсимаб был отменен. Причины отмены: вторичная резистентность в среднем через 4,6±0,4 месяца – у 3, первичная неэффективность - у 4, тяжелые инфузионные реакции – у 2 пациентов.

Фоновая терапия

До назначения пульс-терапии метотрексат в виде подкожных инъекций в дозе 19,5±3,4 мг/м^2 поверхности тела в неделю получали 3/22 детей; его комбинацию с циклоспорином - 19/22 (86%), преднизолон per os – 9/22 (41%) детей (табл. 55).

Доза метотрексата была повышена до 50 мг/м^2 поверхности тела в неделю у всех пациентов, доза циклоспорина оставалась прежней.

Таблица 55.

Характеристика фоновой терапии у пациентов с сЮИА до проведения пульс-терапии метотрексатом

Препарат	Число больных n=22	Доза препарата M±m
Метотрексат (мг/м^2/нед)	3	19,5±4,5
Метотрексат (мг/м^2/нед)+ циклоспорин (мг/кг/сут)	19	17,5±2,5 4,25±0,25
Преднизолон per os (мг/кг/сут)	9	0,5±2,5

В течение 8 недель наблюдались 22 пациента. К 12 неделе из исследования выбыли 11/22 больных в связи с первичной неэффективностью пульс-терапии метотрексатом, которая проявлялась персистированием системных проявлений, суставного синдрома, высоких лабораторных показателей. У 11/22 отмечалась вторичная неэффективность препарата через 9 (6;11) месяцев наблюдения. Она проявлялась рецидивом внесуставных проявлений и нарастанием активности суставного синдрома.

7.1.2. Анализ эффективности пульс-терапии метотрексатом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, «переключенных» на терапию ритуксимабом

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Лихорадка

До начала пульс-терапии метотрексатом фебрильная лихорадка наблюдалась у 19/22 (86%) пациентов. На фоне лечения лихорадка купировалась у 5/19 (26%) больных, приобрела субфебрильный характер - у 3/19 (16%), сохранялась у 11/19 (58%) пациентов. Через 9 месяцев у 5/19 (26%) пациентов, ответивших на пульс-терапию метотрексатом, вновь наблюдался рецидив фебрильной лихорадки (рис. 29).

Сыпь

До назначения пульс-терапии метотрексатом высыпания на коже наблюдались у 14/22 (63%) пациентов (рис. 30). После проведения пульс-терапии метотрексатом они сохранялись у 9/14 (64%), у 5/14 (36%) больных сыпь купировалась. К 8 (6;10) месяцу наблюдения высыпания на коже рецидивировали 3-х пациентов (рис. 29).

Опасные для жизни внесуставные проявления и органомегалия

До начала лечения метотрексатом в высокой дозе у 6/22 (27%) пациентов диагностировались опасные для жизни системные проявления: кардит (подтвержденный данными ЭХО-КГ) – у 4/22 (18%), пневмонит (подтвержденный данными КТ-ОГК) - у 2/22 (9%) пациентов (рис. 29).

Учитывая наличие жизнеугрожающих проявлений болезни, всем пациентам наряду с введением высоких доз метотрексата, проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10 (10;12,5) мг/кг на введение на протяжении от 3 до 5 дней. На фоне лечения кардит и пневмонит купировались к 8 неделе у всех пациентов.

Через 9 (6;11) месяцев, кардит рецидивировал у 6/11 (55%), пневмонит – у 3/11 (27%) пациентов.

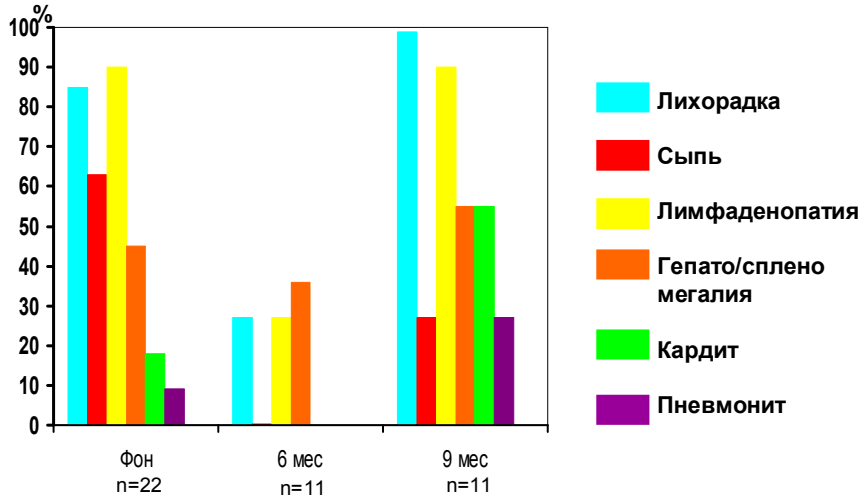
До включения в исследование, лимфаденопатия выявлялась у 20/22 (90%), гепатомегалия и/или спленомегалия - у 10/22 (45%) пациентов. У 11/22 (50%) пациентов положительной динамики не наблюдалось, размеры печени и селезенки, а также выраженность лимфаденопатии оставались прежними.

У 3/11 (27%) пациентов нормализовались размеры печени и селезенки, у 7/11 (64%) – размеры лимфоузлов.

Через 9 (6;11) месяцев у 10 из 11 пациентов, первоначально ответивших на лечение метотрексатом в высокой дозе, наросли размеры лимфоузлов, у 6 – размеры печени и селезенки (рис. 29).

Таким образом, у 11/22 (50%) пациентов была констатирована первичная неэффективность препарата, у 11/22 (50%) - развилась вторичная неэффективность, проявлявшаяся рецидивом системных проявлений через 9 (6;11) месяцев.

Рис. 29.
Динамика характера системных проявлений у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом.



Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

До начала пульс-терапии метотрексатом у всех пациентов выявлялся активный артрит: у 20/22 (90%) детей он носил поли-, у 2/22 (10%) – олигоартикулярный характер. Число припухших суставов составляло 9 (4;14); болезненных – 12 (8;18); суставов с активным артритом – 11 (5;14); продожительность утренней скованности - 80 (70;90) минут (табл. 56).

После пульс-терапии метотрексатом у 11/22 (50%) пациентов констатирована первичная неэффективность препарата. Положительной динамики в состоянии детей не отмечалось.

Таблица 56.
Динамика клинических показателей активности болезни у пациентов с сЮИА на фоне пульс-терапии метотрексатом

Показатель Me (25;75)	Значение (n=22)	6 мес (n=11)	9 мес (n=11)
Число системных проявлений на одного больного	3(2;3)	2(0;2)	4*(3;4)
Число припухших суставов	9(4;14)	5**(2;7)	10**(5;12)
Число суставов с активным артритом	11(4;14)	6*(3;7)	12**(7;14)
Число суставов с нарушением функции	12(6;18)	8(3;10)	14*(4;17)
Число болезненных суставов	12(8;18)	7*(2;8)	13*(5;17)
Длительность утренней скованности (мин.)	80(70;90)	40*(15;45)	95*(80;100)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы	80(70;90)	45*(35;60)	85*(70;90)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	75(70;80)	40*(25;45)	80*(75;85)
Функциональный класс I II III IV	 - 6 12 4	 8 (36%) 14 (64%) - -	 14 (82%) 3 (18%) - -
Функциональная способность по CHAQ	1,7(1,6;1,8)	1,4*(1,4;1,6)	1,8*(1,7;1,8)

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

У 11/22 (50%) пациентов активность суставного синдрома на фоне лечения снизилась. Через 6 месяцев статистически значимо уменьшилось число припухших, болезненных суставов, и в целом, число суставов с активным

артритом (табл. 56). Однако, у всех пациентов в среднем через 9 (6;11) месяцев суставной синдром рецидивировал, число припухших суставов увеличилось в 2 раза (5(2;7); 10 (5;12), через 6 и 9 месяцев, соответственно, $p \leq 0,05$); число болезненных суставов – в 1,8 раза (7(2;8); 13(5;17), через 6 и 9 месяцев, соответственно, $p \leq 0,05$), суставов с активным артритом – в 2 раза (6(3;7); 12(7;14), через 6 и 9 месяцев, соответственно, $p \leq 0,05$) (табл. 56). Необходимо отметить, что значения этих показателей превышали таковые до начала пульс-терапии метотрексатом (табл. 56).

Динамика функционального статуса

До включения в исследование у 6/22 (27%) пациентов функциональные нарушения не сопровождались ограничением способности к самообслуживанию (ФК II); у 12/22 (55%) – наблюдалось выраженное ограничение способности к самообслуживанию (ФК III); у 4/22 (18%) - нарушение функции суставов, приводящее к полной потере возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки (ФК IV). Число суставов с нарушением функции составляло 12 (6;18) (табл. 56).

На фоне пульс-терапии метотрексатом у 11/22 (50%) пациентов положительной динамики функционального статуса не наблюдалось, у 11/22 (50%) пациентов статистически значимо уменьшилось число суставов с нарушением функции в среднем к 6 месяцу (12(6;18); 8(3;10), до и через 6 месяцев, соответственно, $p<0,5$) (табл. 56). К 9 (6;11) месяцу лечения на фоне обострения заболевания у всех пациентов вновь наросла функциональная недостаточность, число суставов с нарушением функции увеличилось до 14 (4;17) (табл. 56). У 3/11 (27%) функция в суставах полностью восстановилась (ФК I), у 5/11 (45%) сохранялись функциональные нарушения, но они не влияли на способность к самообслуживанию (ФК II), у 3/11 (27%) наблюдалась тяжелая функциональная недостаточность (ФК III). Через 9 месяцев, на фоне обострения заболевания, у 10/11 (91%) пациентов функциональный статус вновь ухудшился: умеренные функциональные нарушения отмечались у 3/11 (27%) пациентов (ФК II), тяжелая

функциональная недостаточность - у 6/11 (55%) (ФК III), обездвиженность – у 1/11 (9%) больных (ФК IV). Нарушений функции в суставах не было у 1/11 (9%) ребенка.

До начала лечения у всех пациентов наблюдалась выраженная функциональная недостаточность по специальному вопроснику CHAQ наблюдалась (индекс CHAQ>1,5), медиана индекса CHAQ составляла 1,7 (1,5;1,8) балла (табл. 56).

У 11/22 (50%) пациентов на фоне пульс-терапии метотрексатом динамики этого показателя не было. У 11/22 (50%) через 6 месяцев наблюдения медиана индекса CHAQ снизилась до 1,3 (1,2;1,5), однако, через 9 месяцев, на фоне обострения заболевания этот показатель вновь нарос и составил 1,8 (1,7;1,8) (табл. 56).

Динамика лабораторных показателей активности

До начала пульс-терапии метотрексатом, по данным лабораторных методов обследования у всех пациентов отмечалась общевоспалительная реакция.

Таблица 57.

Динамика лабораторных показателей активности болезни у пациентов с сЮИА, на фоне пульс-терапии метотрексатом

Показатель Me; (25;75)	Фон (n=22)	6 мес (n=11)	9 мес (n=11)
Гемоглобин, г/л	97 (90;110)	110 (100;125)	95 (85;110)
Число тромбоцитов, 10^9/л	655 (515;720)	510 (380;560)	710 (520;755)
Число лейкоцитов, 10^9/г	22 (17;32)	10* (7;14)	25 (18;27)
СОЭ, мм/ч (норма до 20 мм/ч)	52 (45;62)	32** (15;40)	58 (48;67)
Уровень СРБ, мг/л (норма до 5 мг/л)	45 (32;87)	24*** (5;30)	52 (25;60)

*p<0,05, **p<0,03, ***p<0,01

У 11/22 (50%) пациентов на фоне пульс-терапии метотрексатом динамики лабораторных показателей не было, у них сохранялась гипохромная анемия,

тромбоцитоз, лейкоцитоз, повышение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ.

У 11/22 (50%) больных через 6 месяцев наблюдалось снижение лабораторных показателей активности (табл. 57). У 6/11 пациентов нормализовались показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ; у 5/11 - уровень гемоглобина, у 5/11 - число тромбоцитов, у 4/11 пациентов - число лейкоцитов.

В среднем через 9(6;11) месяцев у всех пациентов вновь наросли показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, число лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, снизился уровень гемоглобина (табл. 57).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американсой коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace

На фоне пульс-терапии метотрексатом улучшение по критериям АКРпеди30/50/70/90 через 6 месяцев было зарегистрировано у 50/45/35/20% больных, соответственно; стадия неактивной болезни – у 4/22 (18%) пациентов. Через 9 месяцев у всех пациентов активность заболевания наросла, критериям стадии неактивной болезни и ремиссии не соответствовал ни один пациент.

Таким образом, у 11/22 (50%) пациентов была констатирована первичная неэффективность пульс-терапии метотрексатом, проявлявшаяся персистированием активных внесуставных проявлений, артрита, высоких лабораторных показателей активности.

У 11/22 пациентов отмечался положительный эффект лечения. К 6 месяцу наблюдения у 7/22 (32%) больных была констатирована ремиссия системных проявлений, у 5/22 (23%) – ремиссия артрита; у 4/22 (18%) пациентов - стадия неактивной болезни.

Однако, через 9 месяцев у всех детей наблюдалось обострение заболевания, проявлявшееся рецидивом системных проявлений, суставного синдрома и нарастанием лабораторных показателей активности. Необходимо отметить,

что через 9 месяцев наблюдения число системных проявлений на одного больного, показатели активности суставного синдрома, а также лабораторные параметры были достоверно выше по сравнению с фоновым значением (табл. 56,57).

7.1.3. Оценка эффективности «переключения» пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом с пульс-терапии метотрексатом на ритуксимаб

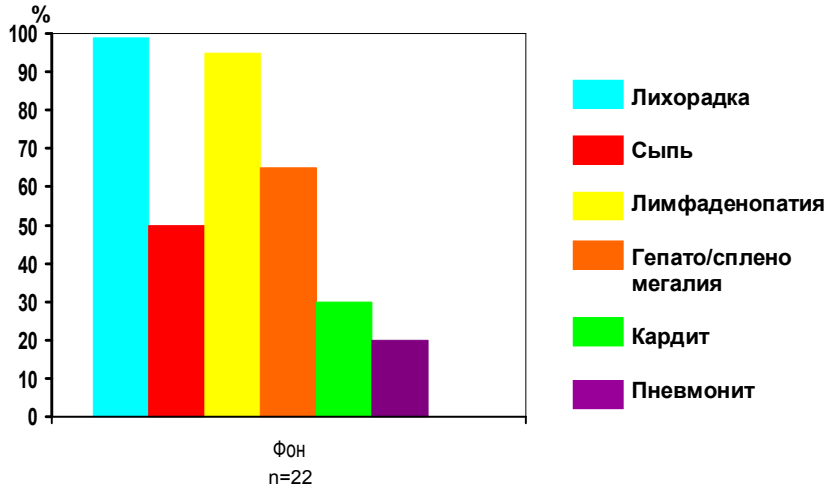
Клиническая характеристика больных представлена в таблице 58.

Таблица 58.
Клиническая характеристика пациентов с сЮИА при «переключении» с метотрексата на ритуксимаб

Показатель	Значение (n=22)
Число системных проявлений на одного больного Me (25;75)	4 (2;5)
Число припухших суставов Me (25;75)	13 (7;18)
Число суставов с активным артритом Me (25;75)	12 (6;17)
Число суставов с нарушением функции Me (25;75)	13 (8;18)
Число болезненных суставов Me (25;75)	14 (8;20)
Длительность утренней скованности (мин.) Me (25;75)	85 (75;95)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы Me (25;75)	85 (70;90)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы Me (25;75)	80 (70;90)
Функциональный класс I II III IV	 5 12 5
Функциональная способность по CHAQ	1,8 (1,7;1,9)

На момент включения в исследование у всех пациентов наблюдались внесуставные проявления болезни: у 22 (100%) - фебрильная лихорадка (от 1 до 4 подъемов температуры тела в сутки), протекавшая с ознобом; у 11/22 (50%) - пятнистая, линейная сыпь, локализовавшаяся преимущественно на коже туловища и конечностей, усиливающаяся на высоте лихорадки; у 21/22 (95%) - лимфаденопатия, у 14/22 (64%) пациентов - гепатомегалия и/или спленомегалия. У 11/22 (50%) детей диагностировались опасные для жизни системные проявления: кардит (подтвержденный данными ЭХО-КГ) – у 7/22 (32%), пневмонит (подтвержденный данными КТ-ОГК) - у 4/22 (18%) (рис. 31). Число системных проявлений на одного больного составляло 4 (2;5).

Рисунок 30.
Характер системных проявлений у пациентов с сЮИА до начала лечения ритуксимабом



У всех пациентов суставной синдром носил полиартрикулярный характер, число припухших и болезненных суставов составляло 13(7;18) и 14(8;20), соответственно; суставов с активным артритом – 12(6;17); продолжительность утренней скованности - 85(70;90) минут (табл. 58)

Анализ функционального статуса показал, что лишь у 5/22 (23%) пациентов функциональные нарушения суставов не сопровождались ограничением способности к самообслуживанию (ФК II); у 12/22 (54%) наблюдалось

выраженное ограничение способности к самообслуживанию (ФК III); у 5/22 (23%) - нарушение функции суставов, приводящее к полной потере возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки (ФК IV). Число суставов с нарушением функции составляло 13 (8;18) (табл. 58).

У всех пациентов отмечалась выраженная функциональная недостаточность (индекс CHAQ>1,5) (Me - 1,8 (1,6;1,9)), а по данным лабораторных методов обследования – общевоспалительная реакция: повышение СОЭ - у 22 (100%), гипохромная анемия - у 20/22 (91%), тромбоцитоз – у 19/22 (86%), лейкоцитоз – у 17/22 (77%), повышение сывороточной концентрации СРБ - у 22 (100%) больных (табл. 59).

Таблица 59.

Лабораторные показатели активности болезни у пациентов с сЮИА при «переключении» с метотрексата на ритуксимаб

Показатель	Значение n=22 Me; (25;75)
Гемоглобин (г/л)	92 (85;100)
Число тромбоцитов, 10^9/л	680 (590;750)
Число лейкоцитов, 10^9/г	24 (18;32)
СОЭ, мм/ч (норма до 20 мм/ч)	58 (48;62)
СРБ, мг/л (норма до 5 мг/л)	68 (50;96)

Длительность наблюдения составила 24 (12;28) месяца. В течение 6 месяцев наблюдались 22 пациента, 12 месяцев – 18, 24 месяцев - 16 пациентов. Один курс терапии ритуксимабом проведен 6 больным, 2 курса – 6, 3 курса – 10 пациентам.

7.1.3.1. Оценка эффективности «переключения» на ритуксимаб пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом через 6 месяцев после первого курса лечения

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Уже в течение первого месяца после проведения первого курса терапии ритуксимабом наблюдалась положительная динамика со стороны внесуставных проявлений.

Лихорадка

Через месяц лихорадка купировалась у 5/22 (23%), через 6 месяцев - у 18/22 (82%) пациентов (рис. 32). Подъемы температуры до фебрильных цифр продолжались у 4/22 (18%) больных.

Сыпь

До начала лечения высыпания на коже наблюдались у 11/22 (50%) пациентов. Через месяц наблюдения высыпания на коже прекратились у 4/11 (36%) пациентов, через 3 месяца – у 7/11 (64%), через 6 месяцев – у 9/11 (82%) пациентов. У 3/11 (27%) рецидивировала сыпь на фоне фебрильной лихорадки (рис. 31).

Опасные для жизни внесуставные проявления и органомегалия

До назначения ритуксимаба у 11/22 (50%) пациентов диагностировались опасные для жизни системные проявления: кардит (подтвержденный данными ЭХО-КГ) – у 7/22 (32%), пневмонит (подтвержденный данными КТ-ОГК) - у 4/22 (18%) больных.

Учитывая наличие жизнеугрожающих проявлений болезни, всем пациентам наряду с введением ритуксимаба, проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 12,5 (10;14,5) мг/кг на инфузию в течение 3 до 5 дней. Кардит и пневмонит были купированы в течение месяца у всех пациентов и в дальнейшем не рецидивировали (рис. 31).

На момент включения в исследование лимфаденопатия выявлялась у 21/22 (95%), гепатомегалия и/или спленомегалия - у 14/22 (64%) пациентов. Через 6 месяцев размеры печени и селезенки нормализовались у 8/14 (57%), размеры лимфоузлов – у 15/21 (71%) больных, у 4/22 (18%) пациентов динамики не наблюдалось (рис. 31).

Число системных проявлений на одного больного

Таким образом, через 6 месяцев после первого курса лечения ритуксимабом, у 5/22 пациентов констатирована ремиссия системных проявлений, у 18/22 – достоверное уменьшение числа системных проявлений на одного больного. У 4/22 пациентов системные проявления продолжали персистировать.

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

До начала терапии ритуксимабом у всех пациентов выявлялся полиартрикулярный суставной синдром (табл. 60).

Через 6 месяцев у 18/22 (82%) пациентов статистически значимо уменьшилось число припухших, болезненных суставов и суставов с активным артритом (табл. 60). У 7/18 (39%) пациентов зарегистрирована ремиссия суставного синдрома.

Динамика функционального статуса

До начала лечения ритуксимабом у всех пациентов наблюдалась функциональная недостаточность суставов разной степени выраженности.

Число суставов с нарушением функции составляло 13 (8;18). Также у всех больных констатировалась выраженная функциональная недостаточность по данным специального вопросника CHAQ (индекс CHAQ>1,5).

Через 6 месяцев полная функциональная способность в суставах отмечалась у 6/18 (33%) (I ФК), ограничение движений в суставах без ограничения повседневной активности у 7/18 (39%) пациентов (II ФК). Тяжелая функциональная недостаточность сохранялась у 5/18 (28%) больных (III ФК). Число суставов с ограничением функции к 6 месяцу уменьшилось в 2 раза и составило 6 (5;10) (табл. 60).

Положительная динамика на фоне лечения ритуксимабом также наблюдалась по мнению родителей и врача. Через 6 месяцев медиана показателя субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) уменьшилась в 1,8 раза (85(75;90) и 45 (40;55), до и через 6 мес, соответственно, p), оценки общей активности болезни врачом по ВАШ - в 1,7 раза (80(70;85) и 45 (45;60), до и через 6 мес, соответственно) (табл. 60).

Динамика лабораторных показателей активности

До начала терапии ритуксимабом по данным лабораторных методов обследования у всех пациентов отмечалась общевоспалительная реакция (табл. 61).

Через 6 месяцев показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ достоверно снизились до верхней границы нормы у 9/22 (41%) пациентов. Медиана показателя сывороточной концентрации СРБ составила 13 (5;30) г/л, СОЭ - 31 (15;38) мм/ч ($p<0,03$ и $p<0,01$, соответственно) (табл. 61). Повышение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ сохранялось у 13/22 (59%) больных. Через 6 месяцев число тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови снизилось и достигло верхней границы нормы у 12/22 (55%) и 14/22 (64%) пациентов, соответственно (табл. 61).

Также наблюдалось повышение содержания гемоглобина в периферической крови в 1,2 раза (112 (100;125) г/л) (табл. 61).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям C.Wallace

Через 6 месяцев улучшение по критериям АКРпеди30/50/70 было зарегистрировано у 65/40/35% больных, соответственно, стадия неактивной болезни — у 9/22 (41%) пациентов (рис. 32).

7.1.3.2. Оценка эффективности «переключения» на ритуксимаб у больных системным ювенильным идиопатическим артритом через 12 месяцев

Повторный курс лечения ритуксимабом через 24 недели был проведен 16 пациентам; 2 больным повторный курс не проводили в связи с отсутствием активности болезни; 4 детей были исключены из исследования в связи с сохраняющейся высокой активностью заболевания.

Через год эффективность ритуксимаба оценивалась у 18/22 (82%) пациентов.

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Через год ремиссия системных проявлений болезни была достигнута у 18 (100%) детей: у 5/18 (28%) - после первого, у 13/18 (72%) - после второго курса лечения ритуксимабом.

Лихорадка, сыпь

Ни у одного ребенка, находившегося под наблюдением на этом сроке, не отмечалось лихорадки и высыпаний на коже.

Опасные для жизни внесуставные проявления и органомегалия

Опасные для жизни внесуставные проявления не рецидивировали. У 1/18 пациентов отмечалась умеренная гепато-, у 2/18 – лимфаденопатия. У остальных детей органомегалия и лимфаденопатия не выявлялись (рис. 31).

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Через 12 месяцев активность суставного синдрома продолжала снижаться.

Медианы числа припухших и болезненных суставов снизилась в 13 и 8 раз, соответственно (табл. 60). Число суставов с активным артритом уменьшилось в 6 раз (12 (6;17) и 2 (0;3), до и через 12 мес, соответственно, $p<0,002$). Продолжительность утренней скованности сократилась в 6 раз (85 (75;95) мин и 15 (0;20) мин, до и через 12 мес, соответственно, $p=0,05$) (табл. 60). Суставной синдром купировался у 14/18 (78%) пациентов (у 5/14 - после первого, у 9/14 - после второго курса лечения ритуксимабом). У 4/18 (22%) пациентов персистировал олигоартрит.

Динамика функционального статуса

Функциональная способность у наблюдаемых пациентов продолжала улучшаться.

Через год полная функциональная способность (ФК I), регистрировалась у 9/18 (50%) пациентов, продолживших терапию (до начала терапии – ни у одного ребенка); умеренное ограничение функциональной способности (ФК II) – у 7/18 (39%) (до начала лечения - у 40% (24/60)); выраженные ограничения (ФК III) – у 2/18 (11%) детей (до начала лечения – у 30% (18/60). Ограничения функциональной активности, приводящие к полной потере

возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки, через год от начала лечения ритуксимабом не были зарегистрированы ни у одного больного (до начала лечения – у 15% (9/60)). Медиана числа суставов с нарушением функции уменьшилась в 6 раз (12 (6;18) и 3 (0;5), до и через 12 мес, p=0,001) (табл. 60). Функциональная активность пациентов наросла и по вопроснику CHAQ. Медиана показателя индекса CHAQ уменьшилась в 2 раза (1,8 (1,7;1,9) и 0,8 (0,5;1), до и через 12 мес, соответственно) (p=0,03).

Показатели субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и общей активности болезни врачом (по данным ВАШ) продолжали улучшаться. Медиана показателя субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) по ВАШ уменьшилась в 4 раза (85 (70;90) и 20 (10;30), до и через 12 мес, соответственно, p<0,03); показателя субъективной оценки общей активности болезни врачом по ВАШ - в 5 раз (80 (70;90) и 15 (25;45), до и через 12 мес, соответственно, p<0,02) (табл. 60).

Динамика лабораторных показателей активности

Через 12 мес наблюдения показатель СОЭ снизился до нормальных значений у 84% 14/18 (78%) пациентов, оставался повышенным – у 4/18 (22%) (Me -15 (4;17) мм/ч) (табл. 61). Максимальное значение СОЭ достигало 32 мм/ч. Показатель сывороточной концентрации СБР снизился у 16/18 (89%), сохранялся повышенным – у 2/18 (11%) больных (Me 2 (0;4) мг/л), макисмальное значение - 12 мг/л (табл. 61). Восстановление уровня гемоглобина до нижней границы возрастной нормы было зафиксировано у 13/18 (72%) пациентов, число тромбоцитов достоверно уменьшилось у 16/18 (89%), число лейкоцитов - у 15/18 (83%) больных. Гипохромная анемия сохранялась у 5/18 (28%) пациентов, лейкоцитоз - у 3/18 (17%), тромбоцтоз - у 2/18 (11%) больных (табл. 61).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace

Через 1 год улучшение по критериям АКРпеди30/50/70/90 было зарегистрировано у 90/75/60/54% больных, соответственно. Стадия неактивной болезни и ремиссия - у 12/22 (54%) пациентов, у 6/12 (50%) - после первого курса, у 6/12 (50%) детей - после второго курса лечения ритуксимабом (рис. 32).

7.1.3.3. Оценка эффективности «переключения» на ритуксимаб у больных системным ювенильным идиопатическим артритом через 2 года

Через 2 года наблюдения эффективность лечения ритуксимабом оценивали у 16/22 (73%) пациентов. На 2-м году терапия была прекращена у 2 пациентов в связи с его вторичной неэффективностью.

Третий курс лечения ритуксимабом был проведен 10 пациентам в среднем через 18 (6;22) месяцев после регистрации фазы неактивной болезни. Показания: повышение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ – у 7, обострение суставного синдрома – у 2, персистирующий артрит – у 1 больного.

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

У всех пациентов (n=16), находившихся в исследовании отмечалась ремиссия системных проявлений (у 5/16 - после 1-го, у 9/16 - после 2-го курса лечения ритуксимабом). Жизнеугрожающие внесуставные проявления перестали рецидивировать уже после первого курса лечения ритуксимабом (рис. 32). Число системных проявлений на одного больного составило 0 (0;0,2) (табл. 60).

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

На втором году наблюдения ремиссия суставного синдрома была зарегистрирована у 13/16 (81%) пациентов (у 6/13 - после 1-го, у 6/13 - после

2-го, у 1/13 - после 3-го курса лечения ритуксимабом). У 3/16 (19%) – сохранялся олигоартрит.

Медиана числа припухших суставов через 2 года составила 0 (0;2), максимальное число - 3. Медиана числа болезненных суставов уменьшилась до 0,5 (0;2) (p=0,001), продолжительности утренней скованности – до 5 (0;15) мин (p=0,001) (табл. 60). Таким образом, медиана числа суставов с активным артритом через 2 года от начала лечения ритуксимабом составила 0,5 (0;2) (p=0,001) (табл. 60).

Динамика функционального статуса

Через 2 года полная функциональная способность (ФК I) отмечались у 13/16 (81%) пациентов, ограничение функциональной способности без ограничения способности к самообслуживанию (ФК II)– у 3/16 (19%) детей. Выраженного ограничения способности к самообслуживанию зарегистрировано не было (ФК III и IV). Медиана числа суставов с нарушением функции продолжала снижаться и составила 2 (0;4) (p=0,001) (табл. 60).

Функциональная активность пациентов наросла и по вопроснику CHAQ. Медиана индекса CHAQ через 2 года снизилась в 4 раза (p=0,001) и составила 0,5 (0,5;0,7) (табл. 60).

Показатели субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и общей активности болезни врачом по ВАШ уменьшились в 3 и 2 раза раза по сравнению с исходным значением и составили 10 (5;15) и 5 (0;10) баллов, p=0,0001, p=0,0001, соответственно).

Динамика лабораторных показателей активности

Через 2 года повышение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ сохранялось у 2/16 (13%) пациентов, оставшихся в исследовании, максимальное значение СОЭ - 25 мм/ч, сывороточного уровня СРБ – 7 мг/л. У остальных детей эти показатели были в пределах возрастной нормы (табл. 61). Число тромбоцитов и лейкоцитов соответствовало возрастным нормам у

всех пациентов (табл. 61). Показатель уровня гемоглобина находился в пределах нормы у 15/16 (94%) пациентов и составил 124 (117;135) г/л.

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace

Через 2 года наблюдения (*n*=16) улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 было зарегистрировано у 100/80/75/70% пациентов, продолживших исследование, соответственно; стадия неактивной болезни и ремиссия - у 13/22 (59%) пациентов (у 6/13 - после 1-го, у 6/13 - после 2-го, у 1/13 - после третьего курса лечения ритуксимабом). Максимальная длительность ремиссии составила 22 месяца, минимальная - 6 месяцев (рис. 33).

Рис. 31.
Динамика характера системных проявлений у пациентов с сЮИА при «переключении» с метотрексата на ритуксимаб

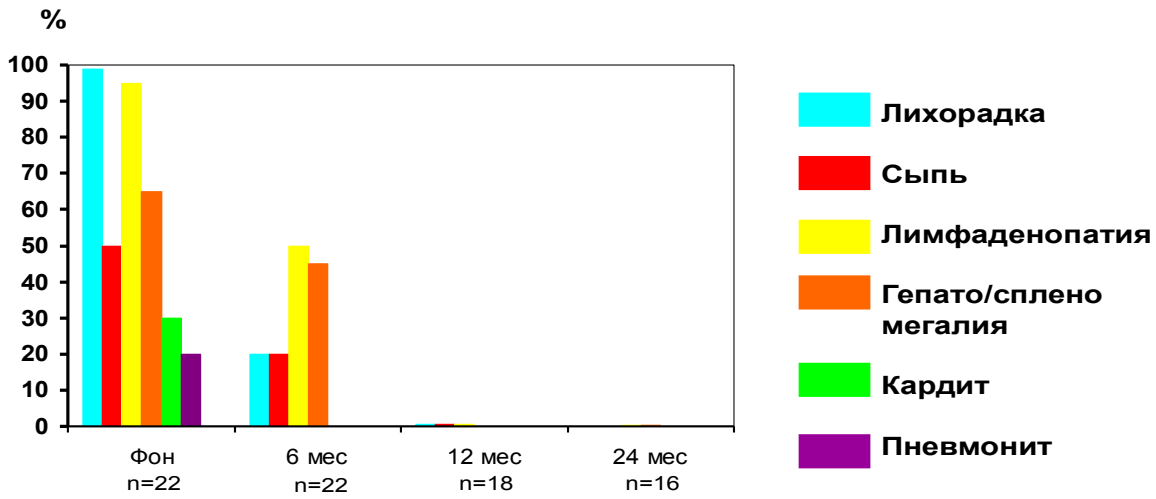


Таблица 60.

Динамика клинических показателей активности болезни у пациентов с сЮИА при «переключении» с метотрексата на ритуксимаб

Показатель Me (25;75)	Значение (n=22)	6 мес (n=22)	12 мес (n=18)	24 мес (n=16)
Число системных проявлений на одного больного	4 (2;5)	1**(1;2)	0(0;0,5)	0
Число припухших суставов	13 (7;18)	5**(0;5)	1*** (0;1)	0(0;2)
Число суставов с активным артритом	12 (6;17)	6*(2;6)	2***(0;3)	0,5***(0;2)
Число суставов с нарушением функции	13 (8;18)	6*(5;10)	3***(0;5)	2***(0;4)
Число болезненных суставов	14 (8;20)	7*(6;10)	2***(0;2)	0,5***(0;2)
Длительность утренней скованности (мин.)	85 (75;95)	40*(15;45)	15**(0;20)	5***(0;15)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы	85 (75;90)	45*(40;55)	20**(10;30)	10***(5;15)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	80 (70;90)	45*(45;60)	15**(10;25)	5***(0;10)
Функциональный класс I II III IV	- 5 (23%) 12 (54%) 5 (23%)	6 (36%) 11 (64%) 5 -	9 (50%) 7 (39%) 2 (11%) -	13 (81%) 3 (19%) - -
Функциональная способность по CHAQ	1,8 (1,7;1,9)	1,2*(1,2;1,3)	0,8**(0,5;1)	0,5***(0,5;0,7)

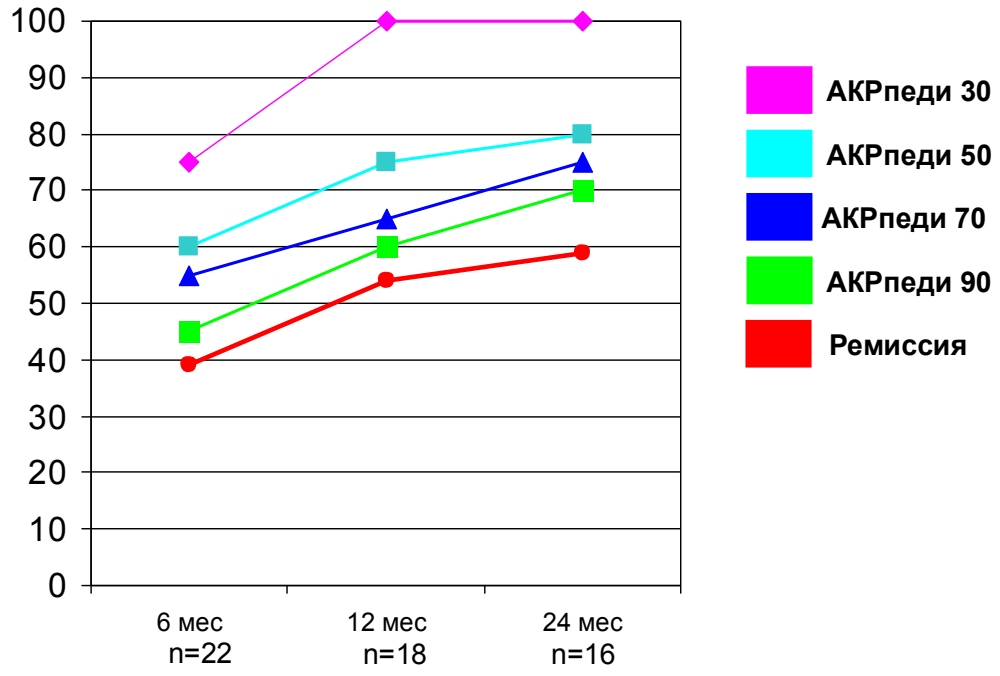
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Таблица 61.
Динамика лабораторных показателей активности болезни у пациентов с сЮИА при «переключении» с метотрексата на ритуксимаб

Показатель Me; (25;75)	Фон (n=22)	6 мес (n=22)	12 мес (n=18)	24 мес (n=16)
Гемоглобин, г/л	92 (85;100)	112 (100;125)	125** (115;134)	131** 127;135)
Число тромбоцитов, 10^9/л	680 (590;750)	480 (375;570)	340** (225;410)	279** (218;345)
Число лейкоцитов, 10^9/г	24 (18;32)	11* (7;14)	8** (6;10)	7,5** (7;9,5)
СОЭ, мм/ч (норма до 20 мм/ч)	58 (48;62)	31** (15;38)	15*** (4;17)	10*** (3;12)
Уровень СРБ, мг/л (норма до 5 мг/л)	68 (50;96)	13*** (5;30)	2*** (0;4)	0,5*** (0;2)

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Рис. 32.
Улучшение по педиатрическим критериям АКР у пациентов с сЮИА при «переключении» с метотрексата на ритуксимаб



Сроки и причины отмены ритуксимаба

За 2 года наблюдения ритуксимаб был отменен 6/22 (27%) пациентам.

После 6 месяцев наблюдения из исследования выбыли 4/22 (18%) пациента. Причины: первичная неэффективность, проявлявшаяся персистированием системных проявлений и артрита.

На 2-м году лечение ритуксимабом было прекращено у 2/22 (9%) пациентов. Причины: вторичная неэффективность, проявлявшаяся рецидивом системных проявлений.

Всем пациентам, выбывшим из исследования в связи с первичной или вторичной неэффективностью ритуксимаба, впоследствии был назначен ГИБП с другим механизмом действия – тоцилизумаб.

Таким образом, кумулятивный эффект выживаемости терапии ритуксимабом составил: через 1 год – 82%, через 2 года – 73%.

7.1.3.4. Влияние терапии ритуксимабом на фоновую терапию у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

Глюкокортикоиды

На момент начала лечения ритуксимабом глюкокортикоиды для перорального приема получали 9/22 (41%) человек, медиана суточной дозы преднизолона составляла 0,5 мг/кг/сут (0,5;0,7). К окончанию первого года наблюдения суточная доза преднизолона для перорального приема была снижена до 0,3 (0,2;0,4) мг/кг у 8/22 (36%) пациентов.

К исходу второго года наблюдения у 5/9 доза глюкокортикоидов для перорального приема была снижена до 0,25 (0,2;0,3) мг/кг/сут у 5/22 больных. Преднизолон был отменен у 2/9 больных.

Таким образом, высокая эффективность ритуксимаба, снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни дали возможность отменить преднизолон 2/9 (22%) пациентам, снизить его дозу 5/9 (56%) больным и не назначить per os de novo 13/22 детям, а также воздержаться от внутривенного и внутрисуставного введения ГК у всех пациентов. У 1/9 (11%) ребенка доза преднизолона осталась прежней.

7.1.3.5. Нежелательные явления на фоне терапии ритуксимабом

Оценку безопасности лечения ритуксимабом проводили всем пациентам, которым был проведен по меньшей мере 1 курс терапии. Зарегистрированные нежелательные эффекты были разделены на 2 группы: инфузионные реакции на введение ритуксимаба и отдаленные инфекционные и неинфекционные нежелательные эффекты.

Инфузионные реакции на введение ритуксимаба

Инфузионные реакции отмечались у 18/22 (82%) пациентов.

Таблица 62.

Инфузионные реакции на введение ритуксимаба у пациентов с сЮИА.

Показатель	Число пациентов		
Курс ритуксимаба	1-й курс	2-й курс	3-й курс
Число больных Число пациентов с развитием инфузионных реакций, абс.	*n* =22 *n* =18	*n* =16 *n* =8	*n* =10 *n* =3
Всего (на 100 пациенто-лет)	1,2	0,7	0,2*
Тошнота, рвота (абс)	16	4	2
Аллергическая сыпь (абс)	3	1	-
Боль в животе (абс)	4	1	1
Гриппоподобный синдром (абс)	2	1	-
Повышение артериального давления (абс)	1	-	-
Приступ удушья (абс)	1	-	-
Головная боль (абс)	7	1	1
Боль в спине (абс)	1	-	-

*$p<0,05$

К инфузионным реакциям относились тошнота, рвота, аллергическая сыпь, боль в животе, гриппоподобный синдром (быстрое повышение температуры тела до фебрильных и гектических цифр с ознобом), снижение и повышение артериального давления, головная боль, приступ удушья и боли в спине (табл. 62). Такие инфузионные реакции, как аллергическая сыпь, тошнота, рвота, головная боль купировались после снижения скорости введения препарата и применения симптоматических средств. Гриппоподобный синдром, приступ удушья и снижение артериального давления являлись показанием для внутривенного введения глюкокортикоидов. После полного купирования реакции инфузия ритуксимаба возобновлялась.

Необходимо отметить, что частота инфузионных реакций снижалась при повторных введениях препарата (табл. 62). Максимальная частота инфузионных реакций наблюдалась при проведении 1 курса анти В клеточной терапии (0,8 на 100 пациенто-лет), а минимальная при проведении 3 курса (0,1 на 100 пациенто-лет) ($p<0,05$). Развитие инфузионных реакций не привело к отмене препарата ни у одного больного. Общая частота возникновения инфузионных реакций на фоне терапии ритуксимабом составила 1,4 на 100 пациенто-лет (табл. 62).

Инфекционные нежелательные явления на фоне терапии ритуксимабом

В разные сроки наблюдения инфекционные нежелательные явления имели место у 20/22 (91%), серьезные – у 6/22 (27%) пациентов (таблица 63).

Таблица 63.

Инфекционные нежелательные явления у пациентов с сЮИА, развившиеся на фоне лечения ритуксимабом в течение 2 лет

Показатель	Число пациентов (n=22)	Число НЯ (на 100 пациенто-лет)
Всего:	22 (91%)	2,2
Инфекции ЛОР-органов — всего: аденоидит синусит отит	9 (41%) 3 4 3	1
Инфекции кожных покровов — всего: стрептодермия стафилодермия	3 (14%)	0,3
Герпетическая инфекция	2 (9%)	0,2
Генерализованная бактериальная инфекция	2 (9%)	0,2
Острая пневмония — всего: пневмоцистная пневмоцистная + микоплазменная этиологический фактор не установлен	4 (18%) 2 1 1	0,5

К нетяжелым инфекционным нежелательным явлениям относились инфекции ЛОР-органов (аденоидит, синусит, отит), обострение герпетический инфекции, инфекции кожных покровов (стрепто- и стафилодермия).

К серьезным нежелательным явлениям относили острую пневмонию и синдром системного воспалительного ответа. Этиологические факторы

пневмонии были установлены у 3 больных, к ним относились *Pneumocista carinii*, а также ассоциация пневмоцистной и микоплазменной инфекции (таблица 63).

У 2 пациентов генерализованная бактериальная инфекция сопровождалась развитием синдрома системного воспалительного ответа (см. Главу «Материалы и методы»).

В случаях пневмоцистной пневмонии пациенты лечились триметоприм в сочетании с ко-тримоксазолом, в случае ассоциации с хламидийной и микоплазменной инфекцией - кларитромицином. В случаях, когда этиологический фактор пневмонии установлен не был, пациентам назначали лечение антибиотиком широкого спектра действия из группы цефалоспоринов - цефтриаксоном, в сочетании с ко-тримоксазолом и кларитромицином.

Всем пациентам с генерализованной бактериальной инфекцией в первые же часы после установления диагноза была начата терапия антибактериальными препаратами широкого спектра действия (защищенные пенициллины, цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы, при наличии показаний – аминогликозиды), а также заместительная терапия препаратом человеческого нормального иммуноглобулина, обогащенного IgM.

Таким образом, частота развития инфекционных нежелательных явлений у пациентов, лечившихся ритуксимабом, составила 2,2 на 100 пациенто-лет, из них серьезные инфекционные нежелательные явления развивались с частотой 0,7 на 100 пациенто-лет.

Нейтропению наблюдали у 7/22 (32%) пациентов (0,6 на 100 пациенто-лет), из них у 3 (13%) нейтропения сопровождалась лихорадкой. Она развивалась в сроки от 6 до 20 нед от начала лечения ритуксимабом. У 2/7 (28%) детей абсолютное число нейтрофилов составило менее 500 в 1 мкл, у 3/7 (44%) – менее 1000 в 1 мкл, а у 2/7 (28%) – менее 1500 в 1 мкл. Минимальное число нейтрофилов составляло 150 в 1 мкл, максимальное – 1350 в 1 мкл.

Всем пациентам с диагностированной нейтропенией подкожно вводился рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) в дозе 5-10 мгк/кг/сут.

У 3/22 (17%) пациентов отмечалось снижение показателя сывороточной концентрации IgM и IgG ниже пограничных значений (0,3 на 100 пациенто-лет). После 1-го курса лечения ритуксимабом снижение показателя сывороточной концентрации иммуноглобулинов отмечено у 1/3 пациентов, после 2-го курса — у 2/3 детей. Всем детям, у которых имело место снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов, с заместительной целью вводили человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, обогащенный IgM.

Таблица 64.

Сравнительная безопасность терапии при «переключении» с метотрексата на ритуксимаб у больных с ЮИА

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

* $p<0,05$

Таким образом, нежелательные явления на фоне лечения ритуксимабом проявлялись инфузионными реакциями с частотой 1,2 на 100 пациенто-лет, и отдаленными нежелательными явлениями (не инфекционными – 0,3 и инфекционными – 2,2 на 100 пациенто-лет). Нежелательные явления не

являлись основанием для прекращения лечения. Частота инфузионных реакций уменьшалась с каждым последующим курсом лечения ритуксимабом, они купировались приостановлением инфузии, введением антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов. Отдаленные нежелательные явления контролировались патогенетической и этиотропной терапией, включавшей гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор, антибиотики и человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин.

Сравнительный анализ частоты развития нежелательных явлений при применении высоких доз метотрексата и ритуксимаба, показал, на фоне анти В клеточной терапии частота инфекционных НЯ увеличилась (1,3 и 2,2 на 100 пациенто-лет, соответственно ($p<0,05$) (табл. 64).

7.2. Анализ эффективности «переключения» пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом с ритуксимаба на тоцилизумаб

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Изучить влияние терапии тоцилизумабом в качестве второго ГИБП на внесуставные проявления болезни, суставной синдром, лабораторные показатели активности и функциональную способность пациентов с сЮИА.
2. Проанализировать частоту развития ремиссии внесуставных проявлений, артрита и ремиссии сЮИА при «переключении» пациентов с сЮИА с ритуксимаба на тоцилизумаб.
3. Определить сроки наступления ремиссии и ее продолжительность у пациентов с сЮИА при «переключении» с ритуксимаба на тоцилизумаб.
4. Оценить выживаемость и безопасность «переключения» пациентов с сЮИА с ритуксимаба на тоцилизумаб.

7.2.1. Клиническая характеристика больных

Демографическая и клиническая характеристика больных представлена в таблицах 65 и 66.

В исследование было включено 22 пациента с сЮИА (9 девочек и 13 мальчиков); в возрасте от 4 до 17 лет (Me 10 (3;12)). Длительность болезни составила 5 (1;5) лет (от 11 месяцев до 12 лет). Соотношение мальчиков и девочек - 1:1,5. Диагноз устанавливался на основании классификации ювенильных артритов, предложенной ILAR (см. материалы и методы).

Анализ течения заболевания показал, что 14/22 (64%) детей заболели в возрасте от 1 года до 5 лет; 6/22 (27%) – от 5 до 10 лет, 2/22 (9%) – от 10-ти до 15 лет.

Таблица 65.

Демографическая характеристика пациентов с сЮИА, включенных в исследование

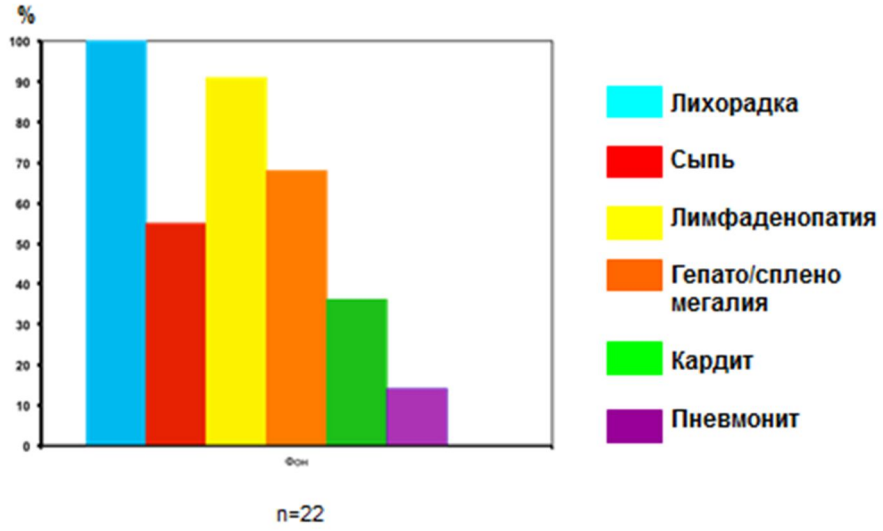
Показатель	Значение (n=22)
Девочки (абс.) Мальчики (абс.)	9 13
Возраст, годы Me (25;75)	9 (3;12)
Длительность заболевания, годы Me (25;75)	5 (1;5)
Возраст дебюта заболевания (годы) Me; (25;75)	4 (6 мес;9 лет)

Таблица 66.
Клиническая характеристика пациентов с сЮИА до назначения ритуксимаба

Показатель	Значение (n=22)
Число системных проявлений на одного больного Me (25%;75%)	4 (2;5)
Число припухших суставов Me (25;75)	10 (5;14)
Число болезненных суставов Me (25;75)	14 (8;18)
Число суставов с нарушением функции Me (25;75)	14 (7;18)
Число суставов с активным артритом Me (25;75)	12 (6;16)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы Me (25;75)	85 (75;95)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы Me (25;75)	80 (70;90)
Функциональный класс I II III IV	 - 3 17 2
Функциональная способность по CHAQ	1,8 (1,7;1,9)

На момент назначения ритуксимаба у всех пациентов наблюдались внесуставные проявления болезни: у 22 (100%) - детей фебрильная лихорадка (от 1 до 4 подъемов температуры тела в сутки), протекавшая с ознобом; у 12/22 (55%) - пятнистая, линейная сыпь, локализовавшаяся преимущественно на коже туловища и конечностей, усиливающаяся на высоте лихорадки; у 20/22 (91%) - лимфаденопатия, у 15/22 (68%) пациентов - гепатомегалия и/или спленомегалия. У 11/22 (50%) пациентов диагностировались опасные для жизни системные проявления: кардит (подтвержденный данными ЭХО-КГ) – у 8/22 (36%), пневмонит (подтвержденный данными КТ-ОГК) - у 3/22 (14%) (рис.33). Число системных проявлений на одного больного составляло 4 (2;5).

Рисунок 33.
Характер системных проявлений у пациентов с сЮИА до начала терапии ритуксимабом



У всех пациентов выявлялся активный артрит: у 19/22 (86%) детей он носил поли-, у 3/22 (14%) – олигоартикулярный характер.

Анализ функционального статуса показал, что у всех детей поражение суставов сопровождалось функциональными нарушениями разной степени выраженности (табл. 66). Число суставов с нарушением функции составляло 14 (7;18). Воспалительные изменения в суставах у большинства детей негативно влияли на их функциональную активность.

У всех пациентов наблюдалась выраженная функциональная недостаточность по специальному вопроснику CHAQ (индекс CHAQ>1,5) (Me - 1,8 (1,7;1,9) балла.

По данным лабораторных методов обследования у пациентов, включенных в исследование, отмечалась общевоспалительная реакция: повышение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ - у 22 (100%) пациентов, гипохромная анемия - у 20/22 (91%), тромбоцитоз – у 17/22 (77%), лейкоцитоз – у 16/22 (73%) (табл. 67).

Таблица 67.

Лабораторные показатели активности болезни у пациентов с сЮИА до назначения ритуксимаба

Показатель	Значение n=22 Me; (25;75)
Гемоглобин (г/л)	91 (80;105)
Число тромбоцитов, 10^9/л	710 (520;840)
Число лейкоцитов, 10^9/г	23 (18;34)
СОЭ, мм/ч (норма до 20 мм/ч)	61 (50;68)
Уровень СРБ, мг/л (норма до 5 мг/л)	78 (64;115)

В связи с высокой активностью заболевания всем пациентам проводилась противоревматическая терапия в различных схемах (табл. 68).

Иммунодепрессанты получали все больные: 1/22 (5%) – метотрексат, 21/22 (95%) - метотрексат с циклоспорином. Пульс-терапия метотрексатом проводилась 14/22 (64%) пациентам.

Таблица 68.

Предшествующая терапия у пациентов сЮИА до назначения ритуксимаба

Препарат	Доза (M±m)	Число больных (n=22)
Преднизолон для перорального приема, мг/кг/сут	0,8±0,2	17 (77%)
Пульс-терапия метилпреднизолоном, мг/кг	12,5±2,5	22 (100%)
Внутрисуставное введение ГК	-	19 (86%)
Метотрексат, мг/м^2/нед	20	1 (5%)
Метотрексат, (мг/м^2/нед) +циклоспорин, (мг/кг/сут)	17,5±2,5 4,25±0,25	21 (95%)
Пульс-терапия метотрексатом, мг/м^2/нед	50	14 (64%)
Инфликсимаб, мг/кг/ введение	5,5±1,4	14 (64%)
Нестероидные противовоспалительные препараты	-	22 (100%)

В связи с наличием тяжелых системных проявлений в дебюте заболевания по месту жительства, в территориальном медицинском учреждении 17/22 (77%) пациентам был назначен преднизолон для орального приема в дозе 0,75±0,25 мг/кг массы тела в сутки; всем больным проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном кратностью от 1 до 14 раз в год (Me - 7 (2;8)), 19/22 (86%) - внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов от 1 до 12 раз в год (Me-6 (3;7)). Все дети лечились НПВП.

Терапия генно-инженерным биологическим препаратом - инфликсимабом проводилась 14/22 (64%) пациентам. Инфликсимаб вводился в средней дозе 5,5±1,4 мг/кг массы тела на введение (от 4,5 до 10 мг/кг на введение) по схеме 0,2,6 и далее каждые 8 недель. Всем пациентам инфликсимаб был отменен. Причины отмены: вторичная резистентность в среднем через 5,2±0,8 месяцев – у 8 больных, первичная неэффективность - у 5, тяжелая инфузионная реакция – у 1-го пациента.

Фоновая терапия

До назначения ритуксимаба метотрексат в виде подкожных инъекций в дозе 20 мг/м^2 поверхности тела в неделю получал 1/22 (5%) ребенок; 21/22 (95%) – его комбинацию с циклоспорином. Преднизолон per os получали 15/22 (68%) детей (табл. 69). Дозы препаратов оставались стабильным в течение 1 месяца до назначения ритуксимаба.

Таблица 69.
Характеристика фоновой терапии у пациентов с сЮИА до назначения ритуксимаба

Препарат	Число больных	Доза препарата
Метотрексат (мг/м^2/нед), (M±m)	1	20
Метотрексат (мг/м^2/нед)+ циклоспорин (мг/кг/сут), (M±m)	22	18,5±1,5 4,2±0,3
Преднизолон per os (мг/сут), (M±m)	15	0,5±0,3

В течение 6 месяцев наблюдались 22 пациента. К 12 месяцу из исследования выбыли 15/22 (68%) больных в связи с первичной неэффективностью ритуксимаба, которая проявлялась персистированием системных проявлений, суставного синдрома, высоких лабораторных показателей. У 7/22 (32%) отмечалась вторичная неэффективность препарата через 16 (14;18) месяцев наблюдения. Она проявлялась рецидивом внесуставных проявлений и нарастанием активности суставного синдрома.

7.2.2. Оценка эффективности терапии ритуксимабом у больных с системным ювенильным идиопатическим артритом

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Лихорадка

До начала лечения лихорадка отмечалась у 22 (100%) детей. После двух курсов лечения ритуксимабом (через 7 (6;9) месяцев после первого курса) у 15/22 (68%) пациентов лихорадка сохранялась. У 7/22 (32%) больных лихорадка купировалась в среднем через 6 месяцев. Однако через 16 (14;18) месяцев у всех пациентов, первоначально ответивших на лечение ритуксимабом, вновь отмечено появление фебрильной лихорадки (рис. 34).

Сыпь

До начала лечения высыпания на коже наблюдались у 12/22 (55%) пациентов (рис. 2). После двух курсов лечения ритуксимабом высыпания на коже сохранялись у 8/12 (67%), у 4/12 (33%) больных сыпь купировалась. К 16 (14;18) месяцу наблюдения высыпания на коже рецидивировали 12 пациентов (рис. 34).

Опасные для жизни внесуставные проявления и органомегалия

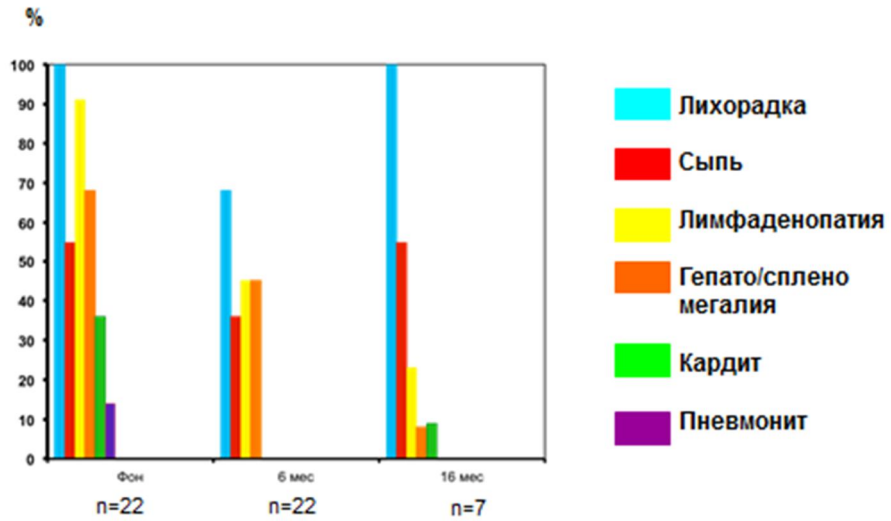
До начала лечения у 11/22 (50%) пациентов диагностировались опасные для жизни системные проявления: кардит (подтвержденный данными ЭХО-КГ) – у 8/22 (36%), пневмонит (подтвержденный данными КТ-ОГК) - у 3/22 (14%) пациентов (рис. 34).

Учитывая наличие жизнеугрожающих проявлений болезни, всем пациентам наряду с ритуксимабом, проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 12,5 (10;15) мг/кг на введение на протяжении от 3 до 5 дней. На фоне комбинированного лечения кардит и пневмонит купировались к 4 неделе у всех пациентов.

Однако, через 16 (14;18) месяцев, у 2-х пациентов вновь рецидивировал кардит.

До включения в исследование, лимфаденопатия выявлялась у 20/22 (91%), гепатомегалия и/или спленомегалия - у 15/22 (68%) пациентов. На фоне лечения ритуксимабом у 10/22 (45%) пациентов положительной динамики не наблюдалось, размеры печени и селезенки, а также выраженность лимфаденопатии оставались прежними. Размеры печени и селезенки нормализовались у 5/15 (33%), размеры лимфоузлов – у 10/20 (50%) пациентов, первоначально ответивших на лечение ритуксимабом, в среднем через 8 месяцев (рис. 34).

Рисунок 34.
Динамика характера системных проявлений у пациентов сЮИА на фоне лечения ритуксимабом



Через 16 (14;18) месяцев у 5 из 7 пациентов, первоначально ответивших на лечение ритуксимабом диагностировалась лимфаденопатия, а у 4 – наросли размеры печени и селезенки (рис. 34).

Таким образом, у 15/22 (68%) пациентов положительной динамики на фоне лечения ритуксимабом не отмечалось, системные проявления у них сохранялись. У 7/22 (32%) после первоначального хорошего эффекта рецидив системных проявлений отмечался через 16 (14;18) месяцев.

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

До начала терапии ритуксимабом у всех пациентов выявлялся активный артрит: у 19/22 (86%) детей он носил поли-, а у 3/22 (14%) – олигоартикулярный характер (табл. 70).

После двух курсов лечения ритуксимабом у 15/22 (68%) пациентов констатирована первичная неэффективность препарата. Положительной динамики в состоянии детей не отмечалось.

У 7/22 (32%) пациентов активность суставного синдрома на фоне лечения снизилась. К 12 месяцу наблюдения уменьшилось число припухших, болезненных суставов, и в целом, число суставов с активным артритом (табл. 20). Через 16 (14;18) месяцев у всех пациентов суставной синдром рецидивировал, наросло число припухших, болезненных и суставов с активным артритом. У всех пациентов суставной синдром носил полиартикулярный характер (табл. 70).

Динамика функционального статуса

До начала лечения у 3/22 (14%) больных функциональные нарушения не сопровождались ограничением способности к самообслуживанию (ФК II); у 17/22 (77%) – наблюдалось выраженное ограничение способности к самообслуживанию (ФК III); у 2/22 (9%) - нарушение функции суставов, приводящее к полной потере возможности выполнения нормальной

ежедневной нагрузки (ФК IV). Число суставов с нарушением функции составляло 14 (7;18) (табл. 70).

На фоне лечения ритуксимабом у 15/22 (68%) пациентов положительной динамики функционального статуса не наблюдалось, у 7/22 (32%) пациентов число суставов с нарушением функции уменьшилось в среднем к 12 месяцу (табл. 70).

У 2/7 больных функция в суставах полностью восстановилась (ФК I), у 4/7 сохранялись функциональные нарушения, но они не влияли на способность к самообслуживанию (ФК II), у 1/7 наблюдалась тяжелая функциональная недостаточность (ФК III) (табл. 70). Однако, через 16 (14;18) месяцев, на фоне обострения заболевания, у 5/7 пациентов функциональный статус вновь ухудшился: умеренные функциональные нарушения отмечались у 3/7 пациентов (ФК II), тяжелая функциональная недостаточность у 2/7. Нарушений функции в суставах не было у 2/7 детей. К 16 (14;18) месяцу лечения на фоне обострения заболевания у всех пациентов вновь наросла функциональная недостаточность, число суставов с нарушением функции увеличилось до 10 (4;13) (табл. 70).

По специальному вопроснику CHAQ до начала лечения у всех пациентов наблюдалась выраженная функциональная недостаточность (индекс CHAQ>1,5) (Me - 1,8 (1,7;1,9) балла) (табл. 70).

У 15/22 (68%) больных на фоне лечения ритуксимабом динамики этого показателя не было. У 7/22 (32%) через 12 месяцев наблюдения медиана индекса CHAQ снизилась до 1,4 (1,2;1,6), однако, через 16 (14;18) месяцев, на фоне обострения заболевания этот показатель вновь нарос и составил 1,6 (1,5;1,7) балла (табл. 70).

Динамика лабораторных показателей активности

До начала лечения ритуксимабом, по данным лабораторных методов обследования у всех пациентов отмечалась общевоспалительная реакция: повышение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ - у 22 (100%)

пациентов, гипохромная анемия - у 20/22 (91%), тромбоцитоз – у 17/22 (77%), лейкоцитоз – у 16/22 (73%) (табл. 71).

У 15/22 (68%) пациентов на фоне лечения ритуксимабом динамики лабораторных показателей не было.

Таблица 70.

Динамика клинических показателей активности у пациентов с сЮИА на фоне лечения ритуксимабом

Показатель Me (25;75)	Значение (n=22)	6 мес (n=22)	16 мес (n=7)
Число системных проявлений на одного больного	4 (2;5)	2 (1;4)	3 (2;4)
Число припухших суставов	10 (5;14)	7 (4;9)	9 (6;11)
Число суставов с активным артритом	12 (6;16)	8 (5;9)	9 (6;12)
Число суставов с нарушением функции	14 (7;18)	10 (6;14)	12 (7;12)
Число болезненных суставов	14 (8;18)	9 (6;12)	13 (8;14)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы	85 (75;95)	65 (45;75)	80 (50;85)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	80 (70;90)	60 (50;70)	70 (60;85)
Функциональный класс I II III IV	 - 3 (14%) 17 (77%) 2 (9%)	 2 (9%) 4 (18%) 14 (64%) 2 (9%)	 9 (50%) 7 (39%) 2 (11%) -
Функциональная способность по CHAQ	1,8 (1,7;1,9)	1,4 (1,2;1,6)	1,6 (1,5;1,7)

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Таблица 71.

Динамика лабораторных показателей активности болезни у пациентов с сЮИА, лечившихся ритуксимабом до назначения тоцилизумаба

Показатель Me; (25;75)	Фон (n=22)	12 мес (n=22)	16 мес (n=7)
Гемоглобин, г/л	91 (80;105)	107 (98;115)	96 (85;114)
Число тромбоцитов, 10^9/л	710 (520;840)	521 (428;601)	634 (515;732)
Число лейкоцитов, 10^9/г	23 (18;34)	14* (8;16)	19 (17;24)
СОЭ, мм/ч (норма до 20 мм/ч)	61 (50;68)	38* (15;44)	51 (34;64)
Уровень СРБ, мг/л (норма до 5 мг/л)	78 (64;115)	41** (18;52)	51 (27;62)

*p<0,05, **p<0,03, ***p<0,01

У 7/22 (32%) больных снижение лабораторных показателей наблюдалось через 12 месяцев (табл. 71). Из них у 4/7 нормализовались показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ; у 3/7 - уровень гемоглобина, у 4/7 - число тромбоцитов, у 5/7 пациентов - число лейкоцитов.

Однако, в среднем через 16 (14;18) месяцев у всех пациентов вновь наросли показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, число лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, снизился уровень гемоглобина (таблица 71).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди)

На фоне лечения ритуксимабом улучшение по критериям АКРпеди30/50/70/90 через 12 месяцев было зарегистрировано у 32/32/23/14% больных, соответственно; стадия неактивной болезни и ремиссия не были зарегистрированы ни у одного пациента.

У 15/22 (68%) пациентов, которые в дальнейшем были «переключены» на терапию тоцилизумабом, была констатирована первичная неэффективность после 2-х курсов лечения ритуксимабом. У всех детей сохранялись активные внесуставные проявления, артрит, высокие лабораторные показатели активности.

У 7/22 (32%) пациентов отмечался положительный эффект на фоне лечения ритуксимабом. Однако, через 16 (14;18) месяцев у всех детей наблюдалось обострение заболевания, проявлявшееся рецидивом системных проявлений и суставного синдрома.

7.2.3. Оценка эффективности «переключения» пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом с ритуксимаба на тоцилизумаб

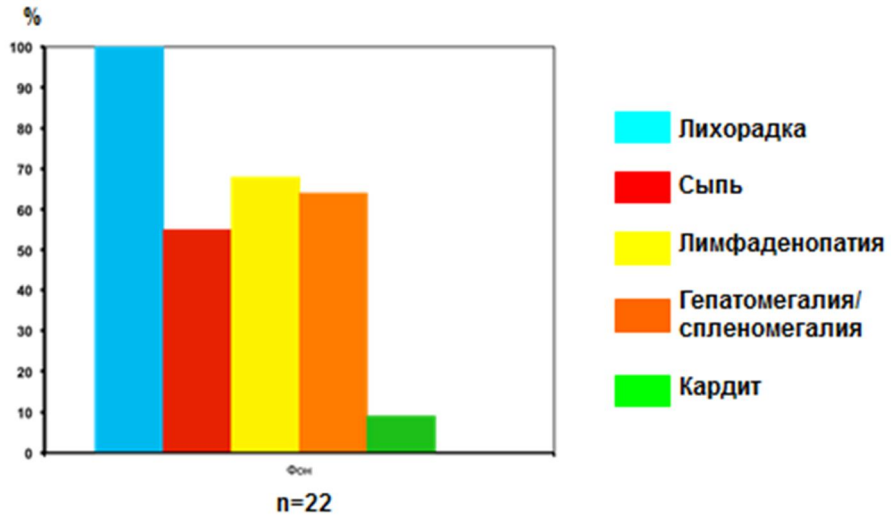
Клиническая характеристика больных, которые были «переключены» на терапию тоцилизумабом, представлена в таблице 72.

Таблица 72.
Клиническая характеристика пациентов с сЮИА при «переключении» с ритуксимаба на тоцилизумаб

Показатель	Значение (n=22)
Число системных проявлений на одного больного Me (25;75)	3 (2;4)
Число припухших суставов Me (25;75)	8 (5;12)
Число суставов с активным артритом Me (25;75)	10 (6;17)
Число суставов с нарушением функции Me (25;75)	11 (7;15)
Число болезненных суставов Me (25;75)	10 (8;19)
Длительность утренней скованности (мин.) Me (25;75)	45 (30;75)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы Me (25;75)	80 (70;90)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы Me (25;75)	75 (70;85)
Функциональный класс I II III IV	 - 18 2 2
Функциональная способность по CHAQ	1,6 (1,5;1,7)

На момент «переключения» с ритуксимаба на тоцилизумаб у всех пациентов наблюдались внесуставные проявления болезни: у 22 (100%) - фебрильная лихорадка (от 1 до 4 подъемов температуры тела в сутки), протекавшая с ознобом; у 12/22 (55%) - пятнистая, линейная сыпь, локализовавшаяся преимущественно на коже туловища и конечностей, усиливающаяся на высоте лихорадки; у 15/22 (68%) - лимфаденопатия, у 14/22 (64%) пациентов - гепатомегалия и/или спленомегалия. У 2/22 (9%) пациентов диагностировался кардит (подтвержденный данными ЭХО-КГ) (рис. 35). Число системных проявлений на одного больного составляло 3 (2;4).

Рисунок 35.
Характер системных проявлений у пациентов с сЮИА при «переключении» с ритуксимаба на тоцилизумаб



У всех пациентов выявлялся полиартрикулярный суставной синдром, число припухших и болезненных суставов составляло 8 (5;12) и 10 (8;19), соотвественно, суставов с активным артритом – 10 (6;17); продолжительность утренней скованности – 45 (30;75) минут (табл. 72).

Анализ функционального статуса показал, что у 18/22 (82%) пациентов функциональные нарушения суставов не сопровождались ограничением способности к самообслуживанию (ФК II); у 2/22 (9%) наблюдалось

выраженное ограничение способности к самообслуживанию (ФК III); у 2/22 (9%) - нарушение функции суставов, приводящее к полной потере возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки (ФК IV). Число суставов с нарушением функции составляло 11 (7;15) (табл. 72).

Оценка функциональной активности по специальному вопроснику CHAQ показала, что у всех пациентов отмечалась выраженная функциональная недостаточность (индекс CHAQ>1,5) (Me - 1,6 (1,5;1,7) балла).

По данным лабораторных методов обследования у всех пациентов отмечалась общевоспалительная реакция: повышение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ - у 22 (100%), гипохромная анемия - у 18/22 (90%), тромбоцитоз – у 17/22 (86%), лейкоцитоз – у 14/22 (77%) больных (табл. 73).

Таблица 73.

Лабораторные показатели активности болезни у пациентов с сЮИА при «переключении» с ритуксимаба на тоцилизумаб

Показатель	Значение n=22 Me; (25;75)
Гемоглобин (г/л)	92 (85;100)
Число тромбоцитов, 10^9/л	680 (590;750)
Число лейкоцитов, 10^9/г	24 (18;32)
СОЭ, мм/ч (норма до 20 мм/ч)	58 (48;62)
СРБ, мг/л (норма до 5 мг/л)	68 (50;96)

Длительность наблюдения составила 24 месяца. В течение 6 месяцев наблюдались 22 пациента, в течение 12 месяцев – 20, 24 месяцев - 15 пациентов.

7.2.3.1. Оценка эффективности «переключения» на тоцилизумаб пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом через 6 месяцев

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Эффективность тоцилизумаба через 6 месяцев оценивалась у всех пациентов, включенных в исследование (n=22).

Лихорадка

До назначения тоцилизумаба фебрильная лихорадка с ознобом (от 1 до 5 подъемов в сутки) наблюдалась у 22 (100%) пациентов. Уже после первой инфузии препарата лихорадка купировалась у 20/22 (91%) пациентов, у 2/22 (9%) детей сохранялся низкий субфебрилитет. Через 3 и 6 месяцев от начала терапии тоцилизумабом подъемы температуры до фебрильных цифр не регистрировались ни у одного больного (рис. 36).

Сыпь

До назначения анти ИЛ6 терапии пятнистая, линейная сыпь, локализовавшаяся преимущественно на коже туловища и конечностей, усиливающаяся на высоте лихорадки наблюдалась у 12/22 (55%) пациентов. Через 3 месяца высыпания на коже прекратились у 8/12 (67%), через 6 месяцев – у 10/12 (83%) пациентов. У 2/12 (17%) сыпь сохранялась (рис. 36).

Опасные для жизни внесуставные проявления и органомегалия

Перед включением в исследование кардит по данными ЭХО-КГ наблюдался у 2/22 (9%) пациентов. В течение 1 месяца от начала лечения кардит был купирован. Размеры печени и селезенки нормализовались у 9/14 (64%) пациентов, размеры лимфоузлов – у 11/15 (73%). Умеренная гепато- и спленомегалия сохранялась у 5/22 (23%) детей (рис. 36). Число системных проявлений на одного больного к 6 месяцу лечения достоверно уменьшилось (Me - 3(2;4) и 0,5 (0;0,5), до и через 6 мес, соответственно, $p<0,01$) (табл. 74).

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

На фоне терапии тоцилизумабом также отмечалось снижение активности суставного синдрома. Об этом свидетельствует уменьшение числа припухших, болезненных суставов, суставов с активным артритом, сокращение продолжительности утренней скованности.

Через 6 месяцев число припухших суставов сократилось в 4 раза (8(5;12); 2 (0;4); до и через 6 мес, соответственно), число болезненных суставов – в 3 раза (10 (8;19); 3 (0;4); до и через 6 мес, соответственно). Число суставов с активным артритом также уменьшилось и составило 3 (0;5) (до начала терапии - 10 (6;17)) (табл. 74). Через 6 месяцев продолжительность утренней скованности сократилась в 2 раза и составила 20 (10;30) минут (табл. 74).

Перед включением в исследование у всех пациентов выявлялся активный артрит, у всех больных он носил полиартикулярный характер.

Через 6 месяцев от начала лечения полиартрит не выявлялся ни у одного пациента, у 8/22 (35%) больных суставной синдром протекал по типу олигоартрита, у 14/22 (65%) детей артрит купировался.

Динамика функционального статуса

Уменьшение островоспалительных изменений в суставах и выраженности болевого синдрома на фоне терапии тоцилизумабом обеспечило улучшение функциональной способности суставов.

Через 6 месяцев число суставов с нарушением функции сократилось в 3 раза (Me - 11 (7;15); 4 (0;7), до и через 6 мес, соответственно) (табл. 74).

Полное восстановление функции в суставах (I ФК) наблюдалось у 8/22 (36%) пациентов (до начала лечения – ни у одного больного); умеренные функциональные нарушения (II ФК) выявлялись у 14/22 (64%) (до начала лечения – у 18/22 (82%); тяжелая функциональная недостаточность (III и IV ФК) не диагностировалась ни у одного ребенка (табл. 74).

По данным вопросника CHAQ до начала терапии тоцилизумабом у 9/22 (41%) пациентов наблюдалась выраженная (индекс CHAQ>1,5), у 13/22 (59%) – умеренная функциональная недостаточность (индекс CHAQ<1,5) (табл. 74).

К 6 месяцев наблюдения функциональная способность повысилась у 18/22 (80%) пациентов. У 4/22 (20%) больных сохранялось умеренное снижение функциональной способности CHAQ (индекс CHAQ<1,5) (табл. 74).

Положительная динамика на фоне терапии тоцилизумабом также наблюдалась по мнению родителей и врача. Через 6 месяцев медиана показателя субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и активности болезни врачом по ВАШ уменьшилась в 2,5 и 3 раза и составила 30 (20;40) и 25 (15;35) баллов, что свидетельствовало что свидетельствовало об улучшении самочувствия детей и снижении активности болезни (табл. 74).

Динамика лабораторных показателей активности

Терапия тоцилизумабом положительно повлияла на лабораторные показатели активности болезни.

Через 6 месяцев показатель СОЭ нормализовался у 18/22 (82%), сывороточной концентрации СРБ - у 20/22 (91%) пациентов (Me 6 (2;14) мм/ч и 1 (0;3) г/л, соответственно) (табл. 75). Повышение СОЭ сохранялось у 4/22 (18%), сывороточной концентрации СРБ – у 2/22 (9%) пациентов.

Через 6 месяцев число тромбоцитов снизилось и достигло нормы у 19/22 (86%) пациентов (Me - 370 (310;430)x10^9/л) (табл. 75). Число лейкоцитов нормализовалось у 20/22 (91%) больных (Me - 6(5;9) x10^9/л) (табл. 75). К 6 месяцу показатель уровня гемоглобина статистически значимо повысился у всех пациентов (88 (80;97) и 118 (119;125) г/л, до и через 6 мес, соответственно) (табл. 75).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди)

Через 6 месяцев улучшение по критериям АКРпеди30/50/70/90 было зарегистрировано у 100/75/65/50% больных, соответственно, стадия неактивной болезни – у 11/22 (50%) пациентов (рис. 37).

7.2.3.2. Оценка эффективности тоцилизумаба у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом через 12 месяцев

Через 12 месяцев эффективность тоцилизумаба оценивали у 17/22 (77%) пациентов. К 12 месяцу наблюдения лечение было прекращено у 5-х пациентов (см. Раздел «Сроки и причины отмены тоцилизумаба»).

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

Через 12 мес ремиссия системных проявлений наблюдалась у 16/19 (94%) пациентов, находившихся в исследовании. Периодические высыпания на коже отмечались у 1 (6%) ребенка (рис. 36).

Жизнеугрожащие экстраартикулярные проявления на этом сроке наблюдения не рецидивировали ни у одного пациента. Число системных проявлений на одного больного составило 0,05 (0;0,05) (табл. 74).

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Через 12 месяцев ремиссия суставного синдрома была зарегистрирована у 14/17 (82%) пациентов, у 3/17 (18%) сохранялся олигоартрит. Медиана числа припухших суставов через 12 месяцев составляла 0 (0;1), максимальное значение - 3; медиана числа болезненных суставов снизилась до 0 (0;3), продолжительность утренней скованности – до 5 (0;15) мин. Число суставов с активным артритом к 12 месяцу достоверно уменьшилось (Me - 0 (0;1), $p<0,001$) (табл. 74).

Динамика функционального статуса

Через 12 месяцев полное восстановление функциональной способности (ФК I) отмечалось у 14/17 (82%) детей, ограничение функциональной активности без ограничения способности к самообслуживанию (ФК II)– у 3/17 (18%) детей, выраженных ограничений к самообслуживанию (ФК III и IV) не отмечалось ни у одного ребенка (табл. 74). Число суставов с нарушением функции уменьшилась в 11 раз (Me - 0 (0;3)) (табл. 74).

Функциональная активность пациентов наросла и по вопроснику CHAQ. Медиана индекса CHAQ через 12 месяцев снизилась в 5 раз и составила 0,3 (0;0,5) (табл. 74).

К 12 месяцу наблюдения показатели субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и активности болезни врачом по ВАШ уменьшились в 8 и 7,5 раз по сравнению с исходным показателем и составили 10 (5;15) баллов (табл. 74).

Динамика лабораторных показателей активности

Через 12 месяцев значения СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, число лейкоцитов, тромбоцитов, а также показатель гемоглобина соответствовали возрастным нормам у всех пациентов (табл. 75).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace

Таким образом, через 12 месяцев наблюдения (*n*=17) улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 было зарегистрировано у 100/100/95/75% пациентов, соответственно. Ремиссия системных проявлений была достигнута у 16/17 (94%) больных, суставного синдрома – у 14/17 (82%); стадия неактивной болезни и ремиссия – у 14/22 (64%) пациентов (рис. 37). Максимальная длительность ремиссии составила 10, минимальная - 6 месяцев.

7.2.3.3. Оценка эффективности тоцилизумаба у больных с системным ювенильным идиопатическим артритом через 24 месяца

Через 24 месяца эффективность тоцилизумаба оценивали у 15/22 (68%) пациентов. К 24 месяцу из исследования выбыли 2 пациентов (причины см. в разделе «Сроки и причины отмены тоцилизумаба».

Динамика показателей клинической активности заболевания (системные проявления)

У всех пациентов, находившихся в исследовании на этом сроке наблюдения, отмечалась ремиссия системных проявлений. Число системных проявлений на одного больного составило 0 (табл. 74).

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Через 24 месяца терапии ремиссия суставного синдрома сохранялась у 13/15 (87%) пациентов. У 2/15 (13%) рецидивировал олигоартрит на фоне 70% улучшения по критериям АКРпеди. Число суставов с активным артритом составляло 0 (0;1), продолжительность утренней скованности - 5 (0;10) минут (табл. 74).

Динамика функционального статуса

К 24 месяцу наблюдения у 13/15 (86%) пациентов движения в суставах были в полном объеме (ФК I), у 2/15 (14%) ограничения были незначительными (ФК II) (табл. 74). Ни у одного ребенка не отмечалось выраженных ограничений повседневной активности (ФК III и IV). Медиана числа суставов с нарушением функции составляла 0 (0;2) (табл. 74).

Через 24 месяца медиана индекса CHAQ уменьшилась в 8 раз и составила 0,2 (0;0,3) баллов, что свидетельствовало о хорошем функциональном статусе пациентов (табл. 74). Показатель субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и активности болезни врачом по ВАШ составили 5 (0;10) и 5 (4;10) баллов, соответственно, $p<0,001$ (табл. 74).

Динамика лабораторных показателей активности

Лабораторные показатели активности к 24 месяцу от начала терапии находились в пределах нормы у всех пациентов (табл. 75).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace

Через 24 месяца наблюдения (n=15) улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 было зарегистрировано у 100/98/98/85% пациентов, соответственно. Ремиссия системных проявлений - у 100% пациентов,

ремиссия артрита – у 13/15 (86%) пациентов; стадия неактивной болезни и ремиссия - у 13/22 (59%) детей (рис. 37). Максимальная длительность ремиссии составила 22 мес, минимальная - 12 месяцев.

Рисунок 36.
Динамика характера системных проявлений у пациентов с сЮИА при «переключении» с ритуксимаба на тоцилизумаб

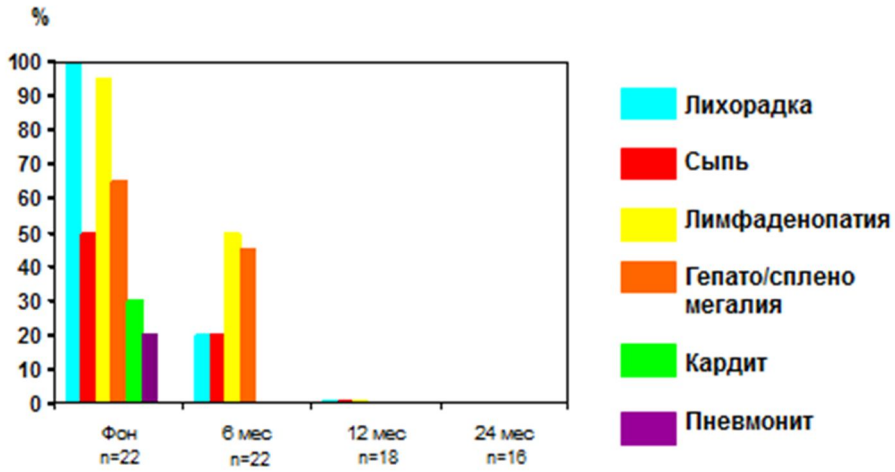


Рис. 37.
Улучшение по педиатрическим критериям АКР у пациентов с сЮИА при «переключении» с ритуксимаба на тоцилизумаб

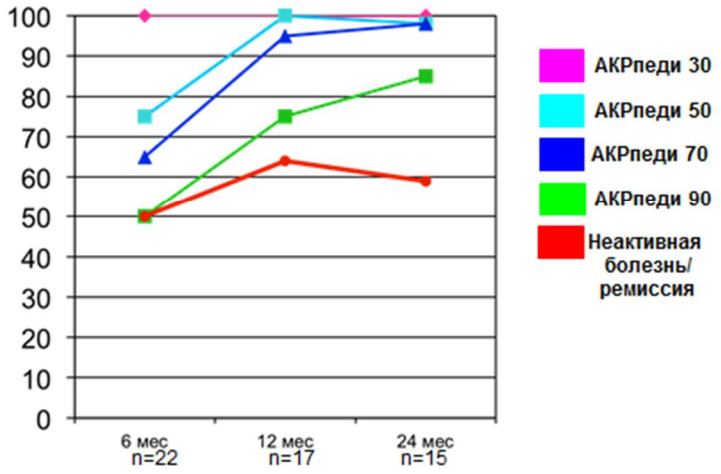


Таблица 74.
Динамика клинических показателей активности у пациентов с сЮИА при «переключении» с ритуксимаба на тоцилизумаб

Показатель Me (25;75)	Значение (n=22)	6 мес (n=22)	12 мес (n=17)	24 мес (n=15)
Число системных проявлений на одного больного	3 (2;4)	0,5** (0;0,5)	0,05*** (0;0,05)	0
Число припухших суставов	8 (5;12)	2**(0;4)	0*** (0;1)	0 (0;0,5)
Число суставов с активным артритом	10 (6;17)	3**(0;5)	0***(0;1)	0 (0;1)
Число суставов с нарушением функции	11 (7;15)	4**(0;7)	0***(0;3)	0 (0;2)
Число болезненных суставов	10 (8;19)	3**(0;4)	0***(0;3)	0 (0;1)
Длительность утренней скованности (мин.)	45 (30;75)	20**(10;30)	5***(0;15)	5 (0;10)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы	80 (70;90)	30**(20;40)	10***(5;15)	5 (0;10)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	75 (70;85)	25**(15;35)	10***(5;15)	5 (4;10)
Функциональный класс I II III IV	 - 18 (82%) 2 (9%) 2 (9%)	 8 (36%) 14 (64%) - -	 14 (82%) 3 (18%) - -	 13 (86%) 2 (14%)
Функциональная способность по CHAQ	1,6 (1,5;1,7)	0,8** (0,4;1,2)	0,3***(0;0,5)	0,2 (0;0,3)

**p<0,01, ***p<0,001

Таблица 75.
Лабораторные показатели активности болезни у пациентов с сЮИА при «переключении» с ритуксимаба на тоцилизумаб

Показатель Me; (25;75)	Фон (n=22)	6 мес (n=22)	12 мес (n=17)	24 мес (n=15)
Гемоглобин, г/л	92 (85;100)	118 (119;125)	125** (115;134)	132** 125;140)
Число тромбоцитов, 10^9/л	680 (590;750)	370 (310;430)	335** (215;310)	285** (225;350)
Число лейкоцитов, 10^9/г	24 (18;32)	7* (6;10)	6** (6;9)	7** (6;11)
СОЭ, мм/ч (норма до 20 мм/ч)	58 (48;62)	6***(2;14)	4***(2;10)	5 (1;12)
СРБ, мг/л (норма до 5 мг/л)	68 (50;96)	1***(0;3)	0,2 (0;1)	0,1 (0;0,5)

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Сроки и причины отмены тоцилизумаба

За 2 года наблюдения тоцилизумаба был отменен 7/22 (32%) пациентам.

К 12 месяцу из исследования выбыли 5 (23%) пациентов. Причины: вторичная неэффективность (рецидив системных проявлений и персистирующий артрит).

На 2-м году лечение тоцилизумабом было прекращено у 2 (9%) пациентов с зафиксированным 50 и 70% улучшением по $АКР_{педи,}$. Причины: парциальная неэффективность тоцилизумаба, выражавшаяся рецидивом артрита на фоне ремиссии системных проявлений.

Таким образом, выживаемость терапии тоцилизумабом составила: через 6 месяцев – 100%, через 12 месяцев – 77%, через 24 месяца – 68%.

7.2.3.4. Влияние тоцилизумаба на фоновую терапию у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

Глюкокортикоиды

На момент начала лечения тоцилизумабом глюкокортикоиды для перорального приема получали 15/22 (68%) человек, медиана суточной дозы преднизолона составляла 0,5 мг/кг/сут (0,3;0,7). Снижение дозы пероральных

ГК проводилось постепенно под строгим контролем активности болезни и общего самочувствия пациента. К окончанию первого года наблюдения суточная доза преднизолона для перорального приема была снижена до 0,1 (0,1;0,2) мг/кг у 12/15 (80%) пациентов. Трое пациентов, получавших преднизолон для перорального приема, к этому моменту выбыли из исследования.

К исходу второго года наблюдения доза глюкокортикоидов для перорального приема была снижена до 0,05 (0,025;0,1) мг/кг/сут у 10/12 (83%) больных. Двоим пациентам к окончанию второго года терапии тоцилизумабом преднизолон для перорального приема был отменен.

Таким образом, высокая эффективность тоцилизумаба, снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни дали возможность отменить преднизолон 2/15 (13%) пациентам, снизить его дозу 10/15 (67%) больным и не назначить преднизолон per os 7 детям. У 3/15 (20%) детей доза преднизолона осталась прежней. Ни одному ребенку за весь период наблюдения преднизолон не был назначен de novo, внутрисуставные инъекции и внутривенное введение ГК не проводилось.

7.2.3.5. Нежелательные явления на фоне терапии тоцилизумабом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

Нежелательные явления оценивались у всех пациентов, включенных в исследование, которым была проведена как минимум одна инфузия препарата.

В целом, лечение тоцилизумабом хорошо переносилось, и большинство нежелательных явлений были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения.

Зарегистрированные нежелательные явления были разделены на инфузионные реакции, нарушения со стороны лабораторных показателей и инфекционные осложнения.

Инфузионные реакции на введение тоцилизумаба

За весь период наблюдения ни у одного ребенка не было зарегистрировано никаких инфузионных реакций.

Изменения со стороны лабораторных показателей

Среди нежелательных явлений со стороны лабораторных показателей чаще всего наблюдалась нейтропения - у 7/22 (32%) пациентов, которая развивалась в первые дни после введения тоцилизумаба (табл. 76). У 5/22 (23%) больных отмечалась нейтропения средней тяжести (абсолютное число нейтрофилов снизилось < 1000 в 1 мкл), у 2/22 (9%) - тяжелая нейтропения (число нейтрофилов < 500 в 1 мкл).

В случае развития нейтропении контроль числа нейтрофилов проводился ежедневно. У 4/7 пациентов число нейтрофилов восстановилось в течение недели после инфузии. Колониестимулирующий фактор (филграстим) в дозе 5 мкг/кг вводился 3/7 пациентам с нейтропенией $<1,0x10^9$/л в течение 2-5 дней. Число нейтрофилов нормализовалось в среднем на третий день от начала введения филграстима.

Все случаи нейтропении связывались с инфузией тоцилизумаба. Ни один из них не сопровождался инфекционным осложнением и не являлся причиной прекращения лечения.

У одного пациента зарегистрировано однократное повышение активности щелочной фосфатазы до 6200 МЕ/л после первого введения тоцилизумаба (табл. 76). Этот показатель нормализовался через 8 дней без изменения режима лечения. Сопутствующая терапия у этого больного включала метотрексат и метилпреднизолон. Нежелательное явление расценено как несерьезное, связь с тоцилизумабом – маловероятная.

Повышение аминотрансфераз более 3 норм отмечено у 4/22 (18%) пациентов. Все дети лечились также метотрексатом. В течение двух недель лабораторные показатели нормализовались, отмена тоцилизумаба не проводилась (табл. 76).

Таблица 76.

Изменения лабораторных показателей у пациентов с сЮИА при «переключении» на терапию тоцилизумабома

Нежелательные явления	**Пациенты n (%)**
Нейтропения	7 (40%)
Повышение щелочной фосфатазы	1 (1%)
Повышение аминотрансфераз	5 (18%)
Всего, на 100 пациенто-лет	1,9

Инфекционные нежелательные явления на фоне терапии тоцилизумабом

Большинство инфекционных нежелательных явлений были легкой степени тяжести.

Инфекции ЛОР-органов перенесли 5 (23%) детей, из них 2 - аденоидит, 1 – синусит, 2 – катаральный отит. У 4 (18%) больных отмечалось развитие острого гастроэнтерита (табл. 77).

Таблица 77.
Инфекционные нежелательные явления у пациентов с сЮИА при «переключении» на терапию тоцилизумабом

Показатель	Число пациентов (n=22)
Инфекции ЛОР-органов, всего аденоидит синусит отит	5 (23%) 2 1 2
Инфекции кожных покровов, целлюлит	1 (5%)
Герпетическая инфекция	2 (9%)
Инфекции верхних дыхательных путей	14 (64%)
Острая очаговая вневмония, всего	1 (5%)
Острый гастроэнтерит	4 (18%)
Число инфекционных НЯ на 100 пациенто-лет	2,2

Обострение *herpes labialis* на фоне терапии тоцилизумабом отмечено у 2 (9%) пациентов, инфекции верхних дыхательных путей, включая назофарингит и острый бронхит перенесли 14 (74%) детей (табл. 77).

Терапия локальных инфекций (инфекции ЛОР-органов, верхних дыхательных путей) включала антибактериальные препараты широкого спектра действия (защищенные пенициллины, цефалоспорины III поколения); при герпетической инфекции - ацикловир.

Все пациенты с инфекциями ЛОР-органов были консультированы оторинолагингологом, с локальными инфекциями кожных покровов – дерматологом и хирургом.

Серьезные нежелательные явления

К серьезным нежелательным явлениям относились целлюлит (n=1) и острая очаговая пневмония (n=1). Все пациенты помимо тоцилизумаба получали лечение метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела и циклоспорином в дозе 4 мг/кг массы тела. По поводу целлюлита и пневмнонии проводилась терапия антибактериальными препаратами широкого спектра действия (защищенные пенициллины, цефалоспорины III и IV поколения) терапия, которая обеспечила полное выздоровление без осложнений.

Необходимо отметить, что развитие пневмонии протекало со скудной клинической симптоматикой – без лихорадки и кашля, и без повышения сывороточной концентрации СРБ, показателя СОЭ и числа лейкоцитов.

На период антибактериальной терапии иммунодепрессанты отменялись. После купирования всех проявлений инфекции прием препаратов и инфузии тоцилизумаба возобновлялись.

Таблица 78.
Сравнительная безопасность терапии у пациентов с сЮИА при «переключении» с ритуксимаба на тоцилизумаб

Показатель	Число НЯ на фоне лечения ритуксимабом абс/на 100 пациенто-лет)	Число НЯ на фоне лечения тоцилизумабом абс/на 100 пациенто-лет
Всего	30/2,2	27/2,1
Инфекции ЛОР-органов, всего аденоидит синусит отит	8/0,5 3 4 3	5/0,3 2 1 2
Инфекции кожных покровов, целлюлит	-	1/0,1
Инфекции кожных покровов, стрептодермия	3/0,3	-
Герпетическая инфекция	3/0,3	2/0,2
Инфекции верхних дыхательных путей	13/0,8	14/0,9
Острая очаговая пневмония, всего	3/0,3	1/0,1
Острый гастроэнтерит	-	4 /0,5

Таким образом, частота развития инфекционных нежелательных явлений на фоне терапии тоцилизумабом составила 2,2 на 100-пациенто лет, серьезных нежелательных явлений – 0,2 на 100 пациенто-лет.

Сравнительный анализ частоты развития нежелательных явлений на фоне первого и второго ГИБП показал, что частота инфекционных и серьезных НЯ была сопоставима и существенно не отличалась (2,2 и 2,1 на 100 пациенто-лет, соответственно ($p<0,05$) (табл. 78).

Частота инфузионных реакций на фоне лечения тоцилизумабом была достоверно ниже, чем при проведении анти В клеточной терапии (1,1 и 0 на 100 пациенто-лет, соответственно).

Заключение

Таким образом, результаты этого фрагмента работы показали, что «переключение» пациентов с системным ЮИА при первичной или вторичной неэффективности иммунодепрессанта или ГИБП на ГИБП с другим механизмом действия, было обоснованным.

«Переключение» с метотрексата на ритуксимаб обеспечило ремиссию внесуставных проявлений болезни у 16/22 (73%) пациентов, снижение активности суставного синдрома и его ремиссию – у 13/22 (59%), нормализацию лабораторных показателей активности, восстановление функции в суставах и ремиссию болезни - у 13/22 (58%) больных с системным ЮИА.

Частота инфекционных нежелательных явлений на фоне лечения ритуксимабом увеличилась (1,3 и 2,2 на 100 пациенто-лет, соответственно ($p<0,05$).

Отдаленные инфекционные и не инфекционные нежелательные явления контролировались патогенетической и этиотропной терапией, включавшей гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор, антибиотики и человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин.

«Переключение» с ритуксимаба на тоцилизумаб обеспечило ремиссию внесуставных проявлений болезни у 17/22 (77%) пациентов, снижение активности суставного синдрома и его ремиссию – у 15/22 (68%), нормализацию лабораторных показателей активности, восстановление функции в суставах и ремиссию болезни - у 15/22 (68%) больных с системным ЮИА.

Частота инфекционных и серьезных нежелательных явлений при лечении первым и вторым ГИБП была сопоставима и существенно не отличалась (2,2 и 2,1 на 100 пациенто-лет, соответственно.

Частота инфузионных реакций на фоне лечения тоцилизумабом была достоверно ниже, чем при проведении анти В клеточной терапии (1,1 и 0 на 100 пациенто-лет, соответственно).

ГЛАВА VIII. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ «ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ» С РИТУКСИМАБА И ТОЦИЛИЗУМАБА НА ИНГИБИТОРЫ ФНОа У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНЫМ ЮИА С РЕМИССИЕЙ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ И АКТИВНЫМ АРТРИТОМ

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Оценить влияние ингибиторов ФНОа на активность артрита у пациентов с сЮИА без системных проявлений.
2. Проанализировать динамику лабораторных показателей активности у пациентов с сЮИА без системных проявлений на фоне «переключения» на ингибиторы ФНОа.
3. Оценить безопасность «переключения» на ингибиторы ФНОа у больных сЮИА без системных проявлений.

Динамика клинических и лабораторных показателей активности у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне «переключения» на ингибиторы ФНОа

8.1. Клиническая характеристика больных

Демографическая и клиническая характеристика больных с сЮИА без системных проявлений, лечившихся ингибиторами ФНОа, представлена в таблицах 79 и 80.

В исследование было включено 14 детей с сЮИА (9 девочек и 5 мальчиков) в возрасте от 6 до 17,5 лет. Соотношение девочек и мальчиков составило 1,8:1; медиана возраста пациентов - 9,1(8;14,9) лет. Длительность болезни на момент назначения ингибиторов ФНОа - 7(4;10) лет (от 2 до 12,5 лет).

Диагноз устанавливался на основании классификационных критериев ювенильного идиопатического артрита, предложенной ILAR (см. материалы и методы).

Длительность болезни у 93% (13/14) детей была более 3 лет, у 1 (7%) ребенка – менее 2-х лет; 65% (9/14) пациентов заболели в раннем возрасте (от 1 года до 5 лет), 28% (4/14) – в возрасте от 5 до 10 лет, 7% (1/14) – в возрасте от 10-ти до 16 лет.

Таблица 79.
Демографическая характеристика пациентов сЮИА без системных проявлений, лечившихся ингибиторами ФНОа

Показатель	Значение
Всего	14
Девочки/ мальчики	9/5
Возраст дебюта заболевания (годы) Me; (25; 75)	2,1 (1;4,5)
Возраст на момент исследования (годы) Me; (25; 75)	9,1 (8; 14,9)
Длительность заболевания (годы) Me; (25; 75)	7 (4; 10)

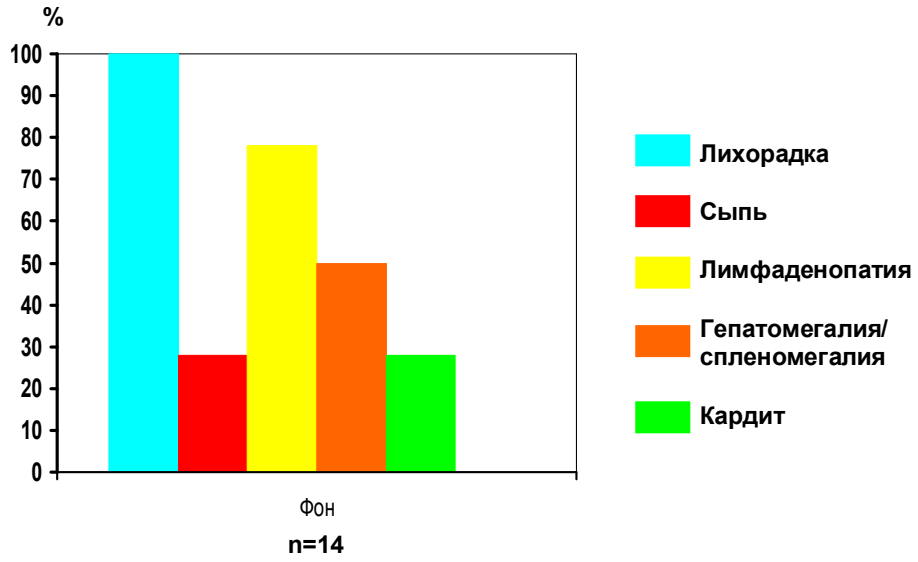
Таблица 80.

Клиническая характеристика пациентов сЮИА без системных проявлений, лечившихся ингибиторами ФНОа

Показатель	Значение Me; (25;75) (n=14)
Число припухших суставов	7 (5;16)
Число болезненных суставов	16 (8;26)
Число суставов с активным артритом	9 (6;24)
Число суставов с нарушением функции	12 (6;20)
Длительность утренней скованность (мин.)	40 (30;180)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы	58 (50;60)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	63 (50;70)
Функциональный класс I абс., % II абс., % III абс.,% IV абс., %	 2 (14%) 7 (50%) 3 (22%) 2 (14%)
Функциональная способность по CHAQ	1,5 (1,4;1,7)
Характер суставного синдрома полиартрит олигоартрит	 12 (86%) 2 (14%)

У всех детей в дебюте заболевания отмечались фебрильная и гектическая лихорадка (от 1 до 4 подъемов в сутки), протекавшая с ознобом, миалгиями и артралгиями; у 28% (4/14) - пятнистая, линейная сыпь, локализовавшаяся преимущественно на коже туловища и конечностей, усиливавшаяся на высоте лихорадки; у 78% (11/14) - лимфаденопатия, у 50% (7/14) - гепатомегалия и/или спленомегалия; у 28% (4/14) - тяжелое, жизнеугрожающее внесуставное проявление болезни – кардит. Число системных проявлений на одного больного в дебюте заболевания составляло 3 (2;5) (рис.38).

Рис.38.
Характер системных проявлений у пациентов с сЮИА в дебюте заболевания.



Стойкий суставной синдром в дебюте заболевания сформировался у 64% (9/14) пациентов, из них у 14% (2/14) он носил полиартикулярный, а у 50% (7/14) - олигоартикулярный характер. У 36% (5/14) детей в отмечались артралгии. К концу первого года болезни у всех детей сформировался генерализованный полиартрит. Заболевание у наблюдаемых пациентов характеризовалось упорным непрерывно рецидивирующим течением, высокой активностью согласно критериям ILAR. В связи с активными системными проявлениями все больные получали ГИБП: ритуксимаб - 9, тоцилизумаб – 5 детей.

Характеристика терапии до назначения ритуксимаба и тоцилизумаба представлена в таблице 81.

Таблица 81.

Предшествующая терапия у пациентов с сЮИА до назначения ритуксимаба и тоцилизумаба

Показатель	Число больных n=14	Доза препарата (M±m)
Длительность предшествующей противоревматической терапии (годы), Me	6,7 (3,8; 10)	
Преднизолон per os мг/сут	4 (28%)	0,7±0,3
Пульс-терапия метилпреднизолоном мг/кг	14 (100%)	12,5±4,3
Пульс-терапия метотрексатом	9 (64%)	50 мг/м^2/нед №8
Инфликсимаб мг/кг	11 (78%)	6,5±2,5
Метотрексат (мг/м^2/нед)	2 (14%)	22,1±2,5
Метотрексат (мг/м^2/нед) +циклоспорин (мг/кг/сут)	12 (86%)	19,8±3,9 4,3±0,6

До назначения ритуксимаба и тоцилизумаба все больные лечились иммунодепрессантами из них: 2/14 (14%) – метотрексатом, 12/14 (66%) - комбинацией метотрексата с циклоспорином, 9/14 (64%) пациентам проводили пульс-терапию метотрексатом.

Преднизолон для перорального приема в дозе 0,7±0,3мг/кг/сут получали 4/14 (28%) пациентов; всем детям проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 12,5±4,3 мг/кг.

Пульс-терапия метотрексатом проводилась 9/14 (64%) пациентам.

Ингибитором ФНОα – инфликсимабом лечились 11/14 (78%) пациентов. Инфликсимаб вводился в средней дозе 6,5±2,5 мг/кг массы тела на инфузию (от 4,5 до 12,5 мг/кг на введение) по схеме 0,2,6 и далее каждые 8 недель. Причины отмены инфликсимаба: у 6 пациентов – вторичная неэффективность в среднем через 3,5±0,6 месяца от начала лечения, первичная неэффективность – у 5-ти детей.

Длительность болезни до назначения ритуксимаба составила 5,5 (3;7) лет, тоцилизумаба – 2,3 (1;3) года.

Ритуксимаб вводился внутривенно по схеме 375 мг/м^2/нед 1 раз в неделю в течение 4-х последовательных недель, число курсов составило 3 (2;5). Тоцилизумаб вводился внутривенно в средней дозе 10,5±0,5 мг/кг массы тела на введение, 1 раз 2 недели.

Тоцилизумаб и ритуксимаб были отменены через 1,4 (0,9;2) и 2,2 (2;5) года от начала лечения, соответственно. Причина отмены тоцилизумаба и ритуксимаба - парциальная неэффективность, проявлявшаяся персистированием артрита на фоне ремиссии системных проявлений.

На момент начала анти ФНО терапии у всех пациентов был активный артрит: у 86% (12/14) – поли-, у 14% (2/14) – олигоартрит. Число припухших, болезненных и суставов с активным артритом составляло 7 (5;16), 16 (8;26), и 9 (6;24), соответственно; суставов с нарушением функции – 12 (6;20), длительность утренней скованности - 40 (30;180) мин (таблица 80).

Анализ функционального статуса показал, что у 14% детей (2/14) поражение суставов не сопровождалось функциональными нарушениями (ФК I); у 50% (7/14) функциональные нарушения были, но они не сопровождались ограничением способности к самообслуживанию (ФК II); у 22% (3/14) – наблюдалось выраженное ограничение способности к самообслуживанию (ФК III); у 14% (2/14) - нарушение функции суставов, приводящее к полной потере возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки (ФК IV).

По специальному вопроснику CHAQ у 50% (7/14) пациентов наблюдалась выраженная (индекс CHAQ>1,5), у 50% (7/14) – умеренная функциональная недостаточность (индекс CHAQ<1,5).

Высокая клиническая активность сопровождалась изменениями лабораторных показателей (таблица 82).

Таблица 82.
Лабораторные показатели активности болезни у пациентов с сЮИА без системных проявлений, лечившихся ингибиторами ФНОа

Показатель	Значение n=14 Me; (25;75)
Гемоглобин (г/л)	113 (104; 123)
Число тромбоцитов, 10^9/л	380 (308;455)
Число лейкоцитов, 10^9/г	9 (8;10)
СОЭ, мм/ч (норма до 20 мм/ч)	28 (19;41)
Сывороточная концентрация СРБ, мг/л (норма до 5 мг/л)	33 (2;95)

Повышение показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ отмечалось у 71% (10/14) пациентов, гипохромная анемия - у 50% (7/14), тромбоцитоз – у 28%(4/14), лейкоцитоз - у 14% (2/14) пациентов. Необходимо отметить, что все пациенты (4/14) с нормальными показателями СОЭ и сывороточной концентрации СРБ ранее лечились тоцилизумабом.

Фоновая терапия

Ингибиторы ФНОа назначались на фоне терапии иммунодепрессантами: метотрексатом (у 2/14), метотрексатом с циклоспорином (у 12/14) пациентов. Преднизолон per os получал 1 ребенок (табл. 83).

Таблица 83.
Характеристика фоновой терапии у больных сЮИА перед назначением ингибиторов ФНОа

Препарат	Число больных (n=14)	Доза препарата (M±m)
Метотрексат (мг/м^2/нед)	2 (14%)	22±2,5
Метотрексат (мг/м^2/нед) +Циклоспорин (мг/кг/сут)	12 (86%)	19,8±3,9 4,3±0,6
Преднизолон per os (мг/кг/сут)	1 (7%)	0,3

Дозы фоновых препаратов оставались стабильными в течение 3 месяцев до назначения ингибиторов ФНОа.

Показания для назначения ингибиторов ФНОα

1. Отсутствие экстраартикулярных проявлений заболевания не менее 1 года.
2. Наличие активного артрита.

8.2. Оценка эффективности ингибиторов ФНОα у больных с системным ювенильным идиопатическим артритом (без системных проявлений) через 2 месяца после начала лечения

Эффективность ингибиторов ФНОα через 2 месяца оценивалась у всех пациентов (n=14), включенных в исследование.

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

На фоне анти ФНО терапии отмечалось быстрое снижение активности суставного синдрома. Об этом свидетельствует уменьшение числа припухших, болезненных суставов, числа суставов с активным артритом, сокращение продолжительности утренней скованности.

Уже через 2 месяца число припухших и болезненных суставов уменьшилось в 1,5 и 4 раза (7(5;16); 4(3;5), (16(8;26);4 (0;6), до и через 2 мес, соответственно, p=0,001 (табл. 84). Продолжительность утренней скованности сократилась в 2 раза (40 (30;180); 20 (0;40), до и через 2 мес, соответственно (табл. 84).

До начала лечения у 12/14 (86%) отмечался полиартрит, у 2/14 (14%) - олигоартрит. Через 2 месяца объем поражения суставов сократился – полиартрит сохранялся у 8/14 (57%) пациентов; у 2/14 (14%) число пораженных суставов не превышало 4-х; у 3/14 (21%) суставной синдром купировался.

К 2 месяцам лечения статистически значимо уменьшилось число суставов с активным артритом (9 (6;24); 6 (4;12), до и через 2 мес, соответственно, p=0,03) (табл. 84).

Динамика функционального статуса

Уменьшение островоспалительных изменений в суставах и выраженности болевого синдрома обеспечило улучшение функциональной способности суставов.

Через 2 месяца число суставов с нарушением функции достоверно уменьшилось (12(6;20);9(3;14), до и через 2 мес, соответственно, p=0,03) (табл. 84). Также сократилась доля детей с тяжелой функциональной недостаточностью. Полное восстановление функции в суставах (I ФК) наблюдалось у 5/14 (36%) пациентов (до начала лечения - у 2/14 (14%)); умеренные функциональные нарушения (II ФК) - у 7/14 (50%); тяжелые функциональные нарушения (ФК III) - у 2/14 (14%) (до начала лечения - у 3/14 (22%), функциональных нарушений, соответствующих IV функциональному классу, не выявлялось ни у одного пациента (до начала лечения - у 14% (2/14) пациентов) (табл. 84).

До начала терапии ингибиторами ФНОα у 6/14 (43%) пациентов наблюдалось выраженное снижение функциональной способности по данным специального вопросника CHAQ (индекс CHAQ>1,5), у 8/14 (57%) детей – умеренное снижение (индекс CHAQ<1,5). Через 2 мес выраженное снижение функциональной способности по данным специального вопросника CHAQ (индекс CHAQ<1,5) сохранялось у 4/14 (28%) пациентов, а у 10/14 (72%) функциональные нарушения стали минимальными. Медиана индекса CHAQ уменьшилась в 1,6 раза (1,5 (1,4;1,7); 0,9 (0,8;1,2), до и через 2 мес, соответственно, p=0,05) (табл. 84).

Положительная динамика на фоне анти ФНО терапии наблюдалась также и по мнению родителей и врача. Показатели субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и общей активности болезни врачом по данным ВАШ достоверно снизились (32(30;40); 57,5(50;60) баллов; p=0,001) и (22(20;30); 62,5(50;70), до и через 2 мес, соответственно, p=0,01)) (табл. 84).

Динамика лабораторных показателей активности

Лечение ингибиторами ФНО также обеспечилоа снижение лабораторных показателей активности болезни.

Через 2 месяца показатель СОЭ нормализовался у 6/14 (43%), был повышен - у 8/14 (57%) пациентов, его максимальное значение составило 38 мм/ч, медиана - 22(18;33) мм/ч. Медиана показателя уровня сывороточной концентрации СРБ снизилась в 6,7 раза, 8/14 957%) этот показатель нормализовался, у 6/14 (43%) – оставался повышенным; его максимальное значение составило 23 мг/л, медиана - 6(1;15) мг/л, p=0,00015) (табл. 85).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди)

Через 2 месяца улучшение по критериям АКРпеди30/50/70/90 было зарегистрировано у 95/64/50/28 % больных, соответственно (рис.40).

8.3. Оценка эффективности ингибиторов ФНОα у больных с системным ювенильным идиопатическим артритом (без системных проявлений) через 6 месяцев

Через 6 мес эффективность анти ФНО терапии оценивали у 11/14 (79%) пациентов. Одна больная выбыла из исследования в связи с первичной неэффективностью ингибитора ФНОα – у нее персистировал тяжелый полиартрит, и сохранялись повышенными лабораторные показатели активности. Двое детей в настоящее время еще не достигли срока наблюдения 6 мес.

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Через 6 месяцев активность суставного синдрома продолжала снижаться.

Медиана числа припухших суставов уменьшилась в 3,5 раза (7 (5;16); 2 (0;3), до и через 6 мес, соответственно, p=0,001); числа болезненных суставов – в 8 раз (16 (8;26); 2(1;3), до и через 6 мес, соответственно, p=0,001). Продолжительность утренней скованности сократилась в 4 раза (40 (30;180);

10 (0;15) мин, до и через 6 мес, соответственно, p=0,0001) (табл. 84). Суставной синдром купировался у 6/11 (54%) пациентов, у 3/11 (27%) он протекал по типу олигоартрита, у 2/11 (19%) детей сохранялся полиартрит. Число суставов с активным артритом к 6 мес лечения сократилось в 2,2 раза (9(6;24); 4 (0;6), до и через 6 мес, соответственно, p=0,05) (табл. 84).

Динамика функционального статуса

Функциональная способность суставов у наблюдаемых пациентов продолжала улучшаться.

Через 6 мес полная функциональная способность (ФК I) регистрировалась у 7/11 (64%) пациентов (p=0,001) (до начала терапии – у 2/14 (14%)); умеренное ограничение функциональной способности (ФК II) - у 4/11 (36%) (до начала лечения - у 7/14 (50%)). Тяжелого ограничения функциональной способности (ФК III и IV) не было выявлено ни у одного больного (табл. 84). Медиана числа суставов с нарушением функции уменьшилась в 2 раза (12(6;20); 6(0;7), до и через 6 мес, соответственно, p=0,05) (табл. 84). Функциональная активность пациентов наросла и по вопроснику CHAQ. Медиана показателя индекса CHAQ уменьшилась в 2 раза (1,5(1,4;1,7); 0,7(0,3;0,95), до и через 6 мес, соответственно, p=0,0012) (табл. 84).

Показатели субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и активности болезни врачом (по данным ВАШ) также продолжали улучшаться. Медиана показателя субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) по ВАШ уменьшилась в 3,4 раза (57,5 (50;70); 18 (15;25) баллов, до и через 6 мес, соответственно, p=0,003); медиана показателя субъективной оценки общей активности болезни врачом по ВАШ - в 3,6 раза (62,5(50;70); 17(15;25) баллов, до и через 6 мес, соответственно, p=0,0025) (табл. 84).

Динамика лабораторных показателей активности

К 6 мес наблюдения СОЭ снизилась до нормальных значений у 8/11 (72%) пациентов, продолжавших участвовать в исследовании, медиана этого показателя составила 14 (10;18) мм/ч. У 3/11 (28%) больных показатель СОЭ

оставался повышенным, однако его максимальное значение не превышало 25 мм/ч. Показатель сывороточной концентрации СБР нормализовался у 7/11 (64%) больных, его медиана составила 2(0,5;8); у 4/11 (36%) пациентов он был повышен, его максимальное значение составляло 20 мг/л (табл. 85).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди)

Через 6 мес улучшение по критериям АКРпеди30/50/70/90 было зарегистрировано у 100/82/73/73% пациентов, соответственно; стадия неактивной болезни - у 43%(6/14) пациентов (рис.40).

Рис. 39.
Динамика функционального статуса у больных ЮИА анти ФНО терапии

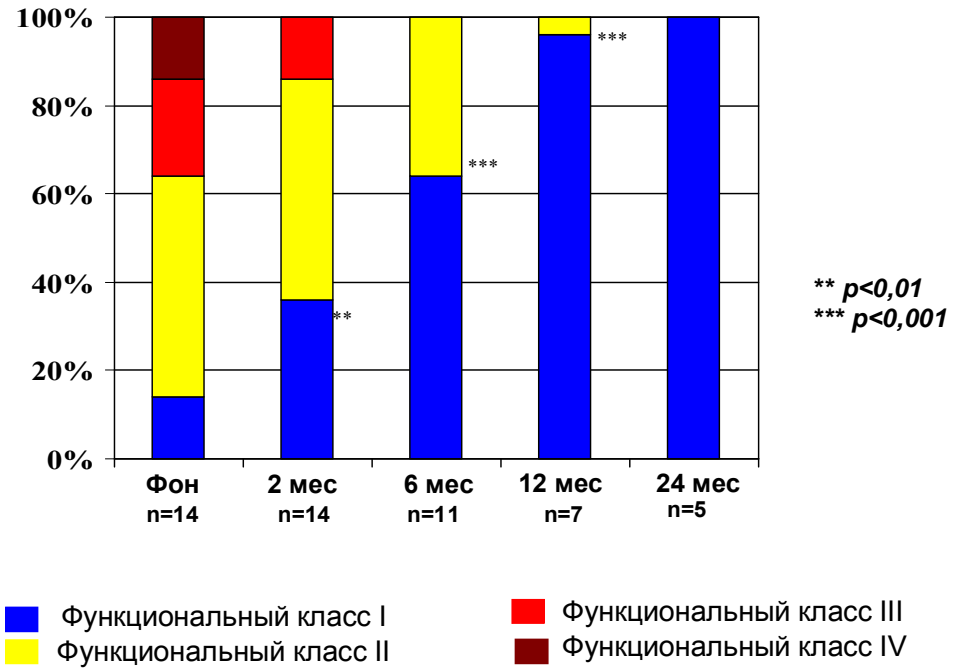
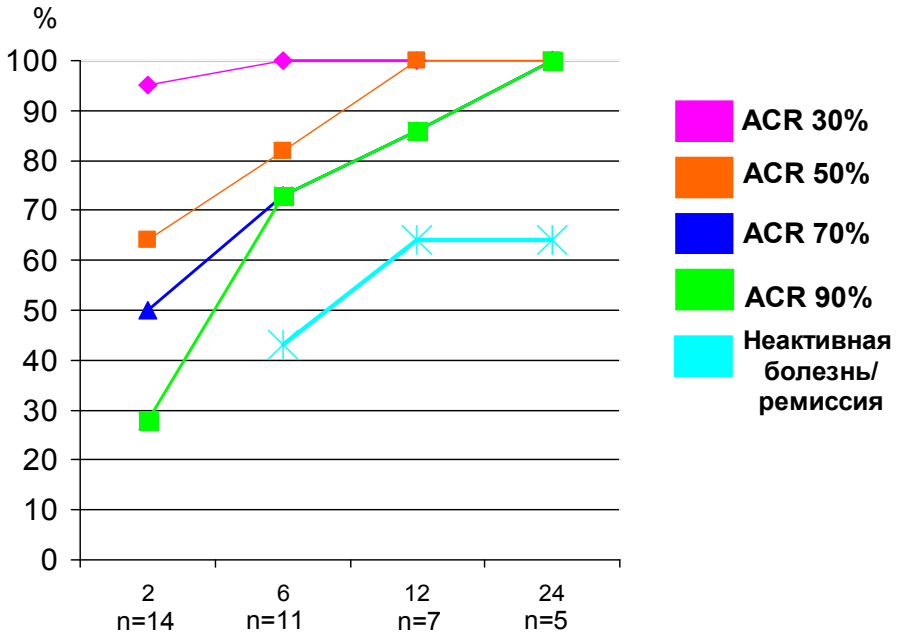


Рис 40.
Эффективность анти ФНО терапии у пациентов с сЮИА без внесуставных проявлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов и критериям ремиссии C.Wallace.



8.4. Оценка эффективности ингибиторов ФНОα у больных с системным ювенильным идиопатическим артритом (без системных проявлений) через 12 месяцев

Через 12 мес наблюдения эффективность анти ФНО терапии оценивали у 7 пациентов из 14. Через 6 мес лечения 2 пациентов выбыли из исследования в связи с достижением 18-летнего возраста, оба находились в стадии неактивной болезни; еще 2 пациентов к настоящему моменту не достигли 1-го года наблюдения. У одного из них достигнуто 90% улучшение по критериям АКРпеди90, один ребенок находится в стадии неактивной болезни.

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Через 12 мес от начала анти ФНО терапии у 6/7 пациентов была зарегистрирована ремиссия суставного синдрома, у 1/7 - сохранялся

олигоартрит. Медиана числа припухших суставов через 1 год наблюдения составила 0,2 (0;2) (p=0,001), числа болезненных суставов – 0,5 (0;4) (p=0,0001), продолжительности утренней скованности – 10 (0;15) мин (p=0,0001). Число суставов с активным артритом через год от начала лечения уменьшилось в 9 раз и составило 0,2 (0;2) (p=0,0002) (табл. 84).

Динамика функционального статуса

Через 12 мес лечения полная функциональная способность (ФК I) отмечалась у 6/7 детей, ограничение функциональной способности без ограничения способности к самообслуживанию (ФК II)– у 1/7 пациентов. На этом сроке наблюдения ни у одного ребенка не было зарегистрировано выраженного ограничения способности к самообслуживанию (ФК III и IV). Медиана числа суставов с нарушением функции продолжала снижаться и составила 4 (0;6) (p=0,003).

Функциональная активность пациентов наросла и по вопроснику CHAQ. Медиана индекса CHAQ через 1 год наблюдения снизилась в 2,5 раза, и составила 0,6 (0,3;0,7) (p=0,0012) (табл. 84).

Через 1 год медиана показателя субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) по ВАШ уменьшилась в 5,7 раза по сравнению с исходным значением и составила 15(10;20) баллов (p=0,001), что свидетельствует о хорошем самочувствии больных детей на фоне анти ФНО терапии; медиана показателя субъективной оценки общей активности болезни врачом по ВАШ снизилась до 0,5 (0;10) баллов, (p=0,0001), что отражает очень низкую активность сЮИА (табл. 84).

Динамика лабораторных показателей активности

Через 12 мес медиана показателя СОЭ снизилась по сравнению с исходным значением в 2,3 раза и составила 11(9;16) мм/ч. Значение этого показателя >20 мм/ч зафиксировано лишь у одного пациента. У этого же ребенка отмечалось повышение показателя сывороточной концентрации СРБ до 10 мг/л; у остальных пациентов этот показатель был в пределах нормы и

составил 2 (1;3) мг/л. Концентрация гемоглобина, число тромбоцитов и лейкоцитов соответствовали возрастным нормам у всех больных (табл. 85).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди)

Через 12 мес наблюдения (*n*=7) улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 было зарегистрировано у 100/100/86/86% пациентов, соответственно; стадия неактивной болезни и ремиссия - у 64% (8/14) больных (рис. 40).

8.5. Оценка эффективности ингибиторов ФНОα у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом (без системных проявлений) через 24 мес

Через 24 мес эффективность анти ФНО терапии оценивали у 5/7 пациентов. Двое пациентов, находящихся в стадии клинико-лабораторной ремиссии, в настоящее время еще не достигли срока двухлетнего наблюдения.

Динамика показателей клинической активности заболевания (суставной синдром)

Через 24 мес наблюдения ни у одного пациента не выявлялись припухшие суставы (табл. 84). Медиана числа болезненных суставов снизилась в 32 раза и составила 0,5(0;2) (p=0,0001). Продолжительность утренней скованности не превышала 15 мин, (Me - 0(0;10) мин) (табл. 6). Суставы с активным артритом не выявлялись ни у одного пациента, достигшего 2-х летнего срока наблюдения (p=0,05) (табл. 84).

Динамика функционального статуса

Через 24 мес полная функциональная способность (ФК I), регистрировалась у у всех пациентов, продолжавших лечение ингибиторами ФНОа (табл. 84). Функциональная активность пациентов наросла и по вопроснику CHAQ. Медиана показателя индекса CHAQ уменьшилась в 3,7 раза (1,5 (1,4;1,7); 0,4 (0,2;0,5) баллов, до и через 24 мес, соответственно, p=0,0012).

Показатели субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) и субъективной оценки общей активности болезни врачом (по данным ВАШ) свидетельствовали о хорошем самочувствии пациентов и низкой активности болезни или ее отсутствии. Медиана показателя субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) по ВАШ уменьшилась в 5,7 раза (57,5 (50;70); 10 (0;15) баллов, до и через 24 мес, соответственно, p=0,0012); медиана показателя субъективной оценки общей активности болезни врачом по ВАШ – в 125 раз (62,5 (50;70); 0,5(0;5) баллов, до и через 24 мес, соответственно, p=0,0001) (табл. 84).

Динамика лабораторных показателей активности

К 24 мес наблюдения показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ находились в пределах нормы у всех пациентов, достигших этого срока наблюдения. Медиана показателя СОЭ составляла 7(5;10) мм/ч, сывороточной концентрации СРБ – 1 (0,5;1) мг/л. Концентрация гемоглобина, число тромбоцитов и лейкоцитов соответствовали возрастным нормам у всех пациентов (табл. 85).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди)

Все пациенты, достигшие двухлетнего срока наблюдения, находились в стадии ремиссии в соответствии с критериями C.Wallace[]. Медиана продолжительности ремиссии составила 15 (6;18) мес.

Общий процент пациентов, достигших стадии ремиссии на фоне терапии ингибиторами ФНОа составил 8/14 (64%) (рис. 40).

8.6. Нежелательные явления на фоне анти ФНО терапии

Оценку безопасности проводили всем пациентам, которым была сделана хотя бы одна инъекция ингибитора ФНОа. Зарегистрированные нежелательные явления были разделены на 2 группы: постинъекционые реакции на введение ингибитора ФНОа и инфекционные нежелательные эффекты.

Постинъекционные реакции на ингибиторы ФНОа

Реакции на инъекцию препарата отмечались у 4 пациентов, лечившихся адалимумабом. Все дети предъявляли жалобы на болезненность в месте инъеции, которая сохранялась в течение 15-25 мин после ее проведения. Боль купировалась самостоятельно. Обезболивающие препараты не применялись.

Локальная болезненность в месте инъекции не послужила основанием для отмены адалимумаба ни у одного пациента.

Инфекционные нежелательные явления на фоне терапии ингибиторами ФНОа

Инфекционные нежелательные эффекты имели место у 8/14 (57%) пациентов в разные сроки наблюдения, все они были легкими.

Инфекционные нежелательные явления на фоне терапии ингибиторами ФНОа у больных сЮИА регистрировались с частотой 2,6 на 100 пациенто-лет; из них инфекции ЛОР-органов составляли 1,7 на 100 пациенто-лет, герпетическая инфекция – 0,9 на 100 пациенто-лет.

Серьезных нежелательных явлений не было зарегистрировано ни у одного пациента (табл. 86).

Таблица 86.

Инфекционные нежелательные явления у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом без внесуставных проявлений, отмеченные на фоне лечения анти ФНО терапии

Показатель	Число НЯ на 100 пациенто-лет (n=14)
Всего:	8/0,5
Инфекции ЛОР-органов — всего:	5/0,3
фарингит	3/0,14
синусит	1/0,07
отит	1/0,07
Герпетическая инфекция	2/0,2

Инфекционные нежелательные явления включали: инфекции ЛОР-органов у 5/14 (фарингит – у 3, синусит – у 1, отит – у 1 пациента) и обострение герпетической инфекции у -2/14 детей (таблица 8).

Все пациенты с ЛОР-патологией были консультированы оториноларингологом, при наличии показаний проводилась

антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия.

При обострении *herpes labialis* проводилась местная терапия ацикловиром.

Ни у одного пациента развитие легких нежелательных явлений не явилось основанием для отмены ингибиторов ФНОа.

Сравнительный анализ частоты развития нежелательных явлений при применении первого (ритуксимаба или тоцилизумаба) и второго ГИБП (ангибитора ФНОа), показал, что на фоне лечения вторым ГИБП частота развития инфекционных НЯ снижается (4,6 и 2,6 на 100 пациенто-лет, соответственно ($p<0,05$).

Таблица 87.

Сравнительная безопасность терапии при «переключении» с ритуксимаба или тоцилизумаба на ингибиторы ФНОа у пациентов с СЮИА без внесуставынх проявлений

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

* $p<0,05$

Сравнительный анализ безопасности терапии показал, что при применении второго ГИБП (ингибитора ФНОа) не было зарегистрировано ни одного серьезного НЯ, тогда как на фоне первого ГИБП (ритуксимаба или тоцилизумаба) частота развития серьезных НЯ составила 0,3 на 100 пациенто-лет (табл. 87).

Заключение

Таким образом, результаты этого фрагмента работы показали, что «переключение» пациентов с системным ЮИА с длительной ремиссией

внесуставных проявлений, индуцированной анти В и/или анти ИЛ6 терапией и персистирующим артритом, было обоснованным.

Ингибиторы ФНОа (адалимумаб, этанерцепт) обеспечили снижение активности суставного синдрома и его ремиссию, нормализацию лабораторных показателей активности, восстановление функции в суставах у 65% больных с системным ЮИА без активных системных проявлений.

Обострений внесуставных проявлений болезни не зарегистрировано ни у одного пациента за весь период наблюдения.

«Переключение» на ингибиторы ФНОа хорошо переносилось пациентами. Неинфекционные НЯ были не тяжелыми и проявлялись болью в месте инъекции адалимумаба, проходившей самостоятельно.

Инфекционные НЯ также были не тяжелыми, они контролировались этиотропной терапией, их частота достоверно уменьшилась по сравнению с аналогичным показателем при лечении первым ГИБП (4,6 и 2,6 на 100 пациенто-лет ($p<0,05$)).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.

Клинический пример 1.

Пациентка Ц., возраст 8 лет наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с октября 2005 г. Ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей с гестозом 1-й половины, роды срочные. Масса при рождении составила 3170 гр, длина тела – 49 см. Из родильного дома девочка была переведена на второй этап выхаживания с диагнозом – перинатальная энцефалопатия (синдром угнетения). С возраста 6мес. ребенок находился на искусственном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику. Реакция Манту – отрицательная. Перенесенные заболевания: редкие ОРИ, на первом году жизни – острый фарингит, на втором году – атопический дерматит, в возрасте 4-х лет – ветряная оспа. Наследственный анамнез по заболеваниям соединительной ткани не отягощен.

Девочка заболела в апреле 2004 г., в возрасте 4-х лет, когда через 2 нед. после перенесенной ОРИ и ветряной оспы появились периодическая лихорадка, увеличение паховых лимфатических узлов. Через 1 месяц присоединились общая слабость, мышечная гипотония, бледность кожных покровов, единичные пятнисто-папулезные высыпания на плечах, генерализованная лимфаденопатия, боль в паховой области, боль и припухлость в области коленных суставов. В клиническом анализе крови: СОЭ – 64мм/ч, уровень Hb – 68г/л, число эритроцитов – $2,7x10^{12}$/л. В иммунологическом анализе крови: С-реактивный белок (СРБ) – резко положительный (+++). Лечилась в стационаре по месту жительства. Исключались иерсиниоз, псевдотуберкулез, туляремия, сыпной тиф, бруцеллез, токсоплазмоз, гепатит В, хламидиоз, патология щитовидной железы. Лечилась НПВП, антибактериальными препаратами без эффекта. Состояние девочки постепенно продолжало ухудшаться, ребенок потерял в весе, усилился болевой синдром в суставах,

сформировались деформация и дефигурация локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных, мелких суставов кистей, нарастала инвалидизация. Девочке был выставлени диагноз: ювенильный идиопатический артрит (М08.2 согласно МКБ-Х) и была начата терапия метотрексатом *per os* в дозе 5 мг/м^2 поверхности тела в неделю. Для определения тактики дальнейшего ведения больная была направлена в ревматологическое отделение ФГБУ «НЦЗД» РАМН.

Впервые в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН девочка поступила в июне 2006г, через 1 год от начала заболевания. При поступлении обращали на себя внимание признаки хронической интоксикации, общая слабость, бледность кожных покровов, «тени» под глазами, лимфаденопатия, увеличение размеров печени на 2см, селезенки – на 1,5см. Суставной синдром носил полиартикулярный характер, отмечалось значительное ограничение движений во всех группах суставов за счёт экссудативно-пролиферативных изменений. В клиническом анализе крови: Нв – 87 г/л, число лейкоцитов – 9,6х10^9/л, тромбоцитов – 615х10^9/л, СОЭ – 57мм/ч. В иммунологическом анализе крови: сывороточная концентрация IgG – 1726 мг% (норма 823-869), IgM 445 мг% (норма 94-100), СРБ – 8,22 мг% (норма до 0,8). При рентгенологическом исследовании коленных суставов определялся околосуставной остеопороз, выявлены единичные эрозии суставных поверхностей. На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторных и инструментальных методов исследования диагноз был подтвержден. Доза метотрексата была повышена до 7,5 мг/м^2 поверхности тела, путь введения изменен на внутримышечный. На фоне проводимой терапии динамики в состоянии девочки не было. Сохранялись лихорадка, сыпь, суставной синдром по-прежнему носил полиартикулярный характер, персистировали высокие лабораторные показатели активности болезни.

Учитывая раннее начало и признаки агрессивного течения заболевания (полиартикулярный суставной синдром, высокие иммунологические

показатели активности), неэффективность проводимой ранее стандартной иммуносупрессивной терапии, была начата биологическая терапия препаратом моноклональных антител к фактору некроза опухолей альфа (ФНОа) – инфликсимабом, в дозе 4 мг/кг массы тела на введение по схеме: 0 неделя, 2 неделя, 6 неделя и далее каждые 8 недель. Было проведено 3 инфузии препарата. После первого введения инфликсимаба состояние девочки значительно улучшилось: перестала лихорадить, нарос объем движений во всех пораженных суставах, снизились лабораторные показатели активности. На фоне третьего введения препарата отмечалось развитие аллергической реакции в виде тошноты, рвоты, резких болей в животе, которые купировались после введения глюкокортикоидов, и инфузия препарата была продолжена. После третьего введения инфликсимаба состояние девочки оставалось стабильным в течение 5 недель, затем вновь появились лихорадка, экссудативные изменения в суставах. В октябре 2005г. девочка повторно госпитализирована в ревматологическое отделение ФГБУ НЦЗД РАМН с обострением заболевания. При поступлении обращали на себя внимание признаки хронической интоксикации, общая слабость, бледность кожных покровов, «тени» под глазами, лимфаденопатия, гепатомегалия, генерализованный суставной синдром со значительным ограничением движений во всех группах суставов. При обследовании: в клиническом анализе крови выявлено ускорение СОЭ до 22мм/час, повышение уровня СРБ до 7,04мг%. В отделении была проведена попытка 4-го введения инфликсимаба. Однако в связи с возникновением инфузионной реакции (тошнота, рвота, резкие боли в животе, жидкий стул), введение препарата было прекращено.

Проведенное в нашем отделении исследование эффективности терапии инфликсимабом при различных вариантах ЮИА показало, что у 81% больных системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита через 2-4 месяца после начала лечения развивается вторичная резистентность к инфликсимабу, проявляющаяся рецидивом системных проявлений,

повышением активности суставного синдрома и лабораторных показателей активности болезни. Все это, а также недостаточная эффективность инфликсимаба и развитие тяжелой аллергической реакции послужили основанием для прекращения анти-ФНОа-терапии. Девочке была продолжена терапия метотрексатом внутримышечно. Доза была повышена до 15 мг/м^2 поверхности тела в неделю с нестойким эффектом. У ребенка сохранялись подъемы температуры, рецидивировал суставной синдром.

В декабре 2005г. пациентка вновь поступила в отделение. Состояние при поступлении расценивалось как тяжелое за счет лихорадки до 38,2^{0}С, признаков хронической интоксикации и полиарикулярного суставного синдрома. Отмечались выраженная мышечная и общая гипотрофия (рис.1а). Девочка отмечала утреннюю скованность до 120 минут. В лучезапястных, локтевых, мелких суставах кистей рук были выражены экссудативные изменения (рис.2а). Резко ограничены и болезненны движения во всех суставах, включая коленные (рис.3а), голеностопные, тазобедренные (рис.4а), челюстно-височные сочленения и шейный отдел позвоночника. Пальцы рук веретенообразно изменены (рис.5а), лодыжки сглажены, ахилловы сухожилия утолщены. В коленных, локтевых суставах сформировались сгибательные контрактуры. Отмечалось ограничение функциональной активности больного: уши, лопатки, плечи кистями рук не доставала, не садилась на корточки, пальцы в кулаки не собирала, самостоятельно себя не обслуживала, была значительно нарушена походка. При обследовании в клиническом анализе крови: повышение числа лейкоцитов до 17х10^9/л, тромбоцитов до 1090х10^9/л, СОЭ – 70 мм/ч. Было выявлено повышение сывороточных концентраций всех иммуноглобулинов, СРБ – 14,2 мг% (при норме до 0,8 мг%).

Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности монотерапии метотрексатом и ингибитора ФНОа. У пациентки были показания к назначению глюкокортикоидов для перорального приема: внесуставные проявления болезни, полиартрит, выскоеи лабораторные

показатели активности. Но кратковременный эффект от глюкокортикоидов для внутривенного введения у этого ребенка свидетельствовал о том, что пероральный прием преднизолона с одной стороны скорее всего будет недостаточно эффективен, а с другой вызовет неконтролируемую гормонозависимость. Другой причиной отказа от перорального приема преднизолона у данного пациента был высокий риск развития низкорослости, учитывая такие неблагоприятные факторы как начало болезни в раннем возрасте, системный вариант болезни, генерализованное поражение суставов, высокую активность болезни, непрерывно рецидивирующее течение заболевания.

Все вышеизложенное явилось основанием для назначения комбинированной иммуносупрессивной терапии метотрексатом в дозе 15 мг на квадратный метр поверхности тела в неделю и циклоспорином в дозе 4,4 мг/кг массы тела в сутки.

Анализ темпов развития эффекта комбинированной терапии показал, что уже через 2 месяца от начала лечения в состоянии девочки отметилась явная положительная динамика: купировались лихорадка, утренняя скованность, артралгии, уменьшились экссудативные изменения в суставах, значительно нарос объем движений во всех группах суставов, наросла общая активность больной. Через 4 месяцев от начала терапии купировались экссудативные изменения в суставах, полностью купировалась утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах. Значительно снизилась активность болезни и через 6 месяцев была зафиксирована ремиссия заболевания, которая сохранялась в течении 2-х лет. Значительно улучшилось качество жизни ребенка и в сентябре 2007г. девочка начала ходить в школу.

Однако пациентка начала практически ежемесячно болеть ОРИ. В декабре 2007г. после нескольких эпизодов ОРИ, у ребенка отмечено развитие обострения основного заболевания. Появились экссудативные изменения в коленных суставах, высокие подъемы температуры тела. Девочка была

осмотрена ЛОР-врачом, диагностирован хронический тонзиллит и хронический аденоидит. Ребенку была рекомендована плановая аденотонзилэктомия, от проведения которой временно решено было воздержаться до достижения клинико-лабораторной ремиссии основного заболевания. Была проведена антибактериальная терапия, проводились инфузии иммуноглобулина человеческого нормального. После отмены антибактерильных препаратов девочке была продолжена комбинированная терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в неделю и циклоспорином в дозе 4,4 мг/кг массы тела в сутки. Однако, несмотря на продолжение лечения, нарастала активность заболевания. Увеличилось количество активных суставов, суставной синдром постепенно стал носить полиартикулярный характер, в процесс вовлекались локтевые, лучезапястные, голеностопные, мелкие суставы кистей и стоп, нарастала функциональная недостаточность. У ребенка появились регулярные подъемы температуры тела до 38,5°С. Повысились лабораторные показатели активности заболевания: Нв – 92 г/л, число лейкоцитов – 9,6х10^9/л, тромбоцитов – 722х10^9/л, СОЭ – 42мм/ч, СРБ – 5,4 мг% (норма до 0,8).

Наличие системных проявлений у нашей больной, прогрессирование суставного синдрома, нарастание инвалидизации, недостаточная эффективность лечения циклоспорином и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в неделю, а также опыт проведенного исследования, послужили основанием для начала пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м^2/нед в сочетании с циклоспорином в дозе 4,3мг/кг массы тела. Было проведено 8 инфузий метотрексата. Через 8 недель доза метотрексата была снижена до 25 мг/м^2 поверхности тела в неделю внутримышечно и ребенок продолжал лечиться циклоспорином и метотрексатом в тех же дозах. Уже через 1 месяц от начала терапии была отмечена положительная динамика суставного синдрома в виде уменьшения длительности утренней скованности, ребенок самостоятельно начал передвигаться с утра, движения в суставах стали безболезненными, нарос объем движений в них.

Прекратились подъемы температуры тела. Через 2 месяца от начала пульс-терапии метотрексатом купировались экссудативные изменения в суставах, полностью исчезла утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах (рис.1б,2б,3б,4б,5б). У ребенка снизились и нормализовались лабораторные показатели активности болезни (Таблица1). Через 6 месяцев была зафиксирована ремиссия заболевания.

После достижения клинико-лабораторной активности девочке была проведена плановая аденотонзилэктомия. Острыми респираторными инфекциями пациентка болеть перестала. Девочка продолжает ходить в школу. Ремиссия ЮИА сохраняется до настоящего времени, циклоспорин был отменен в 2010г, пациентка продолжает лечиться метотрексатом в дозе 15 мг/м2/нед (рис.6).



Рис.1а. Общий вид больной до терапии.



Рис.1б. Общий вид больной после пульс-терапии метотрексатом и метотрексатом.



Рис.2а Функциональная способность локтевых и лучезапястных суставов до терапии.



Рис.2б. Функциональная способность локтевых и лучезапястных суставов после пульс-терапии метотрексатом.



Рис.3а. Функциональная способность коленных суставов до терапии.



Рис. 3б.Функциональная способность коленных суставов после пульс-терапии метотрексатом.



Рис.4а. Функциональная способность тазобедренных суставов до терапии.



Рис.4б. Функциональная способность тазобедренных суставов после пульс-терапии метотрексатом.

Клинический пример 2.

Пациент Щ., 8 лет наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с августа 2007 г. Из анамнеза известно, что мальчик родился от 4-й беременности у женщины с отягощённым акушерским анамнезом (2 медицинских аборта). Роды – первые, преждевременные, на 36-37-й неделе. Масса тела при рождении составила 2900 г, длина тела – 49 см. Ребёнок перенёс гемолитическую болезнь новорожденных, часто болел острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

В возрасте 2,5 лет (в мае 2006 г.), на фоне ОРИ, у мальчика появилась болезненность и ограничение движений в шейном отделе позвоночника, увеличились размеры лимфатических узлов. Ребёнок был госпитализирован в инфекционное отделение центральной районной больницы по месту жительства, где ему были исключены менингит, энтеровирусная инфекция, иерсиниоз, сепсис. Назначалась антибактериальная терапия, оказавшаяся неэффективной. Состояние мальчика оставалось тяжёлым, беспокоили сильные боли в шейном отделе позвоночника, ежедневно поднималась температура до 38,5-40ºС. С подозрением на остеомиелит шейных позвонков пациент был переведён в хирургическое отделение детской городской клинической больницы по месту жительства, где ему были исключены также гнойный лимфаденит и гемобластоз.

В июле 2006 г. больной был переведён в один из московских стационаров с направляющим диагнозом: «Узелковый полиартериит, висцеральная форма». При поступлении состояние было крайне тяжёлым за счёт высокой лихорадки, симптомов интоксикации, сердечной недостаточности, абдоминального синдрома. Мальчику была назначена глюкокортикоидная терапия – преднизолон 1 мг/кг массы тела в сутки, в сочетании с пульс-терапией меилпреднизолоном 15 мг/кг массы тела. После трёх введений эффекта, с точки зрения врачей, не было и доза глюкокортикоидов была повышена до 25 мг/кг. Было проведено 3 инфузии препарата в сочетании с цитостатиками –

этопозидом и циклофосфамидом в дозе 350 мг/м^2 поверхности тела трижды, с дальнейшим повышением дозы до 800 мг/м^2. Также был назначен циклоспорин в дозе 6,5 мг/кг массы тела в сутки (70 мг в сутки). В связи с развитием гемфагоцитарного синдрома, проявившегося лейкопенией, нейтропенией, больному назначался филграстим (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения. На фоне лечения состояние мальчика улучшилось: купированы гипертермический синдром (сохранялись ежедневные подъёмы температуры до субфебрильных цифр), недостаточность кровообращения, уменьшились симптомы интоксикации, сократились размеры печени. Дома ребёнок продолжал получать преднизолон *per os* в дозе 5 мг (0,4 мг/кг массы тела) в сутки, циклоспорин 70 мг (6,5 мг/кг массы тела) в сутки. Через 2 нед после выписки из стационара у пациента развился суставной синдром – припухлость, боль и ограничение движений в голеностопных суставах, с сентября 2006 г. – в коленных, тазобедренных суставах, межфаланговых суставах пальцев рук.

В октябре 2006 г. при повторной госпитализации в стационар г.Москвы диагноз был пересмотрен в пользу системного варианта ЮИА. При поступлении в стационар состояние мальчика было тяжёлым за счёт гектической лихорадки, выраженной интоксикации, полиартикулярного суставного синдрома, миокардита, полисерозита. Доза преднизолона вновь была повышена до 10 мг в сутки (1 мг/кг массы тела в сутки), проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 250 мг на введение (25 мг/кг массы тела на введение), вводился иммуноглобулин человеческий нормальный. Также мальчик продолжал получать циклоспорин в дозе 70 мг в сутки, нестероидные противовоспалительные препараты. На фоне проводимого лечения состояние ребёнка несколько улучшилось – реже отмечались подъёмы температуры, уменьшилась выраженность артралгий.

В ноябре 2006 г. пациент был переведён в специализированный детский ревматологический стационар г. Москвы. После обследования диагноз был подтверждён, продолжена глюкокортикоидная терапия (в том числе пульс-терапия метилпреднизолоном), доза циклоспорина снижена до 50 мг в сутки (5 мг/кг массы тела в сутки), назначен метотрексат в дозе 10 мг/м^2 поверхности тела в неделю. На фоне лечения положительной динамики не отмечено.

С ноября 2006 по август 2007 г. ребёнок наблюдался в специализированном детском отделении по месту жительства. Получал глюкокортикоидную терапию – метилпреднизолон, сначала в дозе 8, затем – 20 мг в сутки (2,5 мг/кг массы тела в сутки по преднизолону), внутрисуставные инъекции триамцинолона, периодически – пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 15-20 мг/кг массы тела на введение; иммуносупрессивную терапию – циклоспорин 50 мг в сутки, метотрексат 5 мг в неделю внутримышечно, нестероидные противовоспалительные препараты, иммуноглобулин человеческий нормальный.

На фоне лечения состояние мальчика стабилизировалось, но при снижении дозы перорального метилпреднизолона до 10 мг в сутки вновь появились ежедневные подъёмы температуры, усилились воспалительные изменения в суставах, ухудшилась их функция.

В декабре 2007 г. больной был впервые госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН. Состояние при поступлении было расценено как тяжёлое, отмечалась выраженная интоксикация, гепатомегалия. Суставной синдром был генерализованным, с вовлечением шейного отдела позвоночника, плечевых, локтевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей рук. Утренняя скованность длилась не менее 3-4 часов. Также обращали внимание признаки синдрома экзогенного гиперкортицизма (ожирение, гипертрихоз, артериальная гипертензия) в сочетании с симптомами хронической надпочечниковой недостаточности (подъёмы температуры тела в утренние часы до 38-39ºС, длительная утренняя скованность, гиперпигментация кожи над суставами).

Мальчик с трудом ходил, не мог сжать пальцы в кулак, сесть на корточки. В клиническом анализе крови: отмечалось ускорение СОЭ до 47 мм/час, число лейкоцитов было повышено до 23 х 10^9/л, число тромбоцитов – до 1624 х 10^9/л. Было выявлено повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 26,6 мг/л (при норме до 5 мг/л). На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторного обследования пациенту был установлен диагноз: Системный ювенильный идиопатический артрит (лихорадка, гепатомегалия, генерализованный суставной синдром, в анамнезе – миокардит, полисерозит). Также была констатирована выраженная гормонозависимость в сочетании с резистентностью к глюкокортикоидам, синдром экзогенного гиперкортицизма. На момент первой госпитализации в ревматологическое отделение доза перорального метилпреднизолона у больного составила 10 мг в сутки (1 мг/кг массы тела в сутки по преднизолону).

Учитывая тяжесть состояния, неэффективность глюкокортикоидной терапии было принято решение о проведении пульс-терапии метотрексатом в сочетании с циклоспорином в дозе 4,5 мг/кг массы тела в сутки, которая по нашим данным высоко эффективна при системном варианте болезни даже у гормонозависимых больных. Пациент получил 8 введений метотрексата в дозе 26 мг (50 мг/м^2 поверхности тела в неделю). Доза циклоспорина оставалась прежней – 50 мг в сутки (4,6 мг/кг массы тела в сутки). На фоне лечения состояние мальчика оставалось тяжёлым: сохранялись подъёмы температуры в утренние часы 4-5 раз в неделю, утренняя скованность длительностью 3-4 часа. К пятому введению метотрексата несколько увеличился объём движений в суставах больного.

Вместе с тем, по данным лабораторного обследования высокая активность болезни сохранялась. В клиническом анализе определялся лейкоцитоз (число лейкоцитов – 18,3 х 10^9/л), тромбоцитоз (число тромбоцитов – 1341 х 10^9/л), повышение СОЭ до 35 мм/час, а также повышение сывороточного уровня СРБ – до 16,9 мг/л.

Анализ состояния пациента свидетельствовал как о неэффективности и традиционной противоревматической терапии, и комбинированной терапии метотрексатом в сочетании с циклоспорином. У ребёнка были все показания для повышения дозы метилпреднизолона для перорального приёма. В то же время, у больного уже имел место ряд побочных эффектов глюкокортикоидной терапии: избыточное развитие подкожной жировой клетчатки, перераспределение её по кушингоидному типу, гипертрихоз, артериальная гипертензия, стероидная катаракта. Мальчик остановился в росте (на уровне 96 см, что соответствует росту 3-х летнего ребёнка, этот рост сохранялся в течение 1,5 лет). Тем не менее, даже высокая доза метилпреднизолона для перорального приёма (1 мг/кг массы тела по преднизолону) не индуцировала развитие ремиссии, то есть имела место гормонорезистентность. Дальнейший приём глюкокортикоидов в той же или более высокой дозе был бы не только малоэффективным, но и привёл бы к усугублению имевшихся побочных эффектов – развитию нанизма, слепоты, с высокой долей вероятности – компрессионного перелома позвоночника.

Всё вышеизложенное дало основание воздержаться от повышения дозы глюкокортикоидов *per os* и начать терапию биологическим агентом – ритуксимабом. Назначение препарата было одобрено локальным Этическим комитетом НЦЗД РАМН. Учёный совет НЦЗД разрешил применение препарата ритуксимаб у детей с ЮИА в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН. Родители ребёнка подписали информированное согласие на применение препарата.

До начала терапии ритуксимабом у больного отмечался генерализованный суставной синдром, с поражением всех групп суставов, системные проявления заболевания, высокие клинические и лабораторные показатели активности. Перед введением ритуксимаба проводилась инфузия трописетрона в дозе 3 мг. Во время первой инфузии ритуксимаба у мальчика отмечалась гриппоподобная реакция: резкий подъём температуры до 40ºС, артралгии, озноб, которые купировались после внутривенного введения 250

мг (9,8 мг/кг) метилпреднизолона. Последующие введения ритуксимаба проводились с предварительной инфузией 100 мг метилпреднизолона и 3 мг трописетрона для снижения риска развития трансфузионных реакций. Анализ темпов развития эффекта ритуксимаба показал, что к 4-й нед от начала терапии длительность утренней скованности уменьшилась до 1 часа, прекратились подъёмы температуры, нарос объём движений в поражённых суставах, снизилась активность заболевания.

Инфузии ритуксимаба проводились на фоне инъекци метотрексата в дозе 17,5 мг в неделю (25 мг/м^2 поверхности тела в неделю).

Через 12 нед после введения ритуксимаба был проведён контроль эффективности терапии. У пациента не возобновлялись подъёмы температуры, уменьшилось время утренней скованности, улучшилась функция поражённых суставов, значительно снизились лабораторные показатели активности болезни. Таким образом, благодаря назначению ритуксимаба удалось без повышения дозы глюкокортикоидов для перорального введения и без внутривенного введения высоких доз метилпреднизолона стабилизировать состояние больного тяжёлым системным вариантом ЮИА.

Через 24 недели эффект от терапии сохранялся, однако был проведён очередной курс терапии ритуксимабом. Целью данного назначения являлась стабилизация ремиссии для получения возможности снижения дозы метилпреднизолона для перорального приёма у мальчика с тяжёлой зависимостью от глюкокортикоидов. Ритуксимаб вводился четырёхкратно, в дозе 200 мг на введение (375 мг/м^2 на введение), по выше указанной схеме. Инфузия ритуксимаба проводилась с предварительным введением 3 мг трописетрона. Метилпреднизолон предварительно не вводился. Инфузионных реакций на введение ритуксимаба отмечено не было. Хорошее самочувствие ребёнка, отсутствие системных проявлений, снижение лабораторных показателей активности болезни позволили начать снижение дозы перорального метилпреднизолона.

Через 14 нед после второго курса терапии ритуксимабом у мальчика был отмечен эпизод нейтропении, который был купирован после подкожного введения филграстима – из расчета 5 мкг/кг массы тела на введение, 1 раз в сутки, в течение последовательных 5-ти дней. В последующем данное осложнение не возникало.

В течение 24-х недель после первого курса лечения состояние ребёнка оставалось стабильным, рецидива системных проявлений не было. Однако сохранялся активный суставной синдром. В связи с этим был проведён второй курс лечения по выше описанной схеме.

Значительное улучшение состояния было зарегистрировано после второго курса ритуксимаба, на 48 нед наблюдения. К 48-й нед число суставов с активным артритом уменьшилось в 7 раз, исчезла утренняя скованность, боль в суставах, было отмечено небольшое увеличение уровня гемоглобина в эритроцитах, снизились число тромбоцитов, СОЭ и сывороточный уровень СРБ.

Всего ребёнку было проведено 4 курса лечения ритуксимабом с интервалом в 24 нед, общая длительность наблюдения за больным составила 114 нед. На всём протяжении наблюдения инфузионных реакций на введение ритуксимаба не было отмечено (за исключением самого первого введения). Эпизод нейтропении также был только один (после 2-го курса лечения ритуксимабом). Состояние мальчика на протяжении этого времени оставалось стабильным, самочувствие – хорошим. У ребёнка полностью восстановился объём движений во всех поражённых суставах, купированы экссудативные изменения в них, однако, по-прежнему, сохраняется умеренная гипохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, незначительное повышение сывороточной концентрации СРБ.

Хороший эффект от терапии позволил снизить дозу метилпреднизолона *per os* к сентябрю 2009 г. до 7 мг/сут. У ребёнка значительно уменьшилась выраженность признаков экзогенного гиперкортицизма: гипертрихоза, проявлений артериальной гипертензии, плотности стероидной катаракты.



Рис. 1. Общий вид больного до (А) и на фоне (Б) лечения ритуксимабом.

До лечения: экссудативные изменения в коленных и голеностопных суставах. После лечения (96 неделя наблюдения): отсутствие экссудативных изменений в суставах

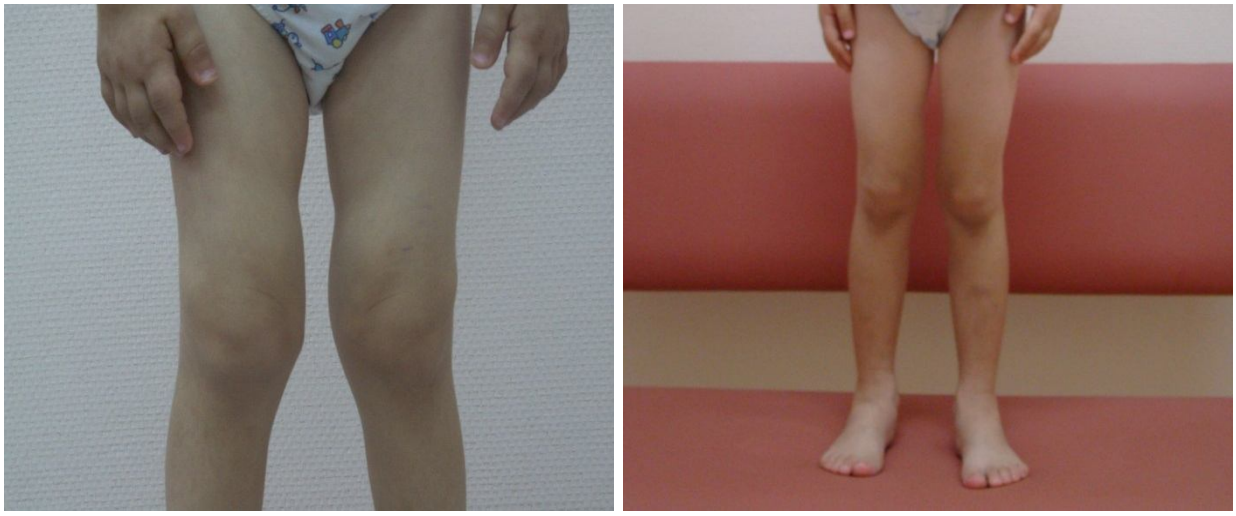


Рис. 2. Экссудативные изменения в коленных суставах до лечения ритуксимабом (А) и их отсутствие (Б), в том числе и в голеностопных суставах, через 96 нед терапии.



Рис. 3. Функциональная способность локтевых и лучезапястных суставов до (А) и на фоне (Б) терапии ритуксимабом (96 нед наблюдения)



Рис. 2. Экссудативные изменения в коленных суставах до лечения ритуксимабом (А) и их отсутствие (Б), в том числе и в голеностопных суставах, через 96 нед терапии.



Рис. 5. Припухлость суставов кистей до лечения (А) и ее отсутствие после (Б) терапии ритуксимабом

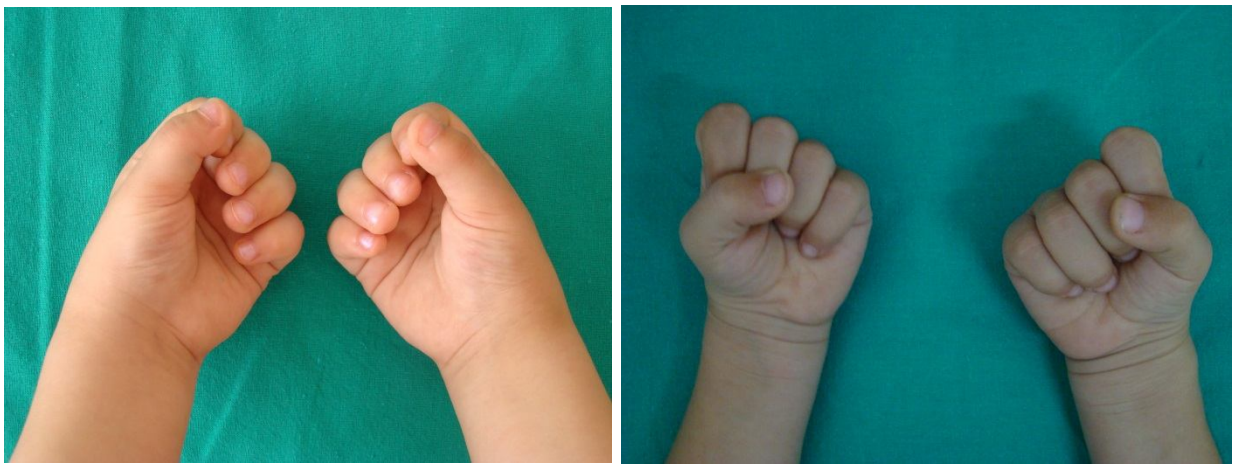


Рис. 6. Функциональная способность межфаланговых суставов пальцев кистей до (А) и на фоне (Б) терапии ритуксимабом (96 нед наблюдения)

Клинический пример 3.

Пациентка П., 10 лет, заболела в июне 2003 г. (в возрасте 2 лет), когда после травмы у нее появилась припухлость правого коленного и левого лучезапястного суставов. Была консультирована хирургом в ДРБ по месту жительства, исключена острая хирургическая патология. Ребенку были назначены мази, содержащие НПВП. Эффекта от лечения не отмечалось. Через несколько дней у пациентки начались подъемы температуры тела до 38°С в утренние часы, появилась припухлость обоих коленных голеностопных суставов и мелких суставов кистей рук.

В начале июля 2009 г. больная была госпитализирована в кардиоревматологическое отделение в стационар по месту жительства. Состояние ребенка было расценено как тяжелое. Отмечались ежедневные подъемы температуры тела до 38–39°С, экссудативные изменения в лучезапястных, коленных, голеностопных суставах, мелких суставах кистей и стоп, выраженная болезненность и ограничение движений в них. Из-за боли в суставах при движении девочка не могла ходить. В клиническом анализе крови были выявлены лейкоцитоз до 18 х 10^9/л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ до 66 мм/час; в иммунологическом анализе крови — резко положительный СРБ (++++). В ходе проведенного обследования у пациентки исключалось течение инфекционного и онкогематологического процессов. Был установлен диагноз ювенильный ревматоидный артрит, аллерго-септический вариант. Девочке назначались НПВП, проводилась внутривенная терапия метилпреднизолоном. Отсутствие эффекта от терапии явилось основанием для назначения преднизолона для перорального приема в суточной дозе 20 мг (около 1,3 мг/кг массы тела в сут). Также был назначен метотрексат в дозе 2,5 мг/нед (7,5 мг/м^2 стандартной поверхности тела в нед). На фоне лечения прекратились подъемы температуры, купировалась припухлость пораженных суставов, восстановился объем движений в них, нормализовались лабораторные показатели активности болезни. Пациентка

была выписана под наблюдение детского ревматолога с рекомендациями постепенного снижения дозы преднизолона для перорального приема.

Состояние девочки ухудшилось в ноябре 2003 г., когда после перенесенной ОРИ на фоне снижения дозы преднизолона до 10 мг/сут, вновь появились экссудативные изменения в коленных и голеностопных суставах, болезненность и ограничение движений в них, подъемы температуры тела до субфебрильных цифр. В клиническом анализе крови были выявлены лейкоцитоз до 16 х 10^9/л, ускорение СОЭ до 54 мм/час; в иммунологическом анализе крови — положительный СРБ (+++). Ребенку проводились внутривенные инфузии метилпреднизолона и внутрисуставные инъекции триамцинолона, доза метотрексата была повышена до 15 мг/м^2 стандартной поверхности тела в нед. На фоне лечения состояние пациентки несколько улучшилось: прекратились подъемы температуры, нарос объем движений в суставах, однако полностью купировать суставной синдром не удалось, сохранялись жалобы на утреннюю скованность длительностью до 60 мин.

Очередное обострение болезни развилось в январе 2004 г. Оно проявлялось фебрильной лихорадкой, экссудативными изменениями в суставах и высокими лабораторными показателями активности. Несмотря на внутривенные инфузии и внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, сохранялась высокая активность заболевания.

Весной 2004 г. девочка была госпитализирована в ревматологическое отделение одной из московских клиник. Состояние было расценено как среднетяжелое. Отмечались экссудативные изменения в лучезапястных, коленных и голеностопных суставах. В клиническом анализе крови были выявлены лейкоцитоз до 14 х 10^9/л, ускорение СОЭ до 24 мм/час; в иммунологическом анализе крови — положительный СРБ (+). Ребенку была продолжена терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 стандартной поверхности тела в нед в сочетании с НПВП (нимесулидом); были проведены внутрисуставные пункции с введением бетаметазона. Пациентка была

выписана из клиники с рекомендациями продолжать снижение дозы преднизолона.

В течение последующих 5 лет ребенок наблюдался у кардиоревматолога по месту жительства. Состояние девочки несколько улучшилось, реже отмечались обострения суставного синдрома, тем не менее внутрисуставные введения клюкокортикоидов (ГК) проводились с частотой 1 раз в 2–3 мес. В качестве базисного противоревматического препарата больная продолжала получать метотрексат в дозе 15 мг/м^2 стандартной поверхности тела в неделю. К ноябрю 2008 г. преднизолон для перорального приема был полностью отменен.

Ухудшилось состояние в июле 2009 г., когда после инсоляции девочка начала лихорадить до фебрильных цифр, увеличилось число суставов с активным артритом, суставной синдром вновь стал носить полиартикулярный характер, в процесс вовлеклись шейный отдел позвоночника и тазобедренные суставы. Ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства. Клинические проявления болезни сопровождались повышением лабораторных показателей активности: числа лейкоцитов до 15 х 10^9/л, СОЭ до 42 мм/час, сывороточной концентрации С-реактивного белка (+++).

Ребенку были назначены НПВП (диклофенак), доза метотрексата была повышена до 20 мг/м^2 стандартной поверхности тела в нед, проведены инъекции ГК в коленные и голеностопные суставы. Несмотря на проводимую терапию, состояние девочки не улучшилось. Для определения тактики дальнейшего лечения на 7 год от начала болезни ребенок был направлен в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

При поступлении состояние пациентки было расценено как тяжелое. У ребенка отмечались ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных цифр. Суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей и стоп; девочка неплотно собирала пальцы в кулак;

движения в указанных суставах были ограничены и болезненны. Ребенка беспокоила утренняя скованность продолжительностью до 120 минут. В течение первой половины дня девочка не ходила, себя не обслуживала и нуждалась в постоянной помощи матери. При поступлении в отделение также обращали на себя внимание бледность кожных покровов, «тени» под глазами; больная была плаксива и эмоционально подавлена. При обследовании в клиническом анализе крови отмечались лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение СОЭ, в иммунологическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации СРБ до 20 норм. По данным компьютерной томографии коленных суставов выявлен околосуставной остеопороз, единичные эрозии костной ткани. Пациентке был выставлен диагноз: системный ювенильный идиопатический артрит.

Девочке была начата пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м^2 стандартной поверхности тела в нед. Метотрексат вводился внутривенно 1 раз в нед на протяжении 4-х последовательных недель. Было проведено 8 внутривенные инфузий метотрексата. На фоне лечения состояние больной не стабилизировалось: сохранялась фебрильная лихорадка, длительность утренней скованности увеличилась до 180 минут, наросли экссудативные изменения в лучезапястных, коленных и голеностопных суставах, мелких суставах кистей и стоп, (рис. 1а–1л). Наряду с этим, появилось ограничение движений в шейном отделе позвоночника и тазобедренных суставах. В течение первой половины дня девочка не ходила, себя не обслуживала и нуждалась в постоянной помощи матери. По данным контрольного клинического и иммунологического анализов крови активность ревматоидного процесса не снижалась. Состояние больной также утяжелялось развившимся «синдромом отмены» глюкокортикоидов через 1 мес после последнего внутрисуставного введения бетаметазона. Несмотря на развитие синдрома отмены, глюкокортикоиды не вводились.

В данном случае пульс-терапия метотрексатом была полностью неэффективной. Агрессивное течение заболевания, характеризующееся

рецидивирующими системными проявлениями, генерализованным суставным синдромом, высокой иммунологической активностью, гормонозависимостью, неэффективностью проводимой стандартной иммуносупрессивной терапии, явились основанием для назначения пациентке терапии препаратом рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к человеческому рецептору ИЛ 6 — тоцилизумабом.

Препарат вводился внутривенно в дозе 8 мг/кг массы тела 1 раз в 2 недели. Назначение препарата было одобрено Ученым советом, Локальным Этическим и Формулярным комитетами Научного центра здоровья детей РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата.

Анализ темпов развития терапевтического эффекта тоцилизумаба показал, что уже после первого введения купировалась лихорадка, девочка стала более активной, через 2 нед лечения исчезла утренняя скованность, к 8 нед полностью купировались экссудативные изменения в пораженных суставах, значительно нарос объем движений в них; через 4 нед нормализовались лабораторные показатели активности заболевания. Лечение тоцилизумабом также оказало позитивное влияние на качество жизни больной, улучшило физическую активность и эмоциональное состояние (рис. 2а–2к). Через 2 мес терапии у пациентки был зарегистрирован статус неактивной болезни, в связи с чем было принято решение об увеличении интервала между введениями препарата до 4 недель.

Пациентке продолжали проводить внутривенные инфузии тоцилизумаба в дозе 8 мг на кг массы тела 1 раз в 4 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 стандартной поверхности тела в нед в условиях ревматологического стационара в течение последующих 12 мес. Несмотря на увеличение интервала между инфузиями до 4-х нед, обострения внесуставных проявлений ювенильного идиопатического артрита не было, у ребенка сохранялся статус неактивной болезни, а через 6 мес была

зарегистрирована ремиссия ЮИА. В связи с этим полностью отменена терапия НПВП.

Единственными нежелательными явлениями терапии являлись 3 эпизода нейтропении средней степени (снижение нейтрофилов до 1,1–1,3 х 10^9/л) на следующий день после очередной инфузии тоцилизумаба. Число нейтрофилов восстанавливалось после 2-кратного введения филграстима в дозе 5 мкг/кг массы тела.

За год терапии девочка выросла на 9,5 см и прибавила в массе 3 кг.



Рис. 1а. Воспалительные изменения в коленных суставах.



Рис. 1б. Воспалительные изменения в голеностопных суставах и суставах стоп.



Рис. 1в. Функциональная способность лучезапястных суставов до назначения тоцилизумаба.



Рис. 1г. Функциональная способность лучезапястных суставов до назначения тоцилизумаба.



Рис. 1д. Функциональная способность локтевых суставов

до назначения тоцилизумаба.



Рис. 1е. Функциональная способность шейного отдела позвоночника

до назначения тоцилизумаба.



Рис. 1ж. Функциональная способность коленных суставов

до назначения тоцилизумаба.



Рис. 1з. Функциональная способность коленных суставов

до назначения тоцилизумаба.



Рис. 1и. Функциональная способность коленных суставов

до назначения тоцилизумаба.

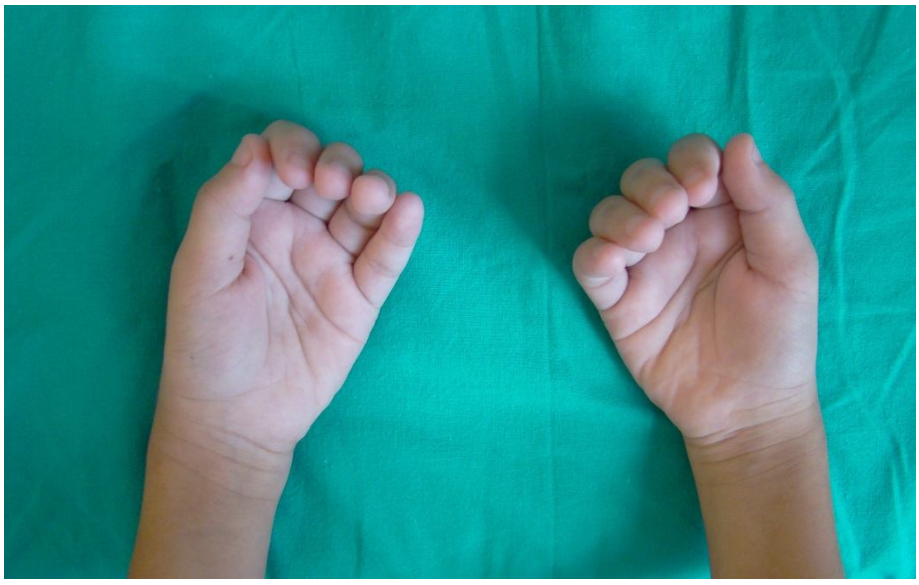


Рис. 1к. Функциональная способность в п/ф и м/ф суставах кистей

до назначения тоцилизумаба.

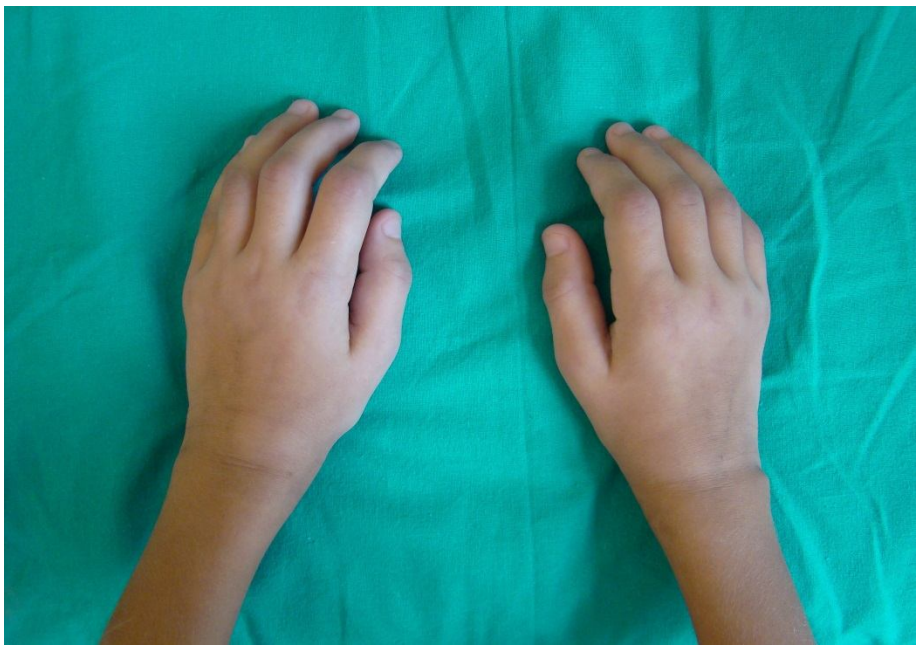


Рис. 1л. Воспалительные изменения в лучезапястных суставах, п/ф и м/ф суставах кистей до назначения тоцилизумаба.

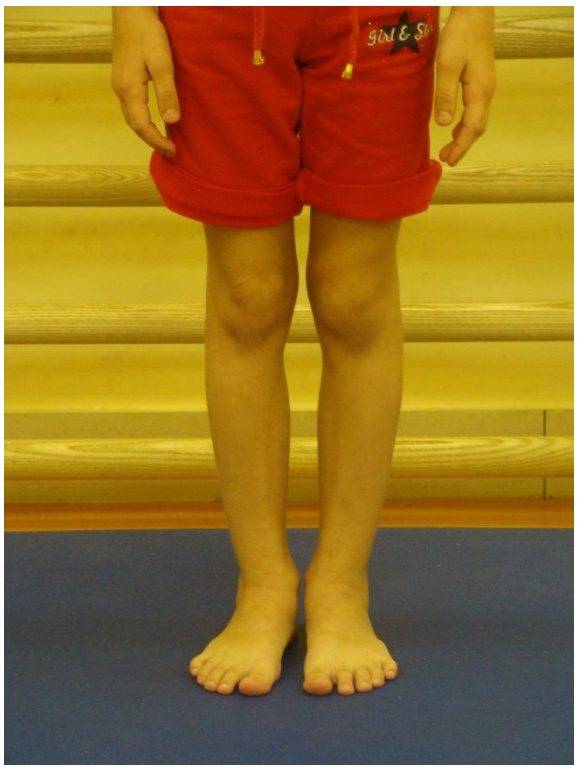


Рис.2а. Отсутствие воспалительных изменений

в коленных и голеностопных суставах на фоне терапии тоцилизумабом



Рис. 2б. Функциональная способность лучезапястных суставов

на фоне терапии тоцилизумабом.



Рис. 2в. Функциональная способность лучезапястных суставов

на фоне терапии тоцилизумабом.



Рис. 2.г. Функциональная способность локтевых суставов

на фоне терапии тоцилизумабом.

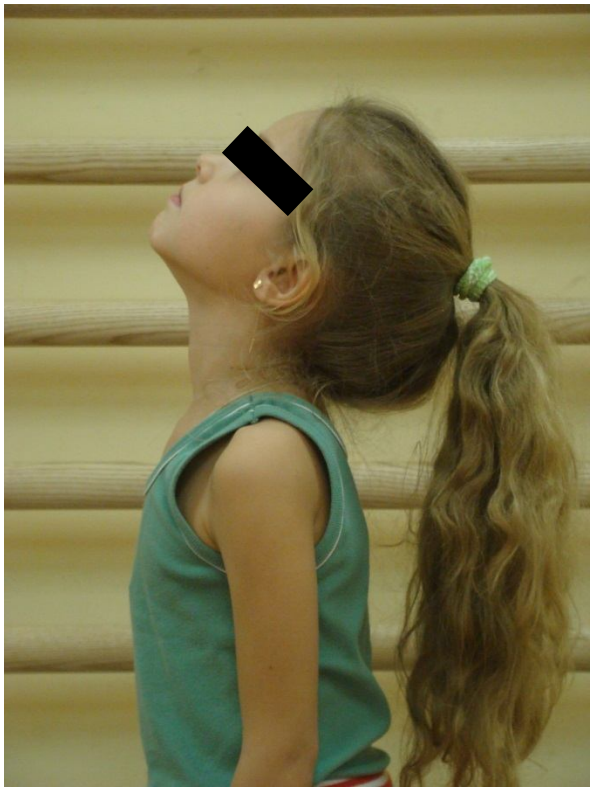


Рис. 2д. Функциональная способность шейного отдела позвоночника на фоне терапии тоцилизумабом.



Рис. 2е. Функциональная способность коленных суставов

на фоне терапии тоцилизумабом.

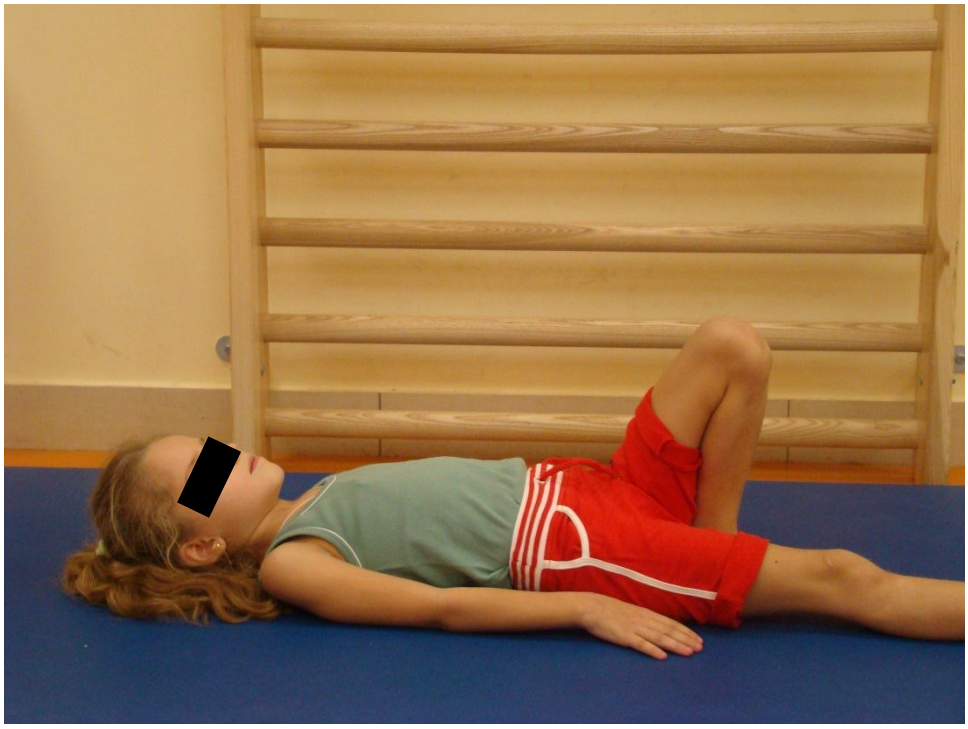


Рис. 2ж. Функциональная способность коленных суставов

на фоне терапии тоцилизумабом.



Рис.2з. Функциональная способность коленных суставов

на фоне терапии тоцилизумабом.

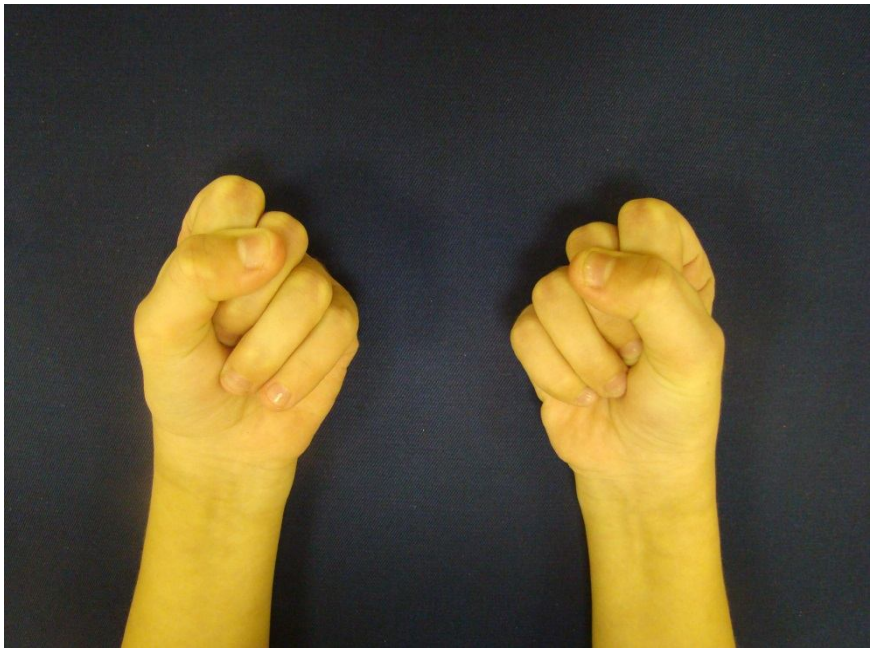


Рис. 2и. Функциональная способность п/ф и м/ф суставов кистей

на фоне терапии тоцилизумабом.

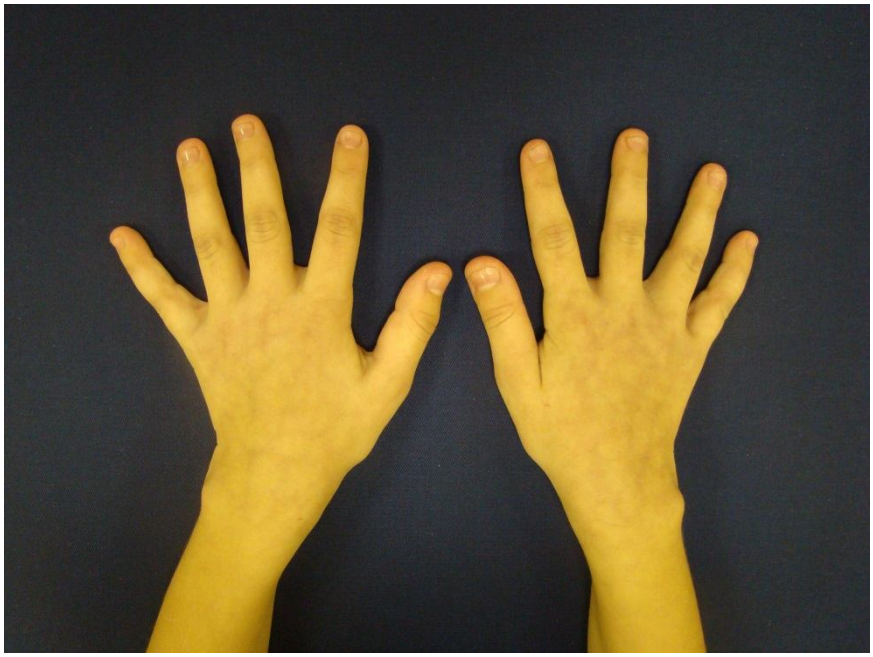


Рис. 2к. Отсутствие воспалительных изменений в лучезапястных суставах, п/ф и м/ф суставах кистей на фоне терапии тоцилизумабом.

Клинический пример 4.

Пациент А., возраст 11 лет, наблюдается в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН с марта 2006 г. Ребенок от 2-й беременности (1-я беременность закончилась искусственным прерыванием), от матери с врожденным пороком сердца, родился путем срочных родов посредством Кесарева сечения. Масса при рождении составила 3300 г, длина тела — 53 см. Из родильного дома мальчик был переведен на второй этап выхаживания с диагнозом: «Перинатальная энцефалопатия (синдром угнетения)». С 3 мес жизни находился на искусственном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику. Перенесенные заболевания: частые острые респираторные инфекции, на отит первом году жизни, в возрасте 3 мес — ветряная оспа. Наследственный анамнез по заболеваниям соединительной ткани не отягощен.

Мальчик заболел в июне 2004 г. в возрасте 2 лет, когда появились боль и припухлость в области левого коленного сустава. В клиническом анализе крови: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 27мм/ч, концентрация гемоглобина (Hb) — 96 г/л, число лейкоцитов — $8{,}2\times10^9$/л. В иммунологическом анализе крови: ревматоидный фактор отрицательный. Ребенок лечился по месту жительства с диагнозом: «Реактивный артрит». Получал нестероидные противовоспалительные и антибактериальные препараты, глюкокортикоиды внутрисуставно с положительным эффектом. Однако через 6 мес, после перенесенной острой респираторной инфекции у ребенка развились островоспалительные изменения в коленных суставах, мелких суставах кистей, появилась утренняя скованность длительностью до 40 мин. В клиническом анализе крови: повышение СОЭ до 62 мм/ч, гипохромная анемия (Hb 85 г/л), лейкоцитоз — $14{,}5\times10^9$/л. В иммунологическом анализе крови: значительное повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) (+++). Ребенку был выставлен диагноз: «Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит».

Назначен метотрексат *per os* в дозе 10 мг/м^2 поверхности тела в нед, нестероидные противовоспалительные препараты, также проводились внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов. Несмотря на лечение, суставной синдром постоянно рецидивировал, в патологический процесс вовлекались новые суставы: голеностопные, тазобедренные, височно-нижнечелюстные, шейный отдел позвоночника. Сохранялись высокие лабораторные показатели активности заболевания. Через 1 год метотрексат был отменен и назначен циклоспорин в дозе 4,5 мг/кг массы тела в сут,. однако положительный эффект был кратковременным, отмечался только на фоне внутривенного или внутрисуставного введения глюкокортикоидов. Через 1,5 года от начала заболевания у пациента манифестировали внесуставные проявления болезни: фебрильная лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, развился генерализованный суставной синдром, ребенок перестал самостоятельно ходить, сохранялись высокие лабораторные показатели активности заболевания, появились деструктивные изменения в суставах по данным рентгенологического обследования.

В стационаре по месту жительства диагноз был пересмотрен и стал трактоваться как: «Системный ювенильный идиопатический артрит». Ввиду тяжести состояния ребенку решено назначить преднизолон *per os* в дозе 5 мг/сут, который он получал в течение 6 мес. Неоднократно проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в максимальной дозе 250 мг. Мальчик продолжал принимать циклоспорин, получал циклофосфамид в суммарной дозе 1 г. На фоне глюкокортикоидной и иммусупрессивной терапии у пациента регистрировали частые инфекционные осложнения, по поводу которых проводилась антибактериальная и противогрибковая терапия, внутривенные инфузии иммуноглобулина человеческого нормального.

Впервые в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН ребенок поступил в марте 2006 г, через 2 года от начала заболевания. Состояние при поступлении расценено как крайне тяжелое за счет фебрильной лихорадки, хронической интоксикации, надпочечниковой недостаточности и генерализованного

суставного синдрома; при физикальном обследовании отмечены выраженная мышечная и общая гипотрофия, экссудативные изменения в коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых, мелких суставах кистей; резкое ограничение и болезненность движений во всех суставах, включая тазобедренные (сгибание, разведение 70^0, ротация), челюстно-височные и шейный отдел позвоночника; веретенообразная деформация пальцев рук; отечность в области лодыжек, ахилловых сухожилий. Наблюдалось ограничение функциональной активности, сгибательные контрактуры в коленных, локтевых суставах; до ушей, плечей и лопаток ребенок не доставал, не ходил, не садился на корточки, кулаки не собирал, самостоятельно себя не обслуживал. В клиническом анализе крови: гипохромная анемия (Hb 83 г/л), число лейкоцитов $9{,}4\times10^9$/л, тромбоцитоз (970×10^9/л), повышение СОЭ до 75 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: повышение сывороточного уровня IgG до 1200 мг% (N 823–869), СРБ — до 10,9 мг% (N до 0,8). Со стороны внутренних органов выявлены признаки перикардита (по данным ЭхоКГ — сепарация листков перикарда 5 мм). На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторных и инструментальных методов исследования мальчику подтвержден диагноз: системный ювенильный идиопатический артрит. Также констатирована выраженная гормонозависимость, синдром экзогенного гиперкортицизма, нанизм. При поступлении в клинику рост составил 93 см (отставание в росте от должного значения — 7 см).

С учетом раннего начала заболевания, признаков агрессивного течения сЮИА (внесуставные проявления, генерализованный суставной синдром, высокая иммунологическая активность, гормонозависимость, неэффективность проводимой ранее глюкококртикоидной и иммунодепрессивной терапии), у ребенка имелись показания для проведения терапии генно-инженерными биологическими препаратами. В этот период в Российской Федерации был зарегистрирован 1 препарат — ингибитор фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) инфликсимаб. Пациенту начали

лечение инфликсимабом в дозе 100 мг на 1 введение (8,8 мг/кг массы тела по схеме 0, 2, 6-я нед и далее каждые 8 нед. Выполнено 2 инфузии препарата в марте и апреле 2006 г. Во время 2-й инфузии зафиксировано развитие аллергической реакции, проявлявшейся затруднением дыхания и геморрагической сыпью на коже груди. Реакция купирована внутривенным введением глюкокортикоидов. Развитие тяжелой аллергической реакции послужило основанием для прекращения анти-ФНО-терапии. В качестве иммуноподавляющей терапии мальчик продолжил получать циклоспорин в дозе 70 мг/сут (5 мг/кг массы тела в сут) с кратковременным положительным эффектом. Через 3 нед после внутривенного введения глюкокортикоидов у ребенка вновь отмечено повышение температуры тела до 38,5 ^{0}С, беспокоила длительная утренняя скованность, сохранялся активный суставной синдром с экссудативными изменениями, ограничением подвижности и болезненностью во всех суставах. Периодически развивались явления надпочечниковой недостаточности. В связи с непрерывным рецидивированием внесуставных проявленй и суставного синдрома ребенку инициирована пульс-терапия метотрексатом в дозе 25 мг/нед (50 мг/м^2 поверхности тела в нед) № 8 в сочетании с циклоспорином в дозе 70 мг/сут (5 мг/кг массы тела в сут); также проводились циклы пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг массы тела. На фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии отмечена временная положительная динамика: купировались лихорадка, экссудативные изменения в суставах, наросла функциональная способность, СОЭ снизилась до 23–30 мм/ч. Однако эффект был кратковременным, состояние пациента постепенно ухудшалось, вновь рецидивировала фебрильная лихорадка, сохранялись гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, нарастали слабость, артралгии, утренняя скованность, активность суставного синдрома. Периодически развивались явления надпочечниковой недостаточности, что являлось показанием для внутривенного введения глюкокортикоидов.

Ввиду тяжелого состояния и нарастающей инвалидизации проведены

повторные попытки терапии инфликсимабом в дозе 100 мг на 1 введение (9 мг/кг массы тела) в июле 2006 г., а также пульс-терапии метотрексатом в дозе 55 мг/м^2 поверхности тела в нед № 8 с постепенным снижением дозы до 20 мг/м^2 поверхности тела в нед в сочетании с циклоспорином в дозе 5 мг/кг массы тела в сут. Однако эффекта от терапии получено не было, вновь зарегистрировано развитие аллергической реакции на введение инфликсимаба. У ребенка персистировали фебрильная лихорадка, слабость, артралгии, выраженное ограничение функции и скованность в суставах. По-прежнему положительного эффекта удавалось достичь лишь при введении глюкокортикоидов.

Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности традиционной противоревматической терапии, включая ингибиторы ФНО α. В данном случае присутствовали все показания для назначения глюкокортикоидов для перорального приема. Однако кратковременный эффект глюкокортикоидов для внутривенного и внутрисуставного введения свидетельствовал о том, что пероральный прием преднизолона, с одной стороны, вероятнее всего будет недостаточно эффективен, а, с другой, усилит имеющуюся гормонозависимость, как у большинства детей, страдающих сЮИА. Еще одной причиной отказа от перорального приема преднизолона у данного пациента был высокий риск прогрессирования низкорослости, учитывая такие неблагоприятные факторы как начало болезни в раннем возрасте, системный вариант ЮИА, генерализованное поражение суставов, высокая активность болезни, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, частое парентеральное введение глюкокортикоидов.

Нами было принято решение об инициации анти-В-клеточной терапии у пациента А. Ритуксимаб данному пациенту назначили в дозе 375 мг/м^2 поверхности тела на 1 введение в нед в течение 4 последовательных недель. Назначение препарата было одобрено Локальным этическим комитетом НЦЗД РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. До начала терапии ритуксимабом состояние мальчика

было крайне тяжелым: отмечались фебрильная лихорадка, длительная (в течение 4–5 ч) утренняя скованность, слабость, артралгии, выраженные боли в тазобедренных суставах в ночные часы, ребенок самостоятельно не мог встать с постели. Сохранялся генерализованный суставной синдром, сгибательные контрактуры в коленных и локтевых суставах, выраженное ограничение подвижности во всех группах суставов. Регистрировали высокие лабораторные показатели активности болезни. Перед каждым введением ритуксимаба проводилась инфузия метилпреднизолона в дозе 100 мг. Побочных реакций на введение препарата не было.

Анализ темпов развития эффекта ритуксимаба показал, что через 4 нед после 1-го введения в состоянии ребенка отмечена явная положительная динамика: купировались лихорадка, утренняя скованность, артралгии, уменьшились экссудативные изменения в суставах, значительно нарос объем движений во всех группах суставов, наросла общая активность пациента. К 12-й нед от начала терапии купировались экссудативные изменения в суставах, утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах, значительно снизились лабораторные показатели активности болезни. Зарегистрирована стадия неактивной болезни.

На протяжении следующих 4 лет 3 раза рецидивировали воспалительные изменения в суставах, повышались лабораторные показатели активности болезни. В связи с этим ребенку проведено 3 повторных курса лечения ритуксимабом с промежутком 22, 48 и 156 нед. Повторные курсы анти-В-клеточной терапии вновь индуцировали ремиссию суставного синдрома. Последний курс терапии ритуксимабом проведен в июле 2010 г. За этот период ребенку глюкокортикоиды не вводили, мальчик вырос на 25 см.

В октябре 2011 г., после перенесенной острой респираторной инфекции, у ребенка обострился суставной синдром без внесуставных проявлений. Появились экссудативные изменения в височно-нижнечелюстных суставах, в проксимальных межфаланговых суставах кистей, лучезапястных, локтевых, голеностопных, коленных суставах. Движения в перечисленных суставах

были болезненными, объем движений резко ограничился: пациент не мог присесть на корточки, собрать плотно пальцы в кулак, движения в шейном отделе позвоночника практически полностью отсутствовали, походка была резко нарушена. Утренняя скованность продолжалась до 2,5 ч. При обследовании выявлено также повышение сывороточной концентрации СРБ до двух норм. Учитывая обострение только суставного синдрома, длительную (в течение 4 лет) ремиссию системных проявлений, было принято решение о переключении на генно-инженерный биологический препарат с другим механизмом действия — блокатор ФНО α адалимумаб. Препарат вводили подкожно, в дозе 40 мг, 1 раз в 2 нед. Аллергической реакции на введение препарата зарегистрировано не было. Мальчик продолжал получать циклоспорин в дозе 3,5 мг/кг массы тела в сут, метотрексат в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед. Уже через 1 нед от начала терапии отмечена положительная динамика суставного синдрома в виде уменьшения длительности утренней скованности до 15 мин; через 3 нед практически полностью купировались воспалительные изменения в суставах , значительно увеличился объем движений в них. Стадия неактивной болезни зарегистрирована через 4 нед от начала терапии, а ремиссия сЮИА — через 7 мес на основании отсутствия системных проявлений болезни, суставов с активным артритом, утренней скованности, нормальных показателей СОЭ и СРБ. В связи с длительной ремиссией болезни через 1 год от начала терапии адалимумабом отменен циклоспорин, продолжено лечение метотрексатом в прежней дозе.

Обсуждение результатов исследования

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний у детей, которое в отсутствии эффективной терапии приводит к быстрой инвалидизации пациентов [4,127,130,145,171,180,196]. Наиболее тяжело протекает системный вариант заболевания (сЮИА), он характеризуется тяжелыми, иногда опасными для жизни внесуставными проявлениями – фебрильной лихорадкой, сыпью, серозитом, органомегалией. Кроме того, именно с сЮИА связано развитие такого грозного осложнения, как синдром активации макрофагов.

На протяжении многих лет системный ЮИА рассматривался как практически некурабельное заболевание. Терапия основывалась на применении высоких доз глюкокортикоидов и НПВП, которые не способны оказывать контролирующее влияния на течение болезни и предотвращать развитие костно-хрящевой деструкции. При снижении дозы глюкокортикоидов до поддерживающей, как правило, развивается тяжелое обострение заболевания [1,4].

С конца 80-х годов XX века одним из основных препаратов, применяемых при ЮА, является метотрексат, эффективность и безопасность которого соответствует современным критериям "медицины, основанной на доказательствах" [231]. И хотя, терапия "стандартными" иммунодепрессантами в максимально эффективных и переносимых дозах, начиная с самого раннего периода болезни, действительно позволила улучшить непосредственный (подавление боли и воспаления суставов) и даже отдаленный (снижение риска инвалидности) прогноз у многих пациентов, в целом результаты лечения ЮИА, особенно системного варианта болезни, до недавнего времени не внушали оптимизма [231]. Примерно у половины больных иммунодепрессанты недостаточно эффективно контролируют клинические проявления ЮИА и прогрессирование

деструктивного процесса в суставах, часто вызывают побочные реакции, ограничивающие возможность применения этих препаратов в дозах, необходимых для достижения стойкого клинического эффекта. Кроме того, исследователями была показана недостаточная эффективность метотрексата в стандартных и низких дозах при сЮИА [231].

В последние годы взгляд на сЮИА как на потенциально неизлечимое и прогностически неблагоприятное заболевание был пересмотрен [4, 176,180,189,192]. Это во многом связано с расширением возможностей ранней диагностики сЮИА и с разработкой генно–инженерных биологических препаратов, которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза этого тяжелого заболевания[4, 176,180,189,192].

Несмотря на существование различных классов ГИБП, лечение системного ювенильного идиопатического артрита представляет сложную терапевтическую проблему.

Первыми ГИБП, которые были внедрены в ревматологическую практику, стали ингибиторы ФНОа (инфликсимаб и этанерцепт) [4,111,128,129,174,185,186]. Это была новая потенциально эффективная терапевтическая опция для лечения системного ЮИА. Однако, попытки назначения ингибиторов ФНОа при ЮИА с активными внесуставными проявлениями оказались неудачными [4,111,128,129,174,185,186]. Учитывая, низкую эффективность стандартных доз метотрексата, его комбинации с циклоспорином, ингибиторов ФНОа, гормонзависимость и гормонрезистентность, которая, как правило, развивается у пациентов с сЮИА, длительно получающих глюкокортикоидные гормоны, в ревматологическом отделении ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН было инициировано настоящее исследование.

Исследование было проспективным, когортным, проводилось в несколько этапов в течение 10 лет. Пациенты включались в исследование постепенно по мере развития терапевтических технологий лечения и их регистрации на территории РФ.

Целью исследования была разработка и внедрение в детскую ревматологическую приктику новых эффективных технологий лечения системного ювенильного идиопатического артрита.

Исследование проводилось в несколько этапов.

На первом этапе (2004-2008гг) проводились оценка эффективности и безопасности пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м^2/нед у 80 пациентов, на втором этапе (2006-2011гг) – химерных моноклональных антител к CD 20+ В лимфоцитам - ритуксимаба у 60 больных, на третьем этапе (2009-2013гг) – гуманизированных антител к ИЛ6 – тоцилизумаба у 75 детей, на четвертом этапе (2011-2013гг) - оценка эффективности и безопасности «переключения» на второй противоревматический препарат, в том числе ГИБП, с другим механизмом действия.

При проведении сравнительного анализа эффективности и безопасности метотрексата в высокой дозе (I группа), ритуксимаба (II группа) и тоцилизумаба (III группа), использовались ретроспективные данные по каждой группе.

За 10 лет в исследование было включено 184 пациента (215 случаев) с системным ЮИА (118 девочек и 66 мальчиков) в возрасте от 1 до 18 лет. Средний возраст составил 8 (4;12,5) лет, средняя длительность болезни – 3,5 (1;6,4) года. Соотношение мальчиков и девочек – 1:1,8.

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

На момент включения в исследование у всех пациентов отмечались экстраартикулярные проявления болезни: у 169/184 (92%) - фебрильная лихорадка (от 1 до 4 подъемов в сутки), протекавшая с ознобом, миалгиями и артралгиями; у 96/184 (52%) - пятнистая, линейная сыпь, локализовавшаяся преимущественно на коже туловища и конечностей, усиливавшаяся на высоте лихорадки; у 160/184 (87%) - лимфаденопатия, у 108/184 (59%) пациентов - гепатомегалия и/или спленомегалия. У 74/184 (40%) детей диагностировались тяжелые, жизнеугрожающие внесуставные проявления

болезни: у 41/184 (22%) - кардит, (подтвержденный данными ЭХО-КГ), у 21/184 (12%) – пневмонит (подтвержденный данными КТ-ОГК), у 11/184 (6%) – полисерозит.

Перед началом исследования у 171/184 (93%) пациентов выявлялся активный артрит, из них: у 133/171 (78%) – полиартрит, у 38/171 (22%) – олигоартрит. У 13/171 (7%) больных были выраженные артралгии. Число суставов с активным артритом составляло 10 (6;16).

У 41/184 (22%) детей поражение суставов не сопровождалось функциональными нарушениями (ФК I); у 143/ 184 (78%) были функциональные нарушения различной степени выраженности: у 85/184 (46%) функциональные нарушения не приводили к ограничению способности к самообслуживанию (ФК II); у 41/184 (22%) – наблюдалось выраженное ограничение способности к самообслуживанию (ФК III); у 17/184 (10%) - нарушение функции, приводящее к полной потере возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки (ФК IV). Медиана показателя числа суставов с нарушением функции составила 11(6;17).

По специальному вопроснику CHAQ у 80% пациентов наблюдалась выраженная (индекс CHAQ>1,5), у 20% – умеренная функциональная недостаточность (индекс CHAQ<1,5). Медиана показателя индекса CHAQ составила 1,6 (1,3;1,8).

Высокая клиническая активность болезни сопровождалась значительным повышением лабораторных показателей активности у пациентов всех групп.

В клиническом анализе крови показатель СОЭ был повышен у 165/184 (90%), уровень С-реактивного белка в сыворотке крови - у 174/184 (95%) больных. Гипохромная анемия отмечалась у 119/184 (65%) пациентов, тромбоцитоз - у 132/184 (72%), лейкоцитоз - у 101/184 (55%) детей.

Таким образом, у детей всех групп перед включением в исследование были активные внесуставные проявления, у 171/184 (93%) - активный артрит, у

143/184 (78%) - функциональная недостаточность, у 184 (100%) - высокие лабораторные показатели активности.

Наиболее тяжело на момент включения в исследование заболевание протекало у пациентов, которым был назначен ритуксимаб. В этой группе наблюдалось достоверно большее число системных проявлений на одного больного, включая опасные для жизни (у 40%) и суставов с активным артритом, чем у пациентов I и III группы, соответственно, ($p<0,03$; $p<0,05$).

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

До начала исследования всем больным проводилась противоревматическая терапия в различных режимах.

Иммунодепрессанты получали 180/184 (98%) пациентов, из них: 72/184 (40%) - метотрексат, 97/184 (53%) - метотрексат с циклоспорином, 1/184 (1%) – мофетила микофенолат, 4/184 (2%) – лефлуномид, 6/184 (3%) – сульфасалазин.

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

Наряду с классическими иммунодепрессантами, 78/184 (42%) пациентов получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): инфликсимаб - 7, 19 и 17 пациентов 3-х групп, соответственно; ритуксимаб - 22 больных III группы, тоцилизумаб – 5 пациентов II группы, адалимумаб и этанерцепт – по 6 пациентов III группы, соответственно.

Вариант начала болезни в течение первых 3-6 недель определялся в соответствии с критериями ILAR [166] (Международной лигой ревматологических ассоциаций), согласно которым системный артрит – это артрит, сопровождающийся или с предшествующей документированной лихорадкой в течение минимум 2 недель в сочетании с двумя и более нижеперечисленными признаками: перемежающаяся, летучая, эритематозная сыпь, серозит, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия и/или спленомегалия.

Пациенты исключались из исследования при наличии: псориаза у ребенка или родственников первой степени родства; артрита, ассоциированный с HLA B27 у мальчиков в возрасте старше 6 лет; анкилозирующего спондилита, ассоциированный с энтезитом, сакроилиита при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдрома Рейтера, переднего увеита у родственников первой степени родства; наличия ревматоидного фактора не менее, чем в двух анализах в течение 3 месяцев.

У всех пациентов был проанализирован анамнез заболевания, включая длительность и возраст его дебюта, особенности клинических проявлений (выраженность внесуставных проявлений заболевания, активность суставного синдрома), предшествующая терапия.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, принятое в детской ревматологии.

На первом этапе нашей работы мы оценивали эффективность пульс-терапии метотрексатом у 60 пациентов с сЮИА.

Анализ результатов этого этапа исследования показал, что пульс-терапия метотрексатом была высоко эффективна у 45% тяжелого контингента пациентов с системными ЮИА, резистентным к лечению глюкокортикоидами, иммунодепрессантами, ингибиторами ФНОа.

Пульс-терапия метотрексатом индуцировала ремиссию внесуставных проявлений болезни, включая такие опасные для жизни, как кардит, серозит,

фебрильная лихорадка у 76% больных, тяжелого инвалидизирующего артрита - у 60% детей, ремиссию болезни – у 45% пациентов.

Средняя продолжительность ремиссии болезни после пульс-терапии метотрексатом составила 15,7 (13,5;19,8) месяцев (минимальная – 6 месяцев, максимальная – 22 месяца).

Выживаемость пульс-терапии метотрексатом составила 86%, 64% и 52%, через 6, 12 и 24 месяца, соответственно. Основными причинами отмены были первичная и вторичная неэффективность, а также парциальная неэффективность препарата.

Пульс-терапия метотрексатом в сочетании или без циклоспорина хорошо переносилась у 48/80 (60%) пациентов. Нежелательные явления развились у 32/80 (40%) пациентов. Частота трансфузионных реакций составила 1,7, инфекционных осложнений – 2,0, миелотоксических и гепатотоксических реакций – 1,9 на 100 пациенто-лет. Нежелательные явления были не тяжелыми, купировались на фоне симптоматической и этиотропной терапии и не являлись основанием для отмены пульс-терапии метотрексатом ни у одного из пациентов.

Исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности высоких доз метотрексата при системном ЮИА не много.

В 2007г. *Матвеева Н.В.*[5] опубликовала данные об эффективности метотрексата в дозе 50 мг/м^2/нед на протяжении 6 последовательных недель с последующим переходом на пероральный прием в дозе 12,5-15 мг/м^2/нед у 17 пациентов с сЮИА [5]. Пульс-терапия метотрексатом проводилась на фоне еженедельного внутривенного введения метилпреднизолона в дозе 15-20 мг на введение в течение 3-х дней и приема ГК в дозе 0,5-1,5 мг/кг/сут.

По данным этого исследования у 76% пациентов с сЮИА купировались были системные проявления болезни и артрит; срок наступления ремиссии составил 2,7±1,5 месяца, а ее длительность – 19,7±2,7 месяца. В нашем исследовании развитие стадии неактивной болезни/ремиссии констатировалось в более поздние сроки – через 7 месяцев. Однако, протокол

лечения больных в исследовании *Матвеевой Н.В.* включал еженедельное внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 15-20 мг на введение в течение 3-х дней и прием ГК в дозе 0,5-1,5 мг/кг/сут. Очевидно, что на фоне внутривенных инфузий и перорального приема ГК у пациентов быстрее достигалась стадия неактивной болезни и ремиссии. В этом исследовании при попытке снижения дозы преднизолона у 7/12 пациентов было отмечено обострение заболевания, потребовавшее повторного введения и/или назначения ГК [5].

В нашем исследовании высокая эффективность лечения метотрексатом в дозе 50 мг/м^2/нед позволила снизить дозировку пероральных ГК у 72%, отменить их полностью у 8% пациентов, а также воздержаться от проведения пульс-терапии и внутрисуставного введения ГК через 2 года наблюдения у 93% и 74% пациентов, соответственно.

В исследовании *Mara L. Becker* (2011г.), посвященном оценке эффективности и безопасности высоких (>0,5 мг/кг/нед) и низких (<0,5 мг/кг/нед) доз метотрексата у 220 больных ЮИА, было показано, что лечение высокими дозами метотрексата является достоверно более эффективным [136]. Через 6 и 12 месяцев лечения число суставов с активным артритом было достоверно меньше в группе пациентов, лечившихся высокой дозой метотрексата ($p<0,0009$) [136]. Необходимо отметить, что в данное исследование были включены пациенты с различными формами ЮИА, и в нем не оценивалось влияние высоких и низких доз метотрексата на внесуставные проявления болезни, при этом все пациенты с сЮИА лечились глюкокортикоидами.

Особое внимание при оценке эффективности препаратов уделяется анализу их безопасности. В нашем исследовании нежелательные явления на фоне пульс-терапии метотрексатом развились у 32/80 (40%) пациентов. Частота инфузионных реакций составила 1,7, инфекционных осложнений – 2,0, миелотоксических и гепатотоксических реакций – 1,9 на 100 пациенто-лет. Нежелательные явления были не тяжелыми, купировались на фоне

симптоматической и этиотропной терапии и не являлись основанием для отмены пульс-терапии метотрексатом ни у одного из пациентов.

В исследовании *Матвеевой Н.В.* частота инфузионных реакций была несколько выше, чем по нашим данным (33% и 27%, соответственно). В наш протокол перед внутривенным введением метотрексата были включены противорвотные средства (трописетрон), а в протоколе исследования Матвеевой Н.В. применение противорвотных препаратов не предусматривалось.

Кроме того, в исследовании *Матвеевой Н.В.* не учитывались инфекционные НЯ, в то же время у 37% пациентов, которым проводилась пульс-терапия метотрексатом в сочетании с ГК, были выявлены признаки фиброза и жировой дистрофии печени. Вероятнее всего, эти изменения могут быть связаны с длительным применением ГК в высоких дозах[5].

В исследовании *Mara L. Becker* частота инфекционных НЯ составила 1,82, что сопоставимо с нашими данными, а гепато- и миелотоксических реакций была значительно больше – 3,89 на 100 пациенто-лет (в нашем исследовании – 1,9 на 100 пациенто-лет, соотвественно) [136]. Сам автор связывает возникновение большого числа гепато- и миелотоксических реакций с одновременным введением метотрексата и приемом НПВП у всех пациентов.

Таким образом, анализ данных литературы позволяет сделать заключение о том, что полученные нами результаты исследования эффективности и безопасности пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м^2/нед у пациентов с системным ЮИА уникальны.

Более того, учитывая неэффективность стандартных иммунодепрессантов, ингибиторов ФНОа, высоких доз глюкокортикоидов для перорального, внутривенного и внутрисуставного введения, пульс-терапия метотрексатом по предложенной схеме в начале 2000гг. была перспективной технологией лечения, которая обеспечивала ремиссию болезни у 45% пациентов с тяжелым течением сЮИА, ранее резистентных к стандартным дозам метотрексата и глюкокортикоидам.

Регистрация в Российской Федерации препарата ритуксимаб по показаниям «ревматоидный артрит» в 2006г, послужила основанием для продолжения нашего исследования.

Начался второй этап исследования, в который было включено 60 пациентов.

Как показали результаты длительного пятилетнего наблюдения, терапия антителами к CD20+ В лимфоцитам эффективна у наиболее тяжелого контингента больных сЮИА, резистентным к лечению глюкокортикоидами, иммунодепрессантами, ингибиторами ФНОа.

Ритуксимаб индуцировал ремиссию внесуставных проявлений болезни, включая такие опасные для жизни, как кардит, серозит, фебрильная лихорадка у 90% пациентов, тяжелого инвалидизирующего артрита – у 72% детей, ремиссию болезни – у 33/60 (55%) пациентов и обеспечил улучшение и восстановление функции в суставах у 75% детей в среднем через 7 месяцев. У 25/33 (76%) пациентов ремиссия болезни была достигнута через год наблюдения, после 2-х курсов лечения ритуксимабом. Средняя продолжительность ремиссии без применения препарата составила 2,4 (1,8;2,7) года (минимальная – 6 месяцев, максимальная – 5 лет).

Нами установлено, что наиболее оптимальным является проведение 2 курсов лечения ритуксимабом с интервалом в 24 недели. В случае первичной, вторичной или парциальной неэффективности 2-х курсов анти В клеточной терапии целесообразно переключение на ГИБП с другим механизмом действия с целью достижения ремиссии болезни и профилактики инфекционных и неинфекционных НЯ.

Ритуксимаб обладал гормонсберегающим эффектом. Его высокая эффективность позволила воздержаться от повышения суточной дозы преднизолона per os у 6/27 (22%) пациентов, его назначения per os de novo у 33/60 (55%) пациентов, снизить дозу у 18/27 (67%) и полностью отменить пероральные, внутривенные и внутрисуставные ГК у 11%, 100% пациентов с сЮИА, соответственно.

Нежелательные явления терапии ритуксимабом проявлялись инфузионными реакциями с частотой 2,1 на 100 пациенто-лет и отдаленными инфекционными осложнениями - 3,3 на 100 пациенто-лет. Частота инфузионных реакций снижалась ($p<0,05$) с каждым последующим курсом лечения ритуксимабом. Отдаленные НЯ включали инфекционные, в том числе оппортунистические (пневмоцистные, хламидийные, микоплазменные с частотой 1 на 100 пациенто-лет), а также не инфекционные (нейтропению и снижение сывороточной концентрации уровня иммуноглобулинов, с частотой 1,2 на 100 пациенто-лет и 0,7 на 100 пациенто-лет, соответственно). Отдаленные НЯ контролировались этиотропной и патогенетической терапией и не являлись основанием для отмены препарата.

В доступной нам литературе есть лишь единичные сообщения об опыте применения ритуксимаба у детей с сЮИА и другими ревматическими болезнями [13,14,77,94,107]. Исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности ритуксимаба при сЮИА, возможности достижения ремиссии без применения глюкокортикоидов, не проводились. Так же нет результатов длительного наблюдения за пациентами с сЮИА, лечившимися ритуксимабом.

Большие исследования эффективности и безопасности лечения ритуксимабом проводились у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. В этих исследованиях целевым показателем эффективности был процент улучшения по критериям Американского колледжа ревматологов (АКР). Результаты исследования DANCER (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA) и REFLEX (Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy), в которые были включены пациенты с неэффективностью или непереносимостью, по крайней мере, одного ингибитора ФНО α, показали, что в группе пациентов, получавших ритуксимаб, у значительно большего числа больных был получен клинический ответ по критериям АКР (Американская коллегия

ревматологов) и наблюдалось улучшение показателей качества жизни [41,64,76,218].

В Российской Федерации создан регистр пациентов с РА, лечившихся ритуксимабом (АРБИТР)[6]. Среди больных Российского регистра у 404 ритуксимаб комбинировался с метотрексатом, у 55 – с лефлуномидом, 90 пациентов ритуксимаб применялся в качестве монотерапии. Частота развития ремиссий после первого курса лечения у пациентов, получавших ритуксимаб с метотрексатом 12%, ритуксимаб в сочетании с лефлуномидом – 11%, а в группе монотерапии ритуксимабом – 7%. После второго курса терапии частота развития ремиссий во всех трех группах несколько выросла и составила 12,14 и 13 %. Статистических различий по эффективности между курсами зарегистрировано не было [6].

В нашем исследовании частота развития ремиссии болезни была значительно выше, чем у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, включенных в Российский регистр, и составила 55% (33/60). При этом после первого курса терапии ремиссия была зарегистрирована у 9/33 пациентов (27%), после второго - у 16/33 (48%) пациентов.

В ходе клинических исследований было показано, что у взрослых пациентов с ревматоидным артритом (РА) терапевтический эффект первого курса лечения ритуксимабом сохранялся в среднем 40-50 недель, а повторные курсы терапии ритуксимабом были столь же эффективны как и первый. Полученные данные свидетельствовали о том, что применение ритуксимаба позволяет максимально индивидуализировать лечение РА и тем самым повысить эффективность и безопасность фармакотерапии в целом [41,64,76,218].

При анализе безопасности терапии ритуксимабом в нашем исследовании было показано, что наиболее частыми нежелательными явлениями были инфузионные реакции с частотой 2,1 на 100 пациенто-лет и отдаленные инфекционные осложнения - 3,3 на 100 пациенто-лет. Частота инфузионных реакций снижалась ($p<0,05$) с каждым последующим курсом лечения

ритуксимабом. Отдаленные НЯ включали инфекционные, в том числе оппортунистические (пневмоцистные, хламидийные, микоплазменные с частотой 1 на 100 пациенто-лет), а также не инфекционные (нейтропению и снижение сывороточной концентрации уровня иммуноглобулинов, с частотой 1,2 на 100 пациенто-лет и 0,7 на 100 пациенто-лет, соответственно). Отдаленные НЯ контролировались этиотропной и патогенетической терапией и не являлись основанием для отмены препарата.

По данным *Ronald F van Vollenhoven et al.* (2012), опубликовавших данные длительного 9,5–летнего исследования, посвященного изучению безопасности терапии ритуксимабом у 3194 пациентов, которым было проведено в среднем 17 курсов лечения ритуксимабом, частота отдаленных нежелательных явлений составила 3,94 на 100 пациенто-лет, что статистически значимо не отличалось от группы плацебо – 3,79 на 100 пациенто-лет, а также данных, полученных в нашем исследовании (3,3 на 100 пациенто-лет) [219]. Наиболее распространенными инфекционными НЯ были инфекции верхних дыхательных путей, ЖКТ, также были зарегистрированы случаи оппортунистической пневмонии с частотой 0,5 на 100 пациенто-лет.

В нашем исследовании частота оппортунистических пневмоний была несколько выше, чем у взрослых обльных (1,0 на 100 пациенто-лет), что может быть связано с тем, что пациенты в нашем исследовании также получали иммунодепрессанты и глюкокортикоиды в течение длительного времени.

У взрослых пациентов с РА были зарегистрированы случаи сердечно-сосудистых катастроф и малигнизации с частотой 0,41 и 1,32 на 100 пациенто-лет, соответственно, чего не было зарегистрировано в нашем исследовании. К сожалению, в исследовании *Ronald F van Vollenhoven et al* не учитывались инфузионные реакции и нейтропения [219].

Таким образом, результаты 5-летнего исследования эффективности и безопасности лечения ритуксимабом показали, что препарат высокоэффективен у детей с очень тяжелым, некурабельным течением

системного ЮИА. У одной трети пациентов (9/33) стойкая ремиссия болезни развилась после первого курса лечения ритуксимабом и сохранялась в течении 5 лет без повторных инфузий препарата. Высокая эффективность ритуксимаба позволяет допустить, что на продвинутых стадиях системного ЮИА на ряду с активацией путей врожденного иммунитета, возможно включение в процесс адаптивного иммунного ответа, в частности с активацией Влимфоцитов.

Регистрация в Российской Федерации нового ГИБП – тоцилизумаба – послужило основанием для проведения очередного этапа нашего исследования, на котором оценивалась эффективность и безопасность тоцилизумаба у 75 пациентов с сЮИА.

Как показали результаты, эффект анти ИЛ6 терапии развивался быстро. У 96% пациентов фебрильная лихорадка купировалась на следующие сутки после инфузии тоцилизумаба. Лабораторные показатели (СОЭ, СРБ) у 75% больных нормализовались через 3 мес. Стадия неактивной болезни и ремиссия, восстановление функции суставов зарегистрированы у 25%, 58% 90% пациентов через 3 и 6 мес, соответственно. Срок индукции ремиссии болезни у 75 % больных составил 3 (1;5) мес, длительность – 21 (19;23) мес.

Выживаемость терапии тоцилизумабом составила 96%, 81%, 69% через 6, 12, 24 месяца, соответственно.

Анализ доступной литературы показал, что результаты, полученные в нашем исследовании, согласуются с данным других авторов.

В настоящее самым крупным исследованием эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с сЮИА является международное пятилетнее многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (TENDER) [52]. Опубликованы результаты, полученные к 12 и 52-й нед наблюдения. В исследование были включены дети в возрасте от 2 до 17 лет с установленным диагнозом системный артрит по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology), с персистирующими признаками активности болезни в течение последних 6

мес, с недостаточной эффективностью терапии глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), с лихорадкой и активным артритом. Как показали результаты исследования, в завершении двойной слепой фазы 30% улучшение по критериям АКР педи и отсутствие лихорадки (первична конечная точка) отмечено у 64 (85%) из 75 детей, лечившихся тоцилизумабом и лишь у 9 (24%) детей, получавших плацебо [52]. Улучшение по критериям АКР педи 50%, 70% и 90% отмечалось у 85, 71 и 37% из 75 детей, лечившихся тоцилизумабом, соответственно, и лишь у 11, 8 и 5% из 37 детей в группе плацебо ($p < 0, 001$) [52].

Через 52 нед 30% улучшение по педиатрическим критериям АКР и отсутствие лихорадки отмечалось у 77 (88%) детей, 70 и 90% улучшение по критериям АКР было зарегистрировано у 78 (89%) и 57 (65%) детей, соответственно [52]. Необходимо отметить, что суточная доза глюкокортикоидов была снижена с 0,3 ± 0,2 до 0,06 ± 0,08 мг/кг/сут, а у 48% пациентов удалось отменить глюкокортикоиды [52].

В нашем исследовании были получены несколько лучшие результаты. Улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 было зарегистрировано у 100/98/95/75% пациентов, соответственно, стадия неактивной болезни и ремиссия – у 58% пациентов.

Анализ безопасности терапии тоцилизумабом в исследовании TENDER показал, что было зарегистрировано 33 серьезных нежелательных явления у 25 пациентов. Из них 13 были оценены, как связанные с лечением тоцилизумабом [52].

Зарегистрировано 15 случаев серьезных инфекционных нежелательных явлений, 6 из них были связаны с терапией тоцилизумабом. Все нежелательные явления разрешились и пациенты продолжили участие в исследовании.

В нашем исследовании нежелательные явления терапии тоцилизумабом отмечались у 56/75 (75%) пациентов, они проявлялись инфузионными

реакциями с частотой 0,1 на 100 пациенто-лет и отдаленными инфекционными и не инфекционными осложнениями с частотой 2,4 и 5,0 на 100 пациенто-лет, соответственно. Инфузионные реакции послужили показанием для отмены тоцилизумаба у всех больных (n=2). Инфекционные НЯ контролировались этиотропной и патогенетической терапией и не являлись основанием для отмены препарата.

В нашем исследовании также было показано, что тоцилизумаб обладает гормонсберегающим эффектом. Его высокая терапевтическая эффективность позволила воздержаться от повышения суточной дозы преднизолона у 38/75 (51%) пациентов; его назначения per os de novo у 37/75 (49%); отменить пероральные, внутривенные и внутрисуставные ГК у 7%, 100% и 100% пациентов, соответственно, что сопоставимо с результатами мировых исследований по изучению эффективности тоцилизумаба у детей [52,232,237].

Несмотря на высокую эффективность пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом, продемонстрированную в нашем исследовании, у части пациентов была зарегистрирована первичная или вторичная неэффективность терапии, проявлявшаяся персистированием или рецидивом системных проявлений и артрита. Это послужило основанием для «переключения» 22 пациентов с неэффективностью пульс-терапии метотрексатом на лечение ритуксимабом; и 22 пациентов – с лечения ритуксимабом на тоцилизумаб.

Анализ результатов исследования показал, что «переключение» на второй препарат позволяет преодолеть первичную, вторичную и парциальную неэффективность первого препарата.

«Переключение» с пульс-терапии метотрексатом на ритуксимаб обеспечило ремиссию внесуставных проявлений болезни у 16/22 (73%) пациентов, снижение активности суставного синдрома и его ремиссию – у 13/22 (59%), нормализацию лабораторных показателей активности, восстановление

функции в суставах и ремиссию болезни - у 13/22 (58%) больных с системным ЮИА.

Сравнительный анализ частоты развития нежелательных явлений при применении высоких доз метотрексата в качестве первого препарата и ГИБП (ритуксимаба) в качестве второго препарата, показал, что на фоне лечения ГИБП увеличилась частота инфекционных НЯ (1,3 и 2,2 на 100 пациенто-лет, соответственно ($p<0,05$), что было сопоставимо с аналогичным показателем, полученным в первом фрагменте исследования.

Отдаленные нежелательные явления контролировались патогенетической и этиотропной терапией, включавшей гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор, антибиотики и человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин.

«Переключение» с ритуксимаба на тоцилизумаб также было высоко эффективным и обеспечило ремиссию внесуставных проявлений болезни у 17/22 (77%) пациентов, снижение активности суставного синдрома и его ремиссию – у 15/22 (68%), нормализацию лабораторных показателей активности, восстановление функции в суставах и ремиссию болезни - у 15/22 (68%) больных с системным ЮИА.

Сравнительный анализ частоты развития нежелательных явлений на фоне первого (ритуксимаб) и второго ГИБП (тоцилизумаб) показал, что частота инфекционных и серьезных НЯ была сопоставима и существенно не отличалась (2,2 и 2,1 на 100 пациенто-лет, соответственно ($p<0,05$).

Частота инфузионных реакций на фоне лечения тоцилизумабом была достоверно ниже, чем при проведении анти В клеточной терапии (1,1 и 0 на 100 пациенто-лет, соответственно).

Необходимо отметить, что работ по «переключению» с ритуксимаба на тоцилизумаб в доступной литературе мы не встретили.

Анализ эффективности ритуксимаба и тоцилизумаба у пациентов с системным ЮИА показал, что эти препараты более эффективны в отношении внесуставных проявлений, чем в отношении суставного синдрома. Лечение

ритуксимабом и тоцилизумабом индуцировало ремиссию системных проявлений у 95 и 96%, и суставного синдрома у 72 и 85% пациентов, соответственно. Учитывая длительную ремиссию системных проявлений (более года), и персистирующий артрит, а также довольно высокую частоту инфекционных нежелательных явлений при лечении ритуксимабом и изменений лабораторных показателей при терапии тоцилизумабом, было принято решение прекратить у этих пациентов анти В клеточную и анти ИЛ6 терапию и «переключить» их на ингибиторы ФНОа – этанерцепт и адалимумаб.

В контролируемых клинических и открытых исследованиях продемонстрировано, что подкожное введение препаратов этанерцепта и адалимумаба безопасно у детей с ЮИА [128,129].

Применение блокаторов ФНОα для лечения сЮИА — нередкое явление. Так, в американском регистре CARRA больных с ЮИА 65% пациентов с сЮИА получали анти-ФНО α-терапию[99,175,171].

В нашем исследовании на анти-ФНОα-терапию были «переключены» пациенты с ремиссией системных проявлений длительностью не менее 1 года, индуцированной ритуксимабом и тоцилизумабом. «Переключение» на второй ГИБП было выполнено в связи наличием у них активного артрита.

Результаты этого фрагмента работы показали, что «переключение» пациентов с системным ЮИА с длительной ремиссией внесуставных проявлений, индуцированной анти В и/или анти ИЛ6 терапией и персистирующим артритом, было обоснованным.

Ингибиторы ФНОа (адалимумаб, этанерцепт) обеспечили снижение активности суставного синдрома и его ремиссию, нормализацию лабораторных показателей активности, восстановление функции в суставах у 65% больных с системным ЮИА без активных системных проявлений.

Обострений внесуставных проявлений болезни не зарегистрировано ни у одного пациента за весь период наблюдения.

«Переключение» на ингибиторы ФНОа хорошо переносилось пациентами. Неинфекционные НЯ были не тяжелыми и проявлялись болью в месте инъекции адалимумаба, проходившей самостоятельно.

Инфекционные НЯ также были не тяжелыми, они контролировались этиотропной терапией, их частота достоверно уменьшилась по сравнению с аналогичным показателем при лечении первым ГИБП (4,6 и 2,6 на 100 пациенто-лет ($p<0,05$)).

Профиль безопасности в применении этанерцепта и адалимумаба в качестве второго препарата после ритуксимаба и тоцилизумаба, у детей в целом не отличался от такового, описанного ранее у пациентов с суставными формами ЮИА, и являлся ожидаемым для популяции пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты.

Таким образом, результаты проведенного нами 10-летнего проспективного когортного исследования показали, что внедрение новых терапевтических технологий - генно-инженерных биологических препаратов, пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг^2/нед в детскую ревматологическую практику обеспечило контроль над тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом у 2/3 пациентов, резистентных к лечению мега-дозами глюкокортикоидов и противоревматическими препаратами с другим механизмом действия.

На основании полученных нами данных был разработан алгоритм назначения противоревматических препаратов, в том числе ГИБП, у пациентов с сЮИА. Разработанный алгоритм предусматривает применение тоцилизумаба в качестве препарата первого ряда сразу после верификации диагноза; переключение на ритуксимаб при первичной неэффективности через 3-6 месяцев, а также на любом сроке в случае вторичной неэффективности; переключение на ингибитор ФНОа в случае парциальной неэффективности тоцилизумаба и ритуксимаба, проявляющейся персистированием или рецидивом артрита при ремиссии внесуставных проявлений длительностью не менее 1 года.

Согласно протоколу лечения сЮИА, опубликованному Американским колледжем ревматологов в 2011г *(T.Beukelman et al.)*, препаратами первой линии для лечения сЮИА являются НПВП и глюкокортикоиды для перорального приема в дозе 2 мг/кг/сут [27]. Только в случае неэффективности ГК рекомендовано назначение ГИБП – ингибитора ИЛ1 – анакинры, хотя препарат не зарегистрирован у детей по показанию сЮИА. Тоцилизумаб заявлен как препарат второй линии терапии сЮИА у пациентов с системными проявлениями без артрита, а при наличии активных внесуставных проявлений и артрита рекомендована его комбинация с метотрексатом или лефлуномидом [27].

Применение НПВП обосновано в период верификации диагноза, однако, по нашему мнению, целью последующей терапии является установление полного контроля над болезнью и минимизация использования симптоматических средств. В нашем протоколе лечения сЮИА глюкокортикоиды для перорального приема в дозе 2 мг/кг/сут не являются препаратами первой линии терапии, поскольку они способны обеспечить лишь кратковременное улучшение, а при снижении дозы до поддерживающей, как правило, возникает тяжелое обострение заболевания, и у ребенка развивается гормонзависимость с одной стороны и гормонрезистентность, с другой.

Согласно протоколу Американского колледжа ревматологов от 2013г, *(S.Ringold et al.)* глюкокортикоиды для перорального приема в той же дозе, по-прежнему, являются препаратами первого ряда для лечения сЮИА [182].

Учитывая, что тоцилизумаб зарегистрирован в РФ по показаниям сЮИА у детей в возрасте 2-х лет, обладает очень быстрым терапевтическим эффектом (в течение 3-х месяцев), обеспечивает выраженный гормонсберегающий эффект, мы рекомендовали его для применения в качестве препарата первого выбора для лечения детей с тяжелым сЮИА без или в сочетании с активным суставным синдромом.

НПВП могут применяться на этапе постановки диагноза с противовоспалительной целью, пульс-терапия ГК – в случае наличия опасных для жизни внесуставных проявлений (кардит, пневмонит, серозит). В случае тяжелого генерализованного полиартрита целесообразно применение тоцилизумаба в сочетании с метотрексатом в стандартной дозе 15 мг/м^2/нед (макс. 25 мг/м^2/нед). При первичной (в течение 3-6 месяцев) и вторичной неэффективности целесообразно переключение на ритуксимаб, эффективность которго также была доказана в настоящем исследовании.

При неэффективности обоих препаратов возможно применение пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м^2/нед, но в настоящее время она не является терапевтической технологией первого выбора.

При парциальной неэффективности тоцилизумаба и ритуксимаба целесообразно переключение на ингибиторы ФНОа, которые могут обеспечить ремиссию суставного синдрома.

Пероральные ГК могут быть показаны в случае неэффективности всех терапевтических опций, но не в качестве монотерапии, а в комбинации с ГИБП и метотрексатом.

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют, что сЮИА гетерогенен по своей природе. Этот вывод нам позволяет сделать анализ эффективности препаратов, влияющих на разные звенья патогенеза заболевания, на реакции как врожденного (тоцилизумаб) иммунитета, так и приобретенного (пульс-терапия метотрексатом, ритуксимаб, ингибиторы ФНОа).

Применение препаратов с различным механизмом действия позволяют осуществлять контроль этого мультифакториального тяжелого заболевания.

Выводы

1. Внедрение новых терапевтических технологий - генно-инженерных биологических препаратов, пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг^2/нед в детскую ревматологическую практику обеспечило контроль над тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом у 2/3 пациентов, резистентных к лечению мега-дозами глюкокортикоидов и противоревматическими препаратами с другим механизмом действия.
2. Выраженность и скорость нарастания терапевтического эффекта новых лечебных технологий не равнозначна. Наиболее быстро эффект развивался при применении анти ИЛ6 терапии. У 96% пациентов фебрильная лихорадка купировалась на следующие сутки после инфузии тоцилизумаба. Лабораторные показатели (СОЭ, СРБ) у 75% больных нормализовались через 3 мес. Стадия неактивной болезни и ремиссия, восстановление функции суставов зарегистрированы у 25%, 58% , 90% пациентов через 3 и 6 мес, соответственно. Срок индукции ремиссии у 75 % больных составил 3 (1;5) мес, длительность – 21 (19;23) мес.
3. Анти В клеточная терапия ритуксимабом была высоко эффективна у наиболее тяжелого контингента больных с сЮИА с опасными для жизни системными проявлениями (40%) и выраженной инвалидизацией (80%). Опасные для жизни системные проявления (кардит, серозит, пневмонит) купировались у всех пациентов без назначения преднизолона per os через 3 мес, ремиссия болезни и восстановление функционального статуса зарегистрированы у 55% и 80% пациентов, соответственно через 8 (3;10) мес. Длительность ремиссии без применения ритуксимаба составила 17 (14;21) мес, максимальная – 5 лет.
4. Пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м^2/нед была достоверно менее эффективна, чем лечение генно-инженерными биологическими препаратами. Эффект лечения метотрексатом в высокой дозе развивался медленно. Пульс-терапия метотрексатом индуцировала ремиссию

болезни длительностью 16 (14;19) мес у 40% пациентов и обеспечила восстановление функции суставов у 60% пациентов в среднем через 8 (4;11) месяцев лечения.

5. Новые терапевтические технологии (ГИБП и пульс-терапия метотрексатом) обеспечили гормонсберегающий эффект. Достижение контроля над течением заболевания позволило не назначить преднизолон de novo ни одному больному; прекратить внутривенное и внутрисуставное введение глюкокортикоидов у 89% и 85% больных; снизить дозу преднизолона для перорального приема в 2 раза у 75%; и его отменить у 11% пациентов. Достоверно более быстрый и выраженный гормонсберегающий эффект обеспечили ГИБП. Внутривенные инфузии и внутрисуставные инъекции через 6 месяцев наблюдения были прекращены у 100% пациентов, лечившихся ритуксимабом и тоцилизумабом, и у 72% и 43% - метотрексатом в высокой дозе.
6. Лечение ГИБП и метотрексатом в дозе 50 мг/м^2/нед относительно хорошо переносилось у 40% пациентов с сЮИА. Нежелательные явления проявлялись инфузионными реакциями, изменениями лабораторных показателей, инфекционными осложнениями с частотой 1,3, 2,7 и 2,6 на 100 пациенто-лет. Инфузионные реакции достоверно чаще развивались при применении пульс-терапии метотрексатом и ритуксимаба (1,7, 2,0, 0,1 на 100 пациенто-лет); изменения лабораторных показателей – тоцилизумаба (1,9, 1,2,5,0 на 100 пациенто-лет); инфекционные осложнения – ритуксимаба (2,0, 3,3, 2,4 на 100 пациенто-лет); серьезные инфекционные нежелательные явления – при лечении ГИБП (0,3, 0,7, 0,6 на 100 пациенто-лет). Нежелательные явления контролировались этиотропной и патогенетической терапией и не являлись причиной отмены препаратов у 99% пациентов.
7. Переключение на второй противоревматический препарат, в том числе ГИБП с другим механизмом действия, обеспечило преодоление первичной, вторичной и парциальной неэффективности первого

препарата без существенного увеличения частоты нежелательных явлений у 70% пациентов с сЮИА. «Переключение» при первичной и вторичной неэффективности пульс-терапии метотрексатом на ритуксимаб индуцировало ремиссию болезни у 58% больных, с ритуксимаба на тоцилизумаб – у 68%; при парциальной неэффективности ритуксимаба и тоцилизумаба – на ингибиторы ФНОа – у 65% пациентов с сЮИА.

8. Алгоритм назначения ГИБП у пациентов с сЮИА предусматривает применение тоцилизумаба в качестве препарата первого ряда сразу после верификации диагноза; переключение на ритуксимаб в случае первичной неэффективности через 3-6 месяцев, а также на любом сроке при вторичной неэффективности; переключение на ингибитор ФНОа в случае парциальной неэффективности тоцилизумаба и ритуксимаба, проявляющейся персистированием или рецидивом артрита при ремиссии внесуставных проявлений длительностью не менее 1 года.

Практические рекомендации

Протокол лечения системного ювенильного идиопатического артрита

Лечение

После верификации диагноза «системный ювенильный идиопатический артрит»:

• При отсутствии стойкого суставного синдрома на ранних стадиях болезни:

— тоцилизумаб 8 мг/кг/введение у детей с массой тела > 30 кг; 12 мг/кг/введение у детей с массой тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 2 недели.

• При наличии стойкого суставного синдрома на ранних и поздних стадиях болезни:

— тоцилизумаб 8 мг/кг/введение у детей с массой тела 30 кг, 12 мг/кг/введение у детей с массой тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 2 недели + метотрексат 15–25 мг/м^2/введение 1 раз в неделю внутримышечно.

• При неэффективности тоцилизумаба (в течение 3 мес — наличие системных проявлений, суставов с активным артритом и высоких лабораторных показателей активности):

- ритуксимаб 375 мг/м^2/введение внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель + метотрексат 15–25 мг/м2/введение 1 раз в неделю внутримышечно;

- после получения информированного согласия родителей и пациентов старше 14 лет, согласия Локального этического и Формулярного комитетов в условиях специализированного ревматологического стационара федерального уровня;

- за 30–60 мин до каждой инфузии — премедикация глюкокортикоидами (метилпреднизолон в дозе 100 мг внутривенно), анальгетиками и антигистаминными препаратами (парацетамол и дифенгидрамин).

• В случае ремиссии системных проявлений в течение года и рецидивирующем артрите на фоне лечения тоцилизумабом или ритуксимабом:

- адалимумаб 40 мг или 24 мг/м^2/введение подкожно 1 раз в 2 нед, или

- этанерцепт 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в неделю.

• При неэффективности всех вышеперечисленных препаратов:

- ГК перорально 0,2–0,5 мг/кг/сутки в сочетании с перечисленными выше методами лечения.

• Внутрисуставное введение глюкокортикоидов:

- в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения рекомендован триамцинолона гексацетонид не чаще 1 раза в 4 мес;

- препараты бетаметазона и метилпреднизолона в США и странах Евросоюза для внутрисуставного введения не применяются вследствие быстрого развития гормонозависимости и классических побочных эффектов глюкокортикоидных гормонов;

- в Российской Федерации триамцинолона гексацетонид не зарегистрирован;

- от введения бетаметазона целесообразно воздержаться. Введение показано в случае очень выраженного болевого синдрома не чаще 1 раза в 6 мес (в связи с длительным подавляющим воздействием бетаметазона на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему).

Ведение пациента, получающего тоцилизумаб

• Перед назначением полное обследование на наличие латентного туберкулеза:

— реакция Манту;

— диаскин-тест;

— квантифероновый тест;

— компьютерная томография органов грудной клетки.

• При выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм) и/или очага в легких, и/или положительного квантиферонового теста:

— консультация фтизиатра;

— туберкулиновые пробы с разведением для определения активности туберкулезного процесса.

• При выявлении активного туберкулезного процесса:

— наблюдение у фтизиатра;

— проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;

— метотрексат отменить;

— назначение тоцилизумаба противопоказано;

— при наличии показаний назначение глюкокортикоидов перорально и/или вну-тривенно на время проведения химиотерапии;

— решение вопроса о назначении тоцилизумаба после окончания курса химиотерапии и разрешения фтизиатра.

• В случае туберкулезной инфекции без очага:

— наблюдение у фтизиатра;

— проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3-х месяцев;

— контроль через три месяца;

— лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;

— при наличии показаний назначение глюкокортикоидных гормонов перорально и/или внутривенно;

— назначение тоцилизумаба с разрешения фтизиатра.

• При острой или обострении хронической инфекции:

— инфузии тоцилизумаба не проводятся;

— проведение инфузии не ранее чем через неделю после выздоровления.

• Перед проведением инфузии тоцилизумаба:

— клинический анализ крови;

- при снижении числа лейкоцитов и нейтрофилов инфузию тоцилизумаба отложить до нормализации показателей;

— биохимический анализ крови;

- при повышении сывороточного уровня аминотрансфераз — инфузию отложить до нормализации показателей.

• На следующий день после инфузии тоцилизумаба:

— контроль клинического анализа крови;

- при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее 1,00 тыс. рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий

фактор 5–10 мкг/кг/введение подкожно 3–5 дней, при необходимости дольше, до восстановления числа лейкоцитов и нейтрофилов.

• В случае инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки (целлюлит):

— наблюдение хирурга;

— плановое введение тоцилизумаба пропустить;

— местная терапия;

— антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксициллин, цефалоспорины 3, 4 поколения внутримышечно или внутривенно).

Ведение пациента, получающего ритуксимаб

• Перед назначением полное обследование на наличие латентного туберкулеза:

— реакция Манту;

— диаскин-тест;

— квантифероновый тест;

— компьютерная томография органов грудной клетки.

• При выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм) и/или очага в легких, и/или положительного квантиферонового теста:

— консультация фтизиатра;

— туберкулиновые пробы с разведением для определения активности туберкулезного процесса.

• При выявлении активного туберкулезного процесса:

— наблюдение у фтизиатра;

— проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;

— метотрексат и другие иммунодепрессанты отменить;

— назначение ритуксимаба противопоказано;

— при наличии показаний назначение глюкокортикоидных гормонов перорально и/или внутривенно на время проведения специфической химиотерапии.

• В случае туберкулезной инфекции без очага:

— наблюдение у фтизиатра;

— проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3-х месяцев;

— лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;

— при наличии показаний назначение глюкокортикоидных гормонов перорально и/или внутривенно;

— контроль через три месяца;

— назначение ритуксимаба с разрешения фтизиатра.

• При острой или обострении хронической инфекции:

— инфузии ритуксимаба не проводятся;

— проведение инфузии не ранее чем через неделю после выздоровления.

• Условия для лечения ритуксимабом:

— осуществляется в специализированном лечебном учреждении, имеющем опыт ведения больных в состоянии выраженной иммуносупресии;

— наличие лабораторных и диагностических подразделениий для своевременной диагностики состояний, связанных с развитием нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом, а также отделения реанимации и интенсивной терапии.

• При назначении ритуксимаба:

— ко-тримоксазол + триметоприм перорально в профилактической дозе 5 мг/кг/сутки (по триметоприму) постоянно, на время лечения ритуксимабом, а также в течение года после его отмены.

Цель — профилактика пневмоцистной инфекции.

• В случае катаральных явлений, лихорадки и «подкашливания»:

— плановое введение ритуксимаба пропустить;

— компьютерная томография легких для исключения интерстициальной пневмонии;

— серологическое исследование крови с целью определения антител пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу (ЦМВ), Эпштейна–Барр;

— исследование аспирата, мокроты (при ее наличии) для определения антигенов, хламидий, микоплазм, пневмоцист;

— исследование слюны и мочи, крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления активной репликации вирусов простого герпеса, ЦМВ, Эпштейна–Барр).

• В случае интерстициальной пневмонии по данным КТ (еще до получения результатов лабораторных исследований):

— ко-тримоксазол + триметоприм 15 мг/кг/сутки внутривенно (по триметоприму) в течение 14–21 дня;

— кларитромицин 15 мг/кг/сутки внутривенно в течение 14–21 дня;

— цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки 14 дней.

• В случае активной герпетической, цитомегаловирусной, Эпштейна–Барр вирусной инфекции:

— ацикловир 5–10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов, или

— ганцикловир 5 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14–21 дня;

— человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgG 0,2–0,5 г/кг/курс.

• В случае тотального снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов:

— человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин содержащий IgA, IgG, IgM 2–8 мл/кг с интервалом 1 мес; если не достигается достаточный уровень IgG или происходит быстрое его понижение, дозу можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями.

• В случае лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов _ $1{,}5x10^9$/л:

— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) 5–10 мкг/кг/сутки 3–5 дней (при необходимости дольше), подкожно до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

• В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой):

— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) 5–10 мкг/кг/сутки подкожно до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;

— цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки внутривенно до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.

• В случае сепсиса — антибактериальные препараты широкого спектра действия:

— цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки + амикацин 15 мг/кг/сутки или нетилмицин 5–7,5 мг/кг/сутки внутривенно.

При неэффективности:

— меропенем 10–20 мг/кг/курс внутривенно;

— цефоперазон + сульбактам 40–80 мг/кг/сутки внутривенно;

— человеческий нормальный внуривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgM, IgG 5 мл/кг в течение 3 дней подряд. Необходимость повторного курса зависит от клинического течения болезни.

• В случае инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки (целлюлит):

— наблюдение хирурга;

— местная терапия;

— антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксициллин, цефалоспорины 3, 4 поколения).

• В случае инфекции мочевыводящих путей:

— бактериологическое исследование мочи;

— антибактериальные препараты;

— уросептики.

Список литературы

1. Алексеева Е.И. «Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита». Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Москва,
2. Алексеева Е.И. Валиева С.И., Апаева Д.В. Эффективность и безопасность комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных тяжелым ювенильным ревматоидным артритом./ Вопросы современной педиатрии. – 2006 – Т5 - №2 (приложение «Ревматические болезни») – С. 19-27.
3. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Апаева Д.В. Эффективность различных режимов иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита./ Вопросы современной педиатрии. – 2007 – Т6 - №2 – С. 29-34.
4. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. //Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Под общей редакцией академика РАМН, профессора Баранова А.А. Москва. 2007 г. Стр. 325-339.
5. Матвеева Н.В./ Применение высоких доз метотрексата в комбинированной терапии системной формы ювенильного ревматоидного артрита. Автореферат дисс…канд. мед.наук. – 2007. – Красноярск – 19 С.
6. Насонов Е.В., Лукина Г.В., Сигидин А.Я. Комбинированная терапия ритуксимабо и лефлуномидом при ревматоидном артрите (предварительные данные Российского регистра АРБИТР). Научно-практическая ревматология/ 2011/№1/16-20.
7. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. РМЖ 2006; 14 (8); 573–577.

8. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век. Клин. медицина 2005; 6: 8–12.
9. Никишина И.П., Родионовская С.Р. Метотрексат в терапии ювенильного артрита. Пособие для врачей. М., 2006.
10. Родионовская С.Р., Никишина И.П. «Эра метотрексата» в детской ревматологии. Вопросы современной педиатрии, 2000; 3:
11. Чичасова Н.В. Предотвращение неблагоприятных исходов ревматоидного артрита: современная терапевтическая тактика. Фарматека, 2012, №6.
12. Agarwal, S., Misra, R. & Aggarwal, A. Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. J. Rheumatol. 35, 515–519 (2008).
13. Alexeeva E, Bzarova TM, Amital H, et al. Efficacy of rituximab retreatment in refractory juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2010; 29(suppl 2):378.
14. Alexeeva E, Valieva S, Bzarova T, et al. Efficacy of rituximab retreatment in refractory systemic juvenile idiopathic arthritis. Presented at the American College of Rheumatology in Chicago, Illinois; November 4-9, 2011. ACR Abstract 2626.
15. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol 2011;30:1163-1172.
16. Allantaz F, Chaussabel D, Stichweh D, et al. Blood leukocyte microarrays to diagnose systemic onset juvenile idiopathic arthritis and follow the response to IL-1 blockade. J Exp Med 2007;204:2131–44.
17. Athreya BH. Is macrophage activation syndrome a new entity? Clin Exp Rheumatol 2002;20:121–3.

18. Avcin T, Tse SML, Schneider R, et al. Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of rheumatic diseases in childhood. J Pediatr 2006;148:683–6.
19. Ayaz N. A. et al. MEFV mutations in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 48, 23–25 (2009).
20. Barnes M. et al. Subtype-specific peripheral blood gene expression profiles in recent-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 60, 2102–2112 (2009).
21. Barnes MG, Grom AA, Thompson SD, et al. Gene expression signatures in new onset untreated juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2009;60:2101–12.
22. Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases in: Textbook of pediatric rheumatology. Eds. J.T. Cassidy et al. 6th ed. Elsevier Saunders, 2011: 642–660.
23. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A: Etanercept Becerra E, Cambridge G, Leandro MJ. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis and lung involvement. Presented at the American College of Rheumatology in Washington, DC; November 9-14, 2012. ACR Abstract #502.
24. Behrens E.M., Beukelman T., Gallo L. et al., "Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR)," *Journal of Rheumatology*, vol. 35, no. 2, pp. 343–348, 2008.
25. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2007;34: 1133-8.
26. Behrens, E. M. et al. Repeated Toll-like receptor 9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. J. Clin. Invest. (in press).

27. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology Recommendation of the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Arthritis and Systemic Features. Arthritis Cere & Research 2011; 63:4: 465-482.
28. Beutler B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signaling. Nature 2004;430:257–63.
29. Billiau A. D., Roskams T., Van Damme-Lombaerts R., Matthys P. & Wouters C. Macrophage activation syndrome: characteristic findings on liver biopsy illustrating the key role of activated, IFN-γ-producing lymphocytes and IL‑6‑ and TNF-α-producing macrophages. Blood 105, 1648–1651 (2005).
30. Bleesing J, Prada A, Siegel D.M. et al., "The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor α-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis," Arthritis & Rheumatism, vol. 56, no. 3, pp. 965–971, 2007.
31. Bloom B., Toyoda M., Petrosian A. & Jordan S. Anti-endothelial cell antibodies are prevalent in juvenile idiopathic arthritis: implications for clinical disease course and pathogenesis. Rheumatol. Int. 27, 655–660 (2007).
32. Bradshaw E. M. et al. Monocytes from patients with type 1 diabetes spontaneously secrete proinflammatory cytokines inducing TH17 cells. J. Immunol. 183, 4432–4439 (2009).
33. Bruck, N. et al. Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids. J. Clin. Rheum. 17, 23–27 (2011).
34. Bruzzese V. Therapeutic effectiveness of minimal doses of rituximab in a patient with rheumatoid arthritis. Int. J. Immunopathol Pharmacol 2011;24:265-267.

35. Casas M, Lopéz-Longo J, Garcia de Castro M, et al. Safety and efficacy of rituximab in patients with chronic infection. Ann Rheum Dis 2008;67.EULAR Abstract #AB0378.
36. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile idiopathic arthritis. In Cassidy JT, Petty RE, eds. Textbook of pediatric rheumatology, 5th edn. Philadelphia: WB Saunders. 2005.
37. Cazzola M, Ponchio L, De Benedetti F, Ravelli A, Rosti V, Beguin Y, et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. Blood 1996;87:4824-30.
38. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum 2006;54:2793–806
39. Cheson BD, Leonard JP (2008) Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, 2008, 359:613–626
40. Church LD, Cook GP, McDermott MF. Primer: inflammasomes and interleukin 1b in inflammatory disorders. Nat Clin Pract Rheumatol 2008; 4:34–42.
41. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W et al. foe the REFLEX Trial Group. Rituximab for the rheumatoid arthritis refractory to anti- tumor necrosis factor therapy.Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthe.Rheum., 2006,54,2793-2806.
42. Cooper N, Arnold DM. The effect of rituximab on humoral and cell mediated immunity and infection in the treatment of autoimmune diseases. Br J Haematol, 2010, 149:3–13.
43. Cooper N, Davies EG, Thrasher AJ Repeated courses of rituximab for autoimmune cytopenias may precipitate profound hypogammaglobulinaemia

requiring replacement intravenous immunoglobulin. Br J Haematol, 2009, 146:120–122.

44. D. Fishman, G. Faulds, R. Jeffey et al., “The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis,” Journal of Clinical Investigation, vol. 102, no. 7, pp. 1369–1376, 1998.
45. D. Foell and J. Roth, “Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease,” Arthritis & Rheumatism, vol. 50, no. 12, pp. 3762–3771, 2004.
46. Date Y, Seki N, Kamizono S, et al. Identification of a genetic risk factor for systemic juvenile rheumatoid arthritis in the 50-flanking region of the TNFalpha gene and HLA genes. Arthritis Rheum 1999;42:2577–82.
47. Day T. G. et al. Autoinflammatory genes and susceptibility to psoriatic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 58, 2142–2146 (2008).
48. De Benedetti F, Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease? J Rheumatol 1998;25:203-7.
49. De Benedetti F, Massa M, Robbioni P, et al. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1991;34:1158–63.
50. De Benedetti F, Meazza C, Oliveri M, et al. Effect of IL-6 on IGF binding protein-3: a study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. Endocrinology 2001;142:4818–26.
51. De Benedetti F, Meazza C, Vivarelli M, et al. Functional and prognostic relevance of the -173 polymorphism of the macrophage migration inhibitory factor gene in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2003;48:
52. De Benedetti, F. et al. Tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: efficacy data from the placebo-controlled 12-week part of the phase 3 TENDER trial. Arthritis Rheum. 2010 62, S596 (2010).

53. De Jager W, Hoppenreijs EP, Wulffraat NM, et al. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. Ann Rheum Dis 2007;66:589–98.
54. De Jager W, Vastert SJ, Beekman JM, Wulffraat NM, Kuis W, Coffer PJ, et al. Defective phosphorylation of interleukin-18 receptor beta causes impaired natural killer cell function in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2009;60:2782-93.
55. De Kleer IM, Brinkman DM, Ferster A, Abinun M, Quartier P, Van Der Net J, et al. Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: analysis of clinical effects, mortality, and transplant related morbidity. Ann Rheum Dis
56. Deane, S., Selmi, C., Teuber, S. & Gershwin, M. E. Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. Int. Arch. Allergy Immunol. 153, 109–120 (2010).
57. Donn RP, Shelley E, Ollier WE, ThomsonW. A novel 50-flanking region polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is associated with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2001;44:1782–5.
58. Donn, R. et al. Genetic loci contributing to hemophagocytic lymphohistiocytosis do not confer susceptibility to systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 58, 2008, 869–874.
59. Drenth G, van der Meer GW. Hereditary Periodic fever. The New England Journal of medicine. 2001; 345: 1748–1757.
60. Edwards JC, Cambridge G, Leandro MJ B cell depletion therapy in rheumatic disease. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006, 20:915–928.
61. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004;350:2572-2581.
62. Eisenberg R, Looney RJ (2005) The therapeutic potential of anti-CD20 “what do B-cells do?”. Clin Immunol 117:207–213

63. El-Hallak M, Binstadt BA, Leichtner AM, et al. Clinical effects and safety of rituximab for treatment of refractory pediatric autoimmune diseases. J Pediatr 2007;150:376-382.
64. Emery P, Filipowicz-Sosnowska A, Szczepanski L, et al. Primary analysis of a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate (DANCER trial). Presented at the European League Against Rheumatism in Vienna, Austria; 2005. EULAR Abstract #OP0008.
65. Emery P, Fleischmann RM, Filipowicz-Sosnowska A, et al. Rituximab in rheumatoid arthritis: A double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Presented at the 2005 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting in San Diego, California; November 12-17, 2005. ACR/ARHP Abstract #1917.
66. Emery P, Fleischmann RM, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Arthritis Rheum 2006;54:1390-1400.
67. Emery P, Sheeran T, Lehane PB, et al. Efficacy and safety of rituximab at 2 years following a single treatment in patients with active rheumatoid arthritis. Presented at the Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology in San Antonio, Texas; October 16-21, 2004. ACR Abstract #1762.
68. Fall N, Barnes M, Thornton S, et al. Gene expression profiling of peripheral blood from patients with untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis reveals molecular heterogeneity that may predict macrophage activation syndrome. Arthritis Rheum 2007;56:3793–804.
69. Feito JG, Pereda CA. Rituximab therapy produced rapid and sustained clinical improvement in a patient with systemic onset juvenile idiopathic arthritis refractory to TNF alpha antagonists. J Clin Rheumatol 2009;15:363-365.

70. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). Cell 2003;115:461–73.
71. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. Am. J. Hum. Genet. 2002; 71: 198–203.
72. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. Acta Biol. Ateneo Parmense. 2004; 75:92–99.
73. Fife, M. S. et al. Novel IL10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Res. Ther. 8, R148 (2006).
74. Filipovich, A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and other hemophagocytic disorders. Immunol. Allergy Clin. North Am. 28, 293–313, viii (2008).
75. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. J Clin Invest 1998;102:
76. Fleischmann RM, Emery P, Filipowicz-Sosnowska A, et al. Coadministration of glucocorticoids does not influence efficacy of, but reduces infusion reactions to, rituximab in rheumatoid arthritis: results from the DANCER study. Presented at the European League Against Rheumatism in Vienna, Austria; 2005. EULAR Abstract #SAT0077.
77. Foeldvari I, Bica B, Dedeoglu F, et al. Efficacy of rituximab in RF factor negative juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68.EULAR Abstract #FRI0450.
78. Fonseca J. E., Santos M. J., Canhao H. and Choy E., “Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction,” Autoimmunity Reviews, vol. 8, no. 7, pp. 538–542, 2009.

79. Frosch M, Ahlmann M, Vogl T, Wittkowski H, Wulffraat N, Foell D, et al. The myeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1beta form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2009;60:883-91.
80. Frosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis–from pathophysiology to treatment. Rheumatology (Oxford) 2008;47:121–5.
81. Fujikawa, S. & Okuni, M. Clinical analysis of 570 cases with juvenile rheumatoid arthritis: results of a nationwide retrospective survey in Japan. Acta Paediatr. Jpn 39, 245–249 (1997).
82. Gabay, C., Lamacchia, C. & Palmer, G. IL1 pathways in inflammation and human diseases. Nat. Rev. Rheumatol. 6, 232–241 (2010).
83. Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirandello A, et al. Autoinflammatory syndromes. Clin. Exp. Rheumatol. 2006; 24 (Suppl. 40): 79–85.
84. Gattorno, M. et al. Pattern of interleukin-1β secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin 1 blockade in patients with CIAS1 mutations. Arthritis Rheum. 56, 3138–3148 (2007).
85. Gattorno, M. et al. The pattern of response to anti interleukin 1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 58, 1505–1515 (2008).
86. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome.
87. Goldbach-Mansky R., Dailey N. J., Canna S. W. et al., Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1β inhibition The New England Journal of Medicine, vol. 355, no. 6, pp. 581–592, 2006.
88. Gregorio A, Gambini C, Gerloni V, Parafioriti A, Sormani MP, Gregorio S, et al. Lymphoid neogenesis in juvenile idiopathic arthritis correlates with ANA positivity and plasma cells infiltration. Rheumatology 2007;46:308-13.

89. Grom AA, Villanueva J, Lee S, et al. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. J Pediatr 2003;142:292–6.
90. Grom AA. NK dysfunction: a common pathway in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis. Arthritis Rheum 2004;50:689–98.
91. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. J Pediatr 1985 Apr;106(4):561–6.
92. Halle F, Prieur AM. Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. Clin Exp Rheumatol 1991;9:297–302.
93. Hassink SG, Goldsmith DP. Neonatal onset multisystem inflammatory disease. Arthritis Rheum. 1983; 26: 668–673.
94. Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, et al. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). Rheumatology (Oxford) 2011;50:1390-1394.
95. Henrickson M. Efficacy of anakinra in refractory systemic arthritis. Arthritis Rheum 2004;50(Suppl.):S438.
96. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemopagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007;48:124–31.
97. Hierse F, Strangfeld A, Listing J, et al. RA patients treated with rituximab - routine care data of the German biologics register RABBIT. Ann Rheum Dis 2008; 67. EULAR Abstract #AB0386.
98. Hinze, C. et al. Immature cell populations and an erythropoiesis gene-expression signature in systemic juvenile idiopathic arthritis: implications for pathogenesis. Arthritis Res. Ther. 12, R123 (2010).

99. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2004;63:1638–44.

100. Hull KM, Shoham N, Chae JJ, et al. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. Curr Opin Rheumatol 2003;15:61–9.

101. Iaccheri B, Androudi S, Bocci EB, et al. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis. Ocul Immunol Inflamm 2010;18:223-225.

102. Iannello A, Samarani S, Debbeche O, et al. Potential role of interleukin-18 in the immunopathogenesis of AIDS: involvement in fratricidal killing of NK cells. J Virol 2009 Jun;83(12):5999–6010.

103. Imagawa T. Differences between systemic onset juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome from the standpoint of the proinflammatory cytokine profiles. Arthritis Rheum. 50, S92 (2004).

104. Irigoyen PI, Olson J, Hom C, Ilowite NT. Treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis with anakinra. Arthritis Rheum 2004;50(Suppl.):S437.

105. Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, et al. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. Clin Rheumatol 2011;30:87-97.

106. Joosten, L. A. B. et al. Inflammatory arthritis in caspase 1 gene-deficient mice: contribution of proteinase 3 to caspase 1‐independent production of bioactive interleukin-1 β. Arthritis Rheum. 60, 3651–3662 (2009).

107. Kasher-Meron M., Uziel Y, Amital H. Successful treatment with B-cell depleting therapy for refractory systemic onset juvenile idiopathic arthritis: A case report. Rheumatology (Oxford) 2009;48:445-446.

108. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, Dougados M, Burmester GR, Greenwald M, Kvien TK, Williams S, Hagerty

D, Cravets MW, Shaw T (2009) Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. Ann Rheum Dis 68:216–221

109. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, Dougados M, Baldassare A, Ferraccioli G, Chubick A, Udell J, Cravets MW, Agarwal S, Cooper S, Magrini F (2007) Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. Arthritis Rheum 56:3896–3908

110. Kimby E (2005) Tolerability and safety of rituximab (MabThera). Cancer Treat Rev 31:456–473

111. Kimura Y, Pinho P, Walco G, et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005;32:935–42.

112. Koenders, M. et al. Interleukin 1 drives pathogenic TH17 cells during spontaneous arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice. Arthritis Rheum. 58, 3461–3470 (2008).

113. Kossakowska, A. E. et al. Interleukin‑6 regulation of matrix metalloproteinase (MMP‑2 and MMP‑9) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP‑1) expression in malignant non-Hodgkin's lymphomas. Blood 94, 2080–2089 (1999).

114. Krausgruber, T. et al. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1–TH17 responses. Nat. Immunol. 12, 231–238 (2011).

115. Kuek A, Hazleman BL, Gaston JH, et al. Successful treatment of refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis with rituximab. Rheumatology (Oxford) 2006;45:1448-1449.

116. Kuijk LM, Hoffman HL, Neven B, Frenkel J. Episodic autoinflammatory disorders in children. In: Handbook of Systemic Autoimmune Disease. v. 6 .Pediatrics in systemic autoimmune disease.. Eds. R. Cimas, T. Lehman. Elsevier 2008; 119–135.

117. Kumar S, Witty N, Majithia V. Rituximab as a successful treatment for refractory uveitis in rheumatoid arthritis. J Investig Med 2010;58:359.SRM Abstract #9.

118. Lagares C, Camps M, Ortego N, Sánchez-Román J, BIOGEAS Study Group: Off-abel use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. Clin Exp Rheumatol 2010, 28:468-476.

119. Lamb, R., Thomson, W., Ogilvie, E. & Donn, R. Positive association of SLC26A2 gene polymorphisms with susceptibility to systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 56, 1286–1291 (2007).

120. Lang BA, et al. Radiologic features of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1995;22:168–73.

121. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders inthe United States. Arthritis Rheum 1998;41: 778-99

122. Lehman TJ, Schechter SJ, Sundel RP, Oliveira SK, Huttenlocher A, Onel KB. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter study. J Pediatr 2004;145:856-7.

123. Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. Ann Rheum Dis 2008;67: 302–8.

124. Lin Y. T., Wang C. T., Gershwin M. E. and Chiang B. L., "The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis," Autoimmunity Reviews, vol. 10, no. 8, pp. 482–489, 2011.

125. Lindsley, C. B. Seasonal variation in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 30, 838–839 (1987).

126. Ling, X. et al. Plasma profiles in active systemic juvenile idiopathic arthritis: biomarkers and biological implications. Proteomics 10, 4415–4430 (2010).

127. Lomater C., Gerloni V., Gattinara M., Mazzotti J., Cimaz R., Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. J. Rheumatol. 2000; 27: 491–496.

128. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008;58:1496–504.

129. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2008;359: 810-20.

130. Luthi F., Zufferey P., Hofer M and So A. "Adolescent onset Still's disease": characteristics and outcome in comparison with adult-onset Still's disease," *Clinical and Experimental Rheumatology*, vol. 20, no. 3, pp. 427–430, 2002.

131. Macaubas, C. et al. Distribution of circulating cells in systemic juvenile idiopathic arthritis across disease activity states. Clin. Immunol. 134, 206–216 (2010).

132. Maeno N, Takei S, Imanaka H, et al. Increased interleukin-18 expression in bone marrowof a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis and unrecognized macrophage-activation syndrome. Arthritis Rheum 2004 Jun;50(6):1935–8.

133. Maeno N, Takei S, Nomura Y, Imanaka H, Hokonohara M, Miyata K. Highly elevated serum levels of interleukin-18 in systemic juvenile idiopathic arthritis but not in other juvenile idiopathic arthritis subtypes or in Kawasaki disease. Arthritis Rheum 2002;46:2539-41.

134. Manel, N., Unutmaz, D. & Littman, D. R. The differentiation of human TH17 cells requires transforming growth factor-β and induction of the nuclear receptor RORγt. Nat. Immunol. 9, 641–649 (2008).

135. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. Trends Immunol 2002;23:549–55.

136. Mara L.Becker, Carlos D. Rose et. al, Effectivness and toxicity of methohrexatein JIA: comprasion of initial dosing regimens. JRheumatol. 2010 April; 37(4): 870-875.

137. Martinez, F. O., Helming, L. & Gordon, S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. Ann. Rev. Immunol. 27, 451–483 (2009).

138. Martinez, F., Sica, A., Mantovani, A. & Locati, M. Macrophage activation and polarization. Front. Biosci. 13, 453–461 (2008).

139. Martini A, Ravelli A, Di Fuccia G, Rosti V, Cazzola M, Barosi G. Intravenous iron therapy for severe anaemia in systemic-onset juvenile chronic arthritis. Lancet 1994; 344:1052-4.

140. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. Ann Rheum Dis 2012;(Jun 7).

141. Masters S. L., Simon A., Aksentijevich I., and Kastner D. L, "Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease," Annual Review of Immunology, vol. 27, pp. 621–668, 2009.

142. Matteson EL, Dellaripa PF, Ryu JH, et al. Open-label, pilot study of the safety and clinical effects of rituximab in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonia. Presented at the American College of Rheumatology in Chicago, Illinois; November 4-9, 2011. ACR Abstract #2212.

143. Mazodier, K. et al. Severe imbalance of IL18 BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome. Blood 106, 3483–3489 (2005).

144. Mease PJ (2008) B cell-targeted therapy in autoimmune disease: rationale, mechanisms, and clinical application. J Rheumatol. 35:1245–1255

145. Mellins E.D., MacAubas A. and Grom A.A., "Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions," Nature Reviews Rheumatology, vol. 7, no. 7, pp. 416–426, 2011.

146. Menasche G, Pastural E, Feldman J, et al. Mutations in Rab27a cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. Nat Genet 2000;25:173–6.

147. Moller, J. et al. IL10 promoter polymorphisms are associated with systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). Clin. Exp. Rheumatol. 28, 912–918 (2010).

148. Muzaffer, M. A. et al. Differences in the profiles of circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors and interleukin 1 receptor antagonist reflect the heterogeneity of the subgroups of juvenile rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 29, 1071–1078 (2002).

149. Nahir AM, Pavelka K, Edwards JCW, et al. Selective depletion of CD20+ B cells with a single course of rituximab: pronounced and sustained benefits for up to 48 weeks in patients with rheumatoid arthritis. Presented at the Annual European Congress on Rheumatology in Berlin, Germany; June 9-12, 2004. EULAR Abstract #FRI0131.

150. Nakajima, S. et al. Improvement of reduced serum cartilage oligomeric matrix protein levels in systemic juvenile idiopathic arthritis patients treated with the anti‐interleukin‐6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. Mod. Rheumatol. 19, 42–46 (2009).

151. Narváez J, Díaz-Torné C, Juanola X, et al. Rituximab therapy for refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68:607-608.

152. Nepom BG, Glass DN. Juvenile rheumatoid arthritis and HLA: report of the Park City III workshop. J. Rheumatol 1992; 33(Suppl.):70–4.

153. Newton, R. A. & Hogg, N. The human S100 protein MRP‐14 is a novel activator of the β2 integrin Mac‐1 on neutrophils. J. Immunol. 160, 1427–1435 (1998).

154. Nguyen, K. D. et al. Serum amyloid A overrides TREG anergy via monocyte-dependent and TREG-intrinsic, SOCS3-associated pathways. Blood 117, 3793–3798 (2011).

155. Nigrovic, P. et al. Anakinra as first-line disease modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. Arthritis Rheum. 63, 545–555 (2010).

156. Nistala, K. et al. Interleukin‐17‐producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers. Arthritis Rheum. 58, 875–887 (2008).

157. Nold-Petry, C. A. et al. Increased cytokine production in interleukin‐18 receptor α-deficient cells is associated with dysregulation of suppressors of cytokine signaling. J. Biol. Chem. 284, 25900–25911 (2009).

158. Oen, K., Fast, M. & Postl, B. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975–1992: cycles in incidence. J. Rheumatol. 22, 745–750 (1995).

159. Ogilvie EM, Fife MS, Thompson SD, et al. The -174G allele of the interleukin-6 gene confers susceptibility to systemic arthritis in children: a multicenter study using simplex and multiplex juvenile idiopathic arthritis families. Arthritis Rheum 2003;48:3202–6.

160. Ogilvie EM, Khan A, Hubank M, et al. Specific gene expression profiles in systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2007;56:1954–65.

161. Olivito, B. et al. TH17 transcription factor RORC2 is inversely correlated with FOXP3 expression in the joints of children with juvenile idiopathic arthritis. J. Rheumatol. 36, 2017–2024 (2009).

162. Ozen S, Frenkel J, Ruperto N, Gattorno M. The Eurofever Project: towards better care for autoinflammatory diseases. Eur. J. Pediatr. 2011; 170 (4): 445–452.

163. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J Exp Med 2005;201:1479–86.

164. Peck, A. & Mellins, E. Breaking old paradigms: TH17 cells in autoimmune arthritis. Clin. Immunol. 132, 295–304 (2009).

165. Pereda CA, García Feito J. Rituximab: sustained clinical improvement in a patient with systemic onset rheumatoid idiopathic arthritis refractory to anti-TNF: 8 months follow up. Ann Rheum Dis 2008; 67. EULAR Abstract #AB0940.

166. Petty R. E. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J. Rheumatol. 31, 390–392 (2004).

167. Papsdorf V, Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2011;50: 214–21.

168. Pignatti, P. et al. Abnormal regulation of interleukin 6 in systemic juvenile idiopathic arthritis. J. Rheumatol. 28, 1670–1676 (2001).

169. Porscheray F, Viaud S, Rimaniol A-C, et al. Macrophage activation switching: an asset for the resolution of inflammation. Clin Exp Immunol 2005;142:481–9.

170. Porta, C. et al. Tolerance and M2 (alternative) macrophage polarization are related processes orchestrated by p50 nuclear factor κB. Proc. Natl Acad. Sci. USA 106, 14978–14983 (2009).

171. Prakken B, Albani S and Martini A, Juvenile idiopathic arthritis, The Lancet, vol. 377, no. 9783, pp. 2138–2149, 2011.

172. Prier AM, Griscelli G, Lampert F, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome, a specific entity analised in 30 patients. Scand. J. Rheumatol. 1987; 66: 57–68.

173. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the

interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). Ann Rheum Dis 2011;70:747-54.

174. Quartier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Le Deist F, Fischer A (2001) Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. Lancet 358:1511–1513

175. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. Arthritis Rheum 2003;48:1093–101.

176. R. Gurion R., Lehman T. J. A. and Moorthy L. N., "Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment," International Journal of Inflammation, vol. 2012, Article ID 271569, 16 pages, 2012.

177. Ramanan AV, Grom AA. Does systemic-onset juvenile idiopathic arthritis belong under juvenile idiopathic arthritis? Rheumatology (Oxford) 2005;44:1350–3.

178. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome–what's in a name!. J Rheumatol 2003;30:2513–6.

179. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr 2005;146:598-604.

180. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet 2007;369:767-78.

181. Rigante, D. et al. First report of macrophage activation syndrome in hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. Arthritis Rheum. 56, 658–661 (2007).

182. Ringold S., Weiss P.F., Beukelman T. Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications, Arthritis Care & Research

Vol. 65, No. 10, October 2013, pp 1551–1563

183. Roca, H. et al. CCL2 and interleukin 6 promote survival of human CD11b+ peripheral blood mononuclear cells and induce M2-type macrophage polarization. J. Biol. Chem. 284

184. Roche trials database. Efficacy and safety of rituximab in patients with rheumatoid arthritis? A multicenter, open-label, uncontrolled Phase III b study. Available at study. Accessed on January 27, 2012.

185. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebocontrolled withdrawal trial. Lancet 2008;372:383-91.

186. Russo RA, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. J Rheumatol 2009;36:1078–82.

187. S. Davı, A. Consolaro, D. Guseinova et al., "An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis," Journal of Rheumatology, vol. 38, no. 4, pp. 764–768, 2011.

188. Salmaso A, Teruzzi B, Gattinara M, et al. Rituximab in juvenile idiopathic arthritis (JIA) non responsive to anti-TNF: experience of 14 patients treated. Ann Rheum Dis 2010; 69.EULAR Abstract #SAT0461.

189. Sandborg C, Mellins ED. N Engl J Med .A new era in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. 2012 Dec 20;367(25):2385-95.

190. Sandborg, C. et al. Candidate early predictors for progression to joint damage in systemic juvenile idiopathic arthritis. J. Rheumatol. 33, 2322–2329 (2006).

191. Sarma, P. K., Misra, R. & Aggarwal, A. Elevated serum receptor activator of NFκB ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG), matrix metalloproteinase (MMP)3, and ProMMP1 in patients with juvenile idiopathic arthritis. Clin. Rheumatol. 27, 289–294 (2008).

192. Sawhney, S. & Magalhães, C. Paediatric rheumatology—a global perspective. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 20, 201–221 (2006).

193. Sawhney, S., Woo, P. & Murray, K. J. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. Arch. Dis. Child. 85, 421–426 (2001).

194. Schaer DJ, Schleiffenbaum B, Kurrer M, et al. Soluble hemoglobin-haptoglobin scavenger receptor CD163 as a lineagespecific marker in the reactive hemophagocytic syndrome. Eur J Haemotol 2005;74:6–10.

195. Sebastiaan J. Vastert, Wietse Kuis, Alexei A. Grom, Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy Rheumatology and Immunology of Pediatrics and Attending. Physician/Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 23 (2009) 655–664.

196. Schneider R, Laxer RM. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. Baillieres Clin Rheumatol 1998;12:245–71.

197. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, Trelle S, Kober T, Reiser M, Dreyling M, Herold M, Schwarzer G, Hallek M, Engert A (2007) Chemotherapy plus rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Cochrane Database Syst Rev (4): CD003805.

198. Shimizu, M. et al. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin‐18 in its pathogenesis. Rheumatology (Oxford) 49, 1645–1653 (2010).

199. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. Ann. Intern. Med. 1945; 23: 1–21.

200. Silacci, P. et al. Interleukin (IL)-6 and its soluble receptor induce TIMP-1 expression in synoviocytes and chondrocytes, and block IL1 induced collagenolytic activity. J. Biol. Chem. 273, 13625–13629 (1998).

201. Silverman GJ, Weisman S: Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. Arthritis Rheum 2003, 48:1484-1492.

202. Simon A, van der Meer JWS. Patogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary inflammatory syndromes. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007; 292: 86–98.

203. Singh-Grewal, D., Schneider, R., Bayer, N. & Feldman, B. M. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. Arthritis Rheum. 54, 1595–1601 (2006).

204. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66:143-150.

205. Speckmaier M, Findeisen J, Woo P, et al. Low-dose methotrexate in systemic onset juvenile chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol 1989;7:647–50.

206. Spiegel, L. R. et al. Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter cohort study. Arthritis Rheum. 43, 2402–2409 (2000).

207. Srivastava, S. et al. Monocytes are resistant to apoptosis in systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin. Immunol. 136, 257–268 (2010).

208. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le DF, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Science 1999;286:1957–9.

209. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. Med-Chir Trans 1897;80:47–59. Reported Proc R Med Chir Soc 1898;9:10–15.

210. Stock, C. J. et al. Comprehensive association study of genetic variants in the IL-1 gene family in systemic juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 9, 349–357 (2008).

211. Sugimoto, T. et al. Interleukin 18 acts on memory T helper cells type 1 to induce airway inflammation and hyperresponsiveness in a naive host mouse. J. Exp. Med. 199, 535–545 (2004).

212. Tassi, S. et al. Altered redox state of monocytes from cryopyrin-associated periodic syndromes causes accelerated IL‐1β secretion. Proc. Natl Acad. Sci. USA 107, 9789–9794 (2010).

213. Thompson SD, Moroldo MB, Guyer L, et al. A genome-wide scan for juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpair families provides evidence of linkage. Arthritis Rheum 2004;50(9):2920–30.

214. Toh, M.‐L. et al. Role of interleukin 17 in arthritis chronicity through survival of synoviocytes via regulation of synoviolin expression. PLoS ONE 5, e13416 (2010).

215. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. PRINTO, Eurofever and Eurotraps Projects. The Eurofever Registry for autoinflammatory diseases: results of the first 15 months of enrolment. Pediatric Rheumatology. 2011; 9 (1): 115.

216. Uziel, Y. et al. Seasonal variation in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis in Israel. J. Rheumatol. 26, 1187–1189 (1999).

217. van den Ham, H.‐J., de Jager, W., Bijlsma, J. W. J., Prakken, B. J. & de Boer, R. J. Differential cytokine profiles in juvenile idiopathic arthritis subtypes revealed by cluster analysis. Rheumatology (Oxford) 48, 899–905 (2009).

218. Van Vollenhoven R, Emery P, Fleischmann RM, et al. Safety and tolerability of rituximab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA): results from the dose-ranging assessment international clinical evaluation of rituximab in RA (DANCER) study. Presented at the European League Against Rheumatism in Vienna, Austria; 2005. EULAR Abstract #SAT0072.

219. Van Vollenhoven RF, Emery P, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9,5-year follow-up of the global clinical trial

programme with a focus on adverse events of interest in RA patient. Ann Rheum Dis, 2013, 72:1496-1502.

220. Vastert, S. et al. Mutations in the perforin gene can be linked to macrophage activation syndrome in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 49, 441–449 (2010).

221. Verbist C, Joos R, Vandercruyssen B, et al. Rituximab as an alternative treatment for polyarticular juvenile idiopathic arthritis refractory to disease-modifying anti-rheumatic drugs and TNF-alpha blockers. Ann Rheum Dis 2008;67. EULAR Abstract #AB0947.

222. Villanueva, J. et al. Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. Arthritis Res. Ther. 7, R30–R37 (2005).

223. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. Nat Med 2007;13:1042–9.

224. Voskoboinik I, Smyth MJ, Trapani JA. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis. Nat Rev Immunol 2006;6:940–52.

225. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., Itert L., Ruperto N. Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance (CARRA), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) and Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res. 2011; 63: 929–936.

226. Wallace CA, Sherry DD. Trial of intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1997;40:1852–5.

227. Wheater G, Hogan VE, Teng YKO, et al. Suppression of bone turnover by B-cell depletion in patients with rheumatoid arthritis. Osteoporos Int 2011; 22:3067-3072.

228. Wilson, D. et al. Follistatin-like protein 1 is a mesenchyme-derived inflammatory protein and may represent a biomarker for systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 62, 2510–2516 (2010).

229. Wissler H. Subsepsis hyperergica. Monatsschr Kinderheilkd 1943;94:1.

230. Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, et al. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. Arthritis Rheum 2008;58:3924–31.

231. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis Rheum 2000;43:1849–57.

232. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. Arthritis Res Ther 2005;7:R1281–8.

233. Woo P. Anakinra treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis and adult onset Still disease. Ann Rheum Dis 2008; 67:281–2.

234. Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome. Nat Clin Pract Rheumatol 2006; 2:28–34.

235. Wulffraat NM, van Rooijen EM, Tewarie R, et al. Current perspectives of autologous stem cell transplantation for severe juvenile idiopathic arthritis. Autoimmunity 2008;41:632–8.

236. Yanagimachi M. et al. Association of IRF5 polymorphisms with susceptibility to macrophage activation syndrome in patients with juvenile idiopathic arthritis. J. Rheumatol

237. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet 2008;371:998–1006.

238. Zhang K, Biroschak J, Glass DN, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis is associated with MUNC13-4 polym