

Е.И. Алексеева<sup>1,2</sup>, О.Л. Ломакина<sup>1</sup>, С.И. Валиева<sup>1,3</sup>, Т.М. Бзарова<sup>1,2</sup>, И.П. Никишина<sup>4</sup>,  
Е.С. Жолобова<sup>2,5</sup>, Г.Г. Торосян<sup>2</sup>, С.Р. Родионовская<sup>4,6</sup>, М.И. Каледа<sup>4</sup>, Л.А. Галстян<sup>2</sup>, И.Б. Алакаева<sup>6</sup>,  
Е.А. Короткова<sup>2</sup>, А.В. Артёмов<sup>7</sup>, Д.Ю. Вурдов<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> Детская клиническая больница ФМБА № 38, Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup> ЗАО «Астон Консалтинг», Москва, Российская Федерация

## Особенности лекарственной терапии детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России

### Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 27.01.2016 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

**Цель исследования:** изучить особенности лекарственной терапии детей с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА). **Методы:** проведено ретроспективное исследование данных, включенных в регистр сЮИА, за период с 2002 по 2015 г. **Результаты:** изучены показатели 384 детей с сЮИА. До верификации диагноза всем пациентам были назначены жаропонижающие, 98% — антибиотики. После постановки диагноза нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) получали 282 (73,4%) пациента: диклофенак натрия — 163 (40,1%), нимесулид — 88 (22,9%) больных. Средняя длительность приема НПВП с 2002 по 2015 г. снизилась с  $81,5 \pm 115,3$  до  $3,3 \pm 3,7$  мес ( $p < 0,001$ ). До верификации диагноза глюкокортикоиды внутривенно или внутримышечно получали 265 (69,0%) пациентов, перорально — 176 (45,8%). Всего глюкокортикоиды получали 330 (85,9%) пациентов: метилпреднизолон — 300 из 384 (78,1%), преднизолон — 174 (45,3%), всего было 1855 назначений у 668 пациентов. Средняя длительность приема глюкокортикоидов с 2002 по 2015 г. снизилась с  $13,7 \pm 26,7$  до  $5,0 \pm 3,8$  мес ( $p < 0,001$ ). В качестве базисного препарата метотрексат получали 237 (61,7%), циклоспорин — 193 (50,6%) пациента. Всего было зарегистрировано 809 назначений генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у 430 больных, в том числе в 2002–2005 гг. — 8, в 2011–2015 гг. — 602 у 397 пациентов ( $p = 0,001$ ). Тоцилизумаб получают 210 (52,9%) из 397 больных, канакинумаб — 37 (9,3%) пациентов. Длительность заболевания от момента манифестации до назначения иммунодепрессантов с 2002 по 2015 г. снизилась с  $27,3 \pm 23,9$  до  $1,0 \pm 0$  мес ( $p < 0,001$ ), назначения ГИБП — с  $70,7 \pm 26,3$  до  $0,5 \pm 0,7$  мес, соответственно ( $p < 0,001$ ). **Заключение:** за 13 лет произошли положительные изменения в противоревматической терапии у детей с сЮИА — сократилась длительность приема НПВП и глюкокортикоидов, уменьшился период между верификацией диагноза и назначением иммунодепрессантов и ГИБП. Вместе с тем по-прежнему широко используются антибиотики, неселективные НПВП и глюкокортикоиды.

**Ключевые слова:** дети, регистр, юношеский артрит с системным началом, противоревматическая терапия, генно-инженерные биологические препараты.

**(Для цитирования):** Алексеева Е. И., Ломакина О. Л., Валиева С. И., Бзарова Т. М., Никишина И. П., Жолобова Е. С., Торосян Г. Г., Родионовская С. Р., Каледа М. И., Галстян Л. А., Алакаева И. Б., Короткова Е. А., Артёмов А. В., Вурдов Д. Ю. Особенности лекарственной терапии детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (1): 59–67. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1500

### ОБОСНОВАНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) характеризуется прогрессирующим течением хронического артрита, персистенцией системных проявлений, таких как лихорадка, сыпь, гепатосплено-

мегалия, лимфаденопатия, полисерозит [1]. сЮИА — наиболее тяжелый вариант заболевания. У половины пациентов рецидивирует хронический полиартрит, прогрессирует костно-хрящевая деструкция суставов и развивается тяжелая функциональная недостаточность

[2, 3]. Для лечения системного артрита применяют широкий спектр противоревматических средств: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, иммунодепрессанты [4–6]. Проанализировать частоту назначения того или иного препарата, тенденции развития лекарственной терапии в реальной клинической практике дает возможность электронная база данных — регистр [7–9].

Регистр — это система клинического мониторинга популяции пациентов, объединенных по признаку заболевания или проводимой терапии с момента постановки диагноза и до исхода заболевания, позволяющая наблюдать реальную клиническую практику ведения пациентов в течение продолжительного времени и оценивать ее результаты. В мировой практике разработаны регистры, целью которых в основном является оценка эффективности и безопасности терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Так, в португальский регистр включены дети с ЮИА, получающие только ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , в японский — дети с сЮИА, которые лечатся только тоцилизумабом [9, 10]. В немецком и североамериканском регистре оценивается не только биологическая, но и иммуносупрессивная терапия [11], но не анализируется лечение от момента дебюта заболевания, верификации диагноза в течение длительного времени [7, 12]. Задачей Общероссийского регистра

пациентов с сЮИА является не только оценка эффективности и безопасности ГИБП, но также анализ особенностей противоревматической терапии.

Целью настоящего исследования было изучить особенности лекарственной терапии больных сЮИА за период с 2002 по 2015 г. с анализом сроков и частоты назначения противоревматических препаратов — НПВП, глюкокортикоидов, иммунодепрессантов, ГИБП.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование с изучением данных, аккумулированных в электронной системе мониторинга — Общероссийском регистре пациентов с сЮИА Союза педиатров России.

### Методика сбора информации

Заполнение врачами электронных карт пациентов включало динамическое описание информации, полученной на всех визитах детей с сЮИА в соответствующий федеральный центр. Электронные карты интегрированы в онлайн CRM-платформу на базе Microsoft Dynamics CRM (v. 2011). Разработчик — компания «Норбит», группа «ЛАНИТ» (Россия).

Проанализированы дозы и частота назначения НПВП, глюкокортикоидов, иммунодепрессантов и ГИБП, а также

Ye.I. Alekseeva<sup>1, 2</sup>, O.L. Lomakina<sup>1</sup>, S.I. Valieva<sup>1, 3</sup>, T.M. Bzarova<sup>1, 2</sup>, I.P. Nikishina<sup>4</sup>, Ye.S. Zholobova<sup>2, 5</sup>, G.G. Torosyan<sup>2</sup>, S.R. Rodionovskaya<sup>4, 6</sup>, M.I. Kaleda<sup>4</sup>, L.A. Galstyan<sup>2</sup>, I.B. Alakaeva<sup>6</sup>, Ye.A. Korotkova<sup>2</sup>, A.V. Artyomov<sup>7</sup>, D.Yu. Vurdov<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> Children's Clinical Hospital of the FMBA of Russia No. 38, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> ZAO «Aston Consulting», Moscow, Russian Federation

## Features of the Drug Therapy of Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Analysis Results of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia

**Objective:** Our aim was to study features of the drug therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). **Methods:** We conducted a retrospective data analysis included in the Register of sJIA cases, for the period from 2002 to 2015. **Results:** The indicators of 384 children with sJIA are studied. Prior to the diagnosis verification, all patients were prescribed to intake antipyretic agents, 98% — antibiotics. After the diagnosis, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were intaken by 282 (73.4%) patients: diclofenac sodium — by 163 (40.1%), nimesulide — by 88 (22.9%) patients. The average duration of NSAID intake from 2002 to 2015 decreased from  $81.5 \pm 115.3$  to  $3.3 \pm 3.7$  months ( $p < 0.001$ ). Prior to the diagnosis verification, glucocorticoids were received intravenously or intramuscularly by 265 (69.0%) patients, orally — 176 (45.8%). Totally, glucocorticoids were received by 330 (85.9%) patients: methylprednisolone — 300 of 384 (78.1%), prednisolone — 174 (45.3%), there were totally 1855 prescriptions in 668 patients. The average duration of glucocorticoid intake from 2002 to 2015 decreased from  $13.7 \pm 26.7$  to  $5.0 \pm 3.8$  months ( $p < 0.001$ ). As a disease-modifying drug, methotrexate was intaken by 237 (61.7%), Cyclosporin — by 193 (50.6%) patients. There were totally 809 prescriptions of genetically engineered biological preparations (GIBP) in 430 patients: in 2002–2005–8, in 2011–2015–602 in 397 patients ( $p = 0.001$ ). Tocilizumab is intaken by 210 (52.9%) of 397 patients, kanakinumab — 37 (9.3%) patients. The disease duration from the manifestation to the prescription of immunosuppressive drugs from 2002 to 2015 decreased from  $27.3 \pm 23.9$  to  $1.0 \pm 0$  months ( $p < 0.001$ ), GIBP prescriptions — from  $70.7 \pm 26.3$  to  $0.5 \pm 0.7$  months, respectively ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** In 13 years there have been positive changes in the antirheumatic therapy in children with sJIA — the duration of NSAIDs and glucocorticoids intake reduced, the period between diagnosis verification and immunosuppressants and GIBP prescription decreased. However, it is still widely used antibiotics, non-selective NSAIDs and glucocorticoids.

**Key words:** children, register, juvenile arthritis with systemic onset, antirheumatic therapy, genetically engineered biological preparations.

**(For citation:** Alekseeva Ye. I., Lomakina O. L., Valieva S. I., Bzarova T. M., Nikishina I. P., Zholobova Ye. S., Torosyan G. G., Rodionovskaya S. R., Kaleda M. I., Galstyan L. A., Alakaeva I. B., Korotkova Ye. A., Artyomov A. V., Vurdov D. Yu. Features of the Drug Therapy of Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Analysis Results of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (1): 59–67. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1500)

сроки назначения противоревматических препаратов от манифестации первых проявлений и верификации диагноза, длительность лечения.

### Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- возраст до 18 лет;
- подтвержденный диагноз сЮИА по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [1];
- дети, наблюдающиеся в федеральном медицинском центре.

Критерии исключения из исследования:

- псориаз у пациента и родственников 1-й степени родства;
- анкилозирующий спондилит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников 1-й степени родства;
- обнаружение ревматоидного фактора не менее чем в 2 лабораторных анализах в течение 3 мес;
- генетически подтвержденный аутовоспалительный синдром;
- положительный результат генетического анализа на антиген HLA-B27.

### Условия проведения

Регистр формировали с участием Научного центра здоровья детей (НЦЗД, специализированное ревматологическое отделение, Москва), НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой (детское отделение, Москва), Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва), Морозовской детской городской клинической больницы (отделения пульмонологии и кардиоревматологии, Москва), Центральной детской клинической больницы (специализированное ревматологическое отделение, Москва).

### Продолжительность исследования

Период ретроспекции — 2002–2015 гг. Дата последней актуализации базы данных регистра — 01.11.2015 г.

### Статистический анализ

Обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 22 (StatSoft Inc., США). Описание рядов количественных данных, распределение которых отличалось от нормального, представлено с помощью медианы (25-й; 75-й процентиля). При нормальном распределении количественных

данных их описание выполнено с помощью среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Статистический анализ зависимых переменных, не подчинявшихся нормальному распределению, проводили при помощи метода Friedman ANOVA и посредством дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса. Полученные результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика пациентов

В регистр были включены 384 пациента с сЮИА, из них 213 (55,5%) девочек и 171 (44,5%) мальчик. Средний возраст пациентов на момент включения в регистр составил  $12,0 \pm 4,2$  года (разброс 2–18 лет); средний возраст дебюта заболевания (данные для 380 больных) —  $3,0 \pm 3,5$  (2–15) года, средняя длительность болезни от манифестации ее первых проявлений ( $n = 383$ ) —  $6,0 \pm 3,9$  (от 10 мес до 17 лет) года, от постановки диагноза до момента последней актуализации регистра ( $n = 382$ ) —  $6,0 \pm 3,8$  года (от 4 мес до 16 лет).

### Терапия до верификации диагноза

Все пациенты до постановки диагноза нерегулярно принимали жаропонижающие и/или противовоспалительные средства, 380 (98,9%) больным было назначено от 1 до 7 курсов антибиотиков, включая антибиотики резерва; 85 (21,8%) детям применяли внутривенный человеческий иммуноглобулин, 6 (1,6%) проводили плазмаферез. Несмотря на то, что диагноз сЮИА не был верифицирован, 265 (69%) пациентам были назначены глюкокортикоиды для внутривенного и/или внутримышечного введения, 176 (46%) детям — преднизолон *per os*.

### Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами

После верификации диагноза НПВП (в т.ч. диклофенак натрия, нимесулид, мелоксикам, ибупрофен, ацетилсалициловую кислоту, индометацин, напроксен) в плановом порядке получали 282 (73,4%) пациента (табл. 1).

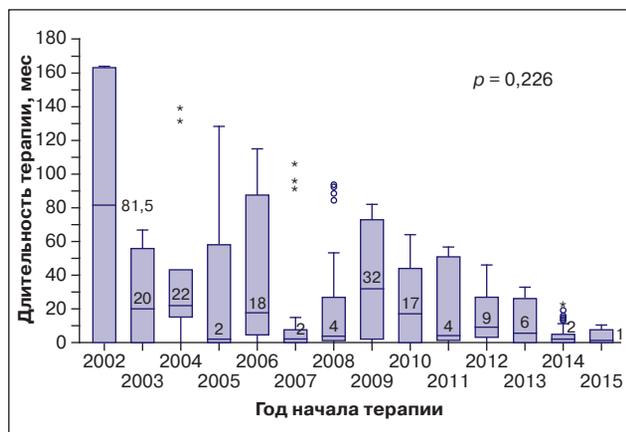
Медиана длительности приема НПВП в 2002 г. составляла 81,5 (0; 163) мес, разброс от 0 до 163 мес, в 2005 г. — 2 (0; 58) мес, разброс от 0 до 128 мес. В последующем, в 2008 и 2012 гг., продолжительность приема составила 4 (1,0; 27,0) мес, в 2012 г. — 9 (3,0; 36) мес. В 2015 г. медиана продолжительности приема НПВП составила уже 1 (0,5; 7,5) мес (рис. 1). На момент последней актуализации базы данных Общероссийского регистра НПВП получали 66 (17,1%)

**Таблица 1.** Применение НПВП у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, включенных в Общероссийский регистр ( $n = 384$ )

Препарат	Получали препарат, абс. (%)	Доза препарата, мг/сут	Доза препарата, мг/кг в сут
Ацетилсалициловая кислота	3 (0,8)	200 (125; 475)	9,8 (5,8; 23,3)
Диклофенак	163 (42,4)*	50 (25; 50)	1,5 (1,0; 2,3)
Ибупрофен	12 (3,1)	100 (100; 100)	6,8 (6,2; 7,5)
Индометацин	3 (0,8)	37,5 (21,9; 50,0)	1,9 (1,2; 2,5)
Мелоксикам	12 (3,1)	7,5 (7,5; 7,5)	0,25 (0,2; 0,3)
Напроксен	1 (0,3)	206 (206; 206)	15,2 (15,2; 15,2)
Нимесулид	88 (22,9)	75 (50; 138)	2,9 (1,8; 3,8)

Примечание. \* — в т.ч. 4 пациента получали препарат внутримышечно.

**Рис. 1.** Изменение длительности терапии НПВП у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.;  $n = 208$ )



Примечание. Описание выполнено с помощью медианы (25; 75-й процентиля), отрезки (I) указывают на минимальные и максимальные значения,  $\circ$  — на выбросы, \* — на экстремальные значения.

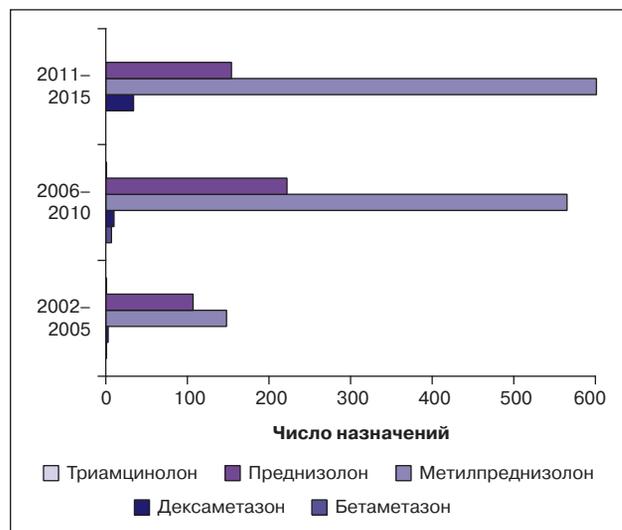
из 384 пациентов, из них диклофенак натрия — 46 (11,9%), нимесулид — 16 (4,1%), мелоксикам — 3 (0,78%), индометацин — 1 (0,26%) больной.

### Терапия глюкокортикоидами

Из 384 больных 330 (85,9%) человек получали глюкокортикоиды. Наиболее часто назначали метилпреднизолон — 300 (78,1%) пациентам; в виде внутривенных инфузий — 248 (64,6%), внутримышечных инъекций — 24 (6,3%), *per os* — 172 (44,8%), внутрисуставно — 2 (0,5%) пациентам. Преднизолон применяли у 174 (45,3%) пациентов: в виде внутривенных инфузий — у 27 (7,0%), внутримышечных инъекций — у 21 (5,5%), *per os* — у 142 (37,0%) больных. Дексаметазон получал 31 (8,0%) ребенок: в виде внутривенных инфузий — 16 (4,2%), внутримышечных инъекций — 5 (1,3%), в таблетированной форме — 9 (2,3%) детей. Бетаметазон был назначен 7 (1,8%) пациентам только в виде внутримышечных инъекций — 4 (1,0%) и внутрисуставно — 3 (0,9%); триамцинолон внутрисуставно — 2 (0,5%) больным.

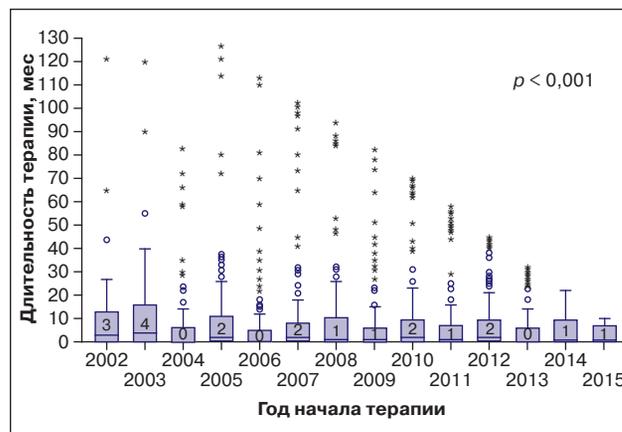
Всего с 2002 по 2015 г. было сделано 1855 назначений глюкокортикоидов у 668 пациентов (один и тот же пациент мог получать различные препараты). С 2002 по 2005 г. было зарегистрировано 260 назначений у 112 пациентов, чаще всего назначали метилпреднизолон — 148/1855 (8,0%) назначений у 60 пациентов ( $p = 0,001$  в сравнении с частотой назначения других глюкокортикоидов), реже — преднизолон — 107 (5,8%) назначений у 47 детей, еще реже — дексаметазон — 8 (0,4%) назначений у 3 больных. В период с 2006 по 2010 г. было зарегистрировано 805/1855 (43,4%) назначений глюкокортикоидов, из них 565 (30,4%) метилпреднизолона — у 158 пациентов, 222 (12%) преднизолона — у 87 детей, 10 (0,5%) дексаметазона — у 8 больных, 7 (0,4%) бетаметазона — у 6 детей, 1 (0,05%) триамцинолона — у 1 больного. С 2011 по 2015 г. число назначений глюкокортикоидов увеличилось по сравнению с предыдущим периодом ( $p < 0,001$ ) и составило 789 у 296 пациентов: метилпреднизолона — 601/1855 (32,3%) назначений у 202 больных, преднизолона — 154 (8,3%) назначений у 75 детей, дексаметазона — 34 (1,8%) назначения у 19 пациентов (рис. 2).

**Рис. 2.** Общее число назначений глюкокортикоидов у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.;  $n = 1855$ )



Примечание.  $p < 0,001$  — при сравнении показателей 2002–2005 и 2006–2010 гг.; 2006–2010 и 2011–2015 гг.; 2002–2005 и 2011–2015 гг.

**Рис. 3.** Изменение длительность применения глюкокортикоидов у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.;  $n = 384$ )



Примечание. Описание выполнено с помощью медианы (25; 75-й процентиля), отрезки (I) указывают на минимальные и максимальные значения,  $\circ$  — на выбросы, \* — на экстремальные значения.

Медиана длительности применения глюкокортикоидов в 2002 г. составляла 3 (0; 13) мес, разброс от 0 до 121 мес; в 2005 г. — 2 (0; 11) мес, разброс от 0 до 127 мес; в 2008 г. — 1 (0; 10,5) мес, разброс от 0 до 94 мес; в 2012 г. — 2 (0; 10) мес, разброс от 0 до 45 мес; в 2015 г. — 1 (0; 7) мес, разброс от 0 до 10 мес (рис. 3). Статистически значимое снижение длительности применения глюкокортикоидов зарегистрировано с 2006 г. ( $p = 0,001$  в сравнении с 2002 г.). На момент последней актуализации данных Общероссийского регистра ( $n = 384$ ) глюкокортикоиды получали 158 (41,1%) пациентов, из них 115 (29,9%) — метилпреднизолон, медиана продолжительности терапии составила 23 (13; 49) мес; 41 (10,7%) — преднизолон в течение 30 (13; 70) мес; 2 (0,5%) — дексаметазон, оба в течение 22 мес.

**Таблица 2.** Применение иммунодепрессантов у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.)

Препарат	Число назначений (n = 1603)	Пациенты, получавшие препарат (n = 340)	Доза, мг/кг в сут
Лефлуномид	22 (1,4)	18 (5,3)	0,31 (0,27; 0,47)
Сульфасалазин	42 (2,6)	38 (11,2)	16,4 (12,6; 20,4)
Циклоспорин	421 (26,5)	253 (74,4)	2,5 (1,9; 3,3)
Циклофосфамид	26 (1,6)	17 (5,0)	7,9 (4,6; 10,7)
Гидроксихлорохин	10 (0,6)	10 (2,9)	3,9 (2,6; 4,3)
Микофенолата мофетил	5 (3,1)	5 (1,5)	22,0 (18,6; 28,2)
Азатиоприн	2 (0,1)	1 (0,3)	1,5

### Терапия иммунодепрессантами

За весь период наблюдения сделано 1603 назначения иммунодепрессантов у 340 пациентов, включенных в регистр. Наиболее часто для лечения сЮИА применяли метотрексат — 1079/1603 (67,3%) назначений. Всего сделано 311 первичных назначений метотрексата. Однако в разное время использовали различные дозировки и пути введения препарата. В период с 2002 по 2010 г. активно назначали метотрексат для перорального приема в дозе (медиана) 5 (5; 5) мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю. Всего за этот период (2002–2010 гг.) было зарегистрировано 52/311 (16,7%) первичных назначений препарата и 60/311 (19,3%) назначений метотрексата в таблетированной форме за весь период наблюдения.

С 2004 г. начали применять пульс-терапию метотрексатом в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> в нед — 65/311 (20,9%) первичных назначений. Наиболее активно пульс-терапию метотрексатом использовали с 2006 по 2011 г.: 46/311 (14,8%) первичных назначений. Начиная с 2006 г. для лечения сЮИА чаще применяли метотрексат для подкожного и внутримышечного введения в дозе 15 (12,5; 17,5) мг/м<sup>2</sup> в нед: 129 назначений (табл. 2; рис. 4).

Вторым по частоте назначения иммунодепрессантом был циклоспорин А: 421/1603 (26,2%) назначений

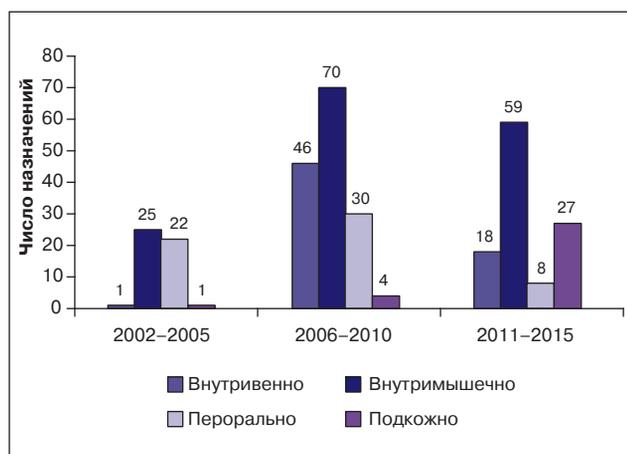
у 253 больных ( $p = 0,089$  при сравнении с другими иммунодепрессантами). Наиболее активно препарат в дозе 2,54 (1,94; 3,25) мг/кг в сут применяли с 2006 по 2010 г.: 297/1603 (18,5%) всех назначений у 173 пациентов.

Для лечения пациентов с сЮИА, включенных в регистр, также использовали другие иммунодепрессанты: сульфасалазин, лефлуномид, циклофосфамид, гидроксихлорохин, микофенолата мофетил, азатиоприн (см. табл. 2; рис. 5), однако частота их назначения была значительно ниже, чем таковая применения метотрексата и циклоспорина А (во всех случаях  $p < 0,05$ ).

На момент последней актуализации базы данных регистра 253 (65,9%) из 384 пациентов получали метотрексат, медиана длительности терапии составила 43 (21; 67) мес; 74 (19,3%) — циклоспорин в течение 53 (28; 80) мес; 6 (1,6%) — сульфасалазин на протяжении 89 (75,5; 101) мес; 5 (1,3%) — лефлуномид в течение 44 (13; 82) мес; 1 (0,2%) — циклофосфамид на протяжении 110 мес.

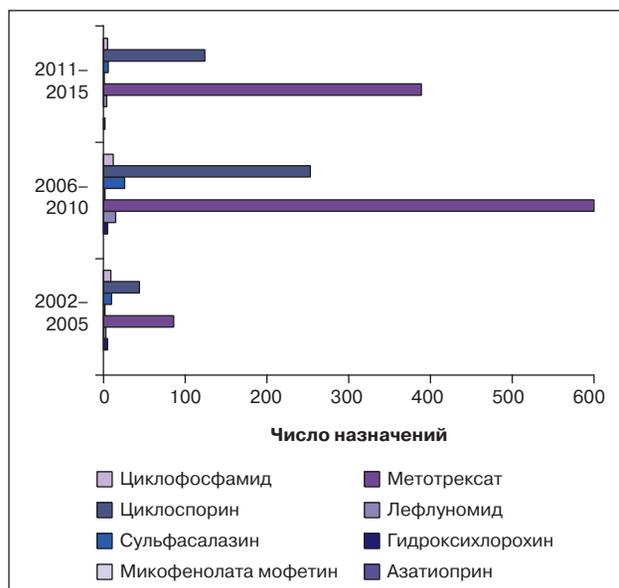
В ходе исследования анализировали длительность периода между дебютом заболевания, верификацией диагноза и назначением иммунодепрессантов. Медиана длительности заболевания от манифестации ее первых признаков до назначения иммунодепрессантов соста-

**Рис. 4.** Частота первичных назначений метотрексата у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.; n = 311)

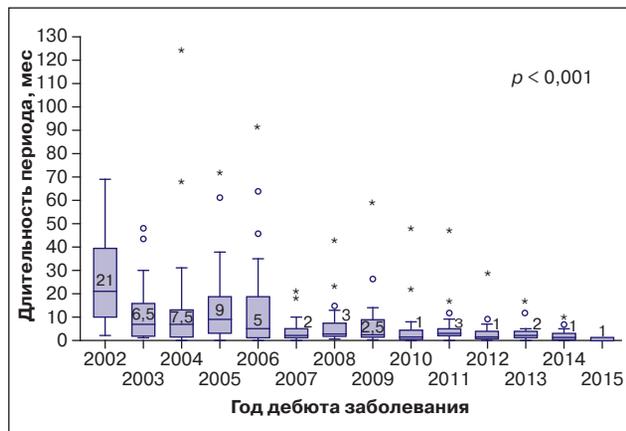


Примечание.  $p < 0,001$  — при сравнении показателей 2002–2005 и 2006–2010 гг.; 2006–2010 и 2011–2015 гг.; 2002–2005 и 2011–2015 гг.

**Рис. 5.** Изменение числа назначений иммунодепрессантов пациентам с системным ювенильным идиопатическим артритом по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.; n = 340)

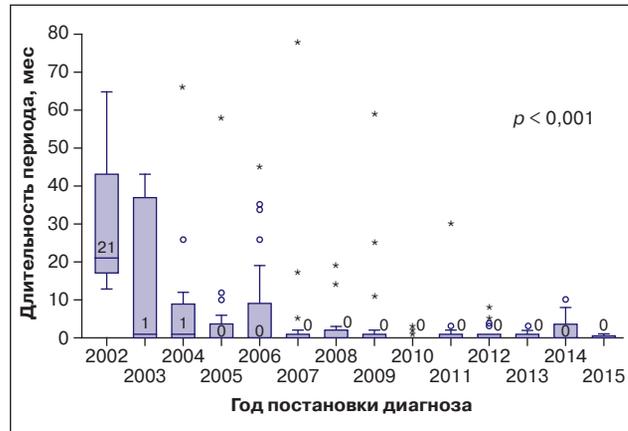


**Рис. 6.** Изменение длительности периода от дебюта системного ювенильного идиопатического артрита до назначения первого иммунодепрессанта по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.;  $n = 328$ )



Примечание. Описание выполнено с помощью медианы (25; 75-й перцентили), отрезки (I) указывают на минимальные и максимальные значения,  $\circ$  — на выбросы, \* — на экстремальные значения.

**Рис. 7.** Изменение длительности периода от момента верификации диагноза системного ювенильного идиопатического артрита до назначения иммунодепрессанта по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.;  $n = 257$ )



Примечание. Описание выполнено с помощью медианы (25; 75-й перцентили), отрезки (I) указывают на минимальные и максимальные значения,  $\circ$  — на выбросы, \* — на экстремальные значения.

вила в 2002 г. — 21 (3; 42) мес; в 2005 г. — 9 (3; 19) мес; в 2008 г. — 3 (2; 7) мес; в 2012 г. — 1 (1; 5) мес; в 2015 г. — 1 (1; 1) мес (рис. 6). Статистически значимое уменьшение длительности заболевания с момента дебюта до назначения первого иммунодепрессанта зарегистрировано с 2005 г. ( $p < 0,001$  в сравнении с показателем в 2002 г.).

Длительность периода между постановкой диагноза и назначением иммунодепрессанта (данные для 257 больных) в 2002 г. составила 21 (13; 65) мес. В последующем (начиная с 2005 г.) иммунодепрессанты назначали практически сразу после верификации диагноза сЮИА (рис. 7). Однако статистически значимое уменьшение длительности периода от момента постановки диагноза заболевания до назначения первого иммунодепрессанта было отмечено начиная с 2007 г. ( $p < 0,001$  в сравнении с показателем в 2002 г.).

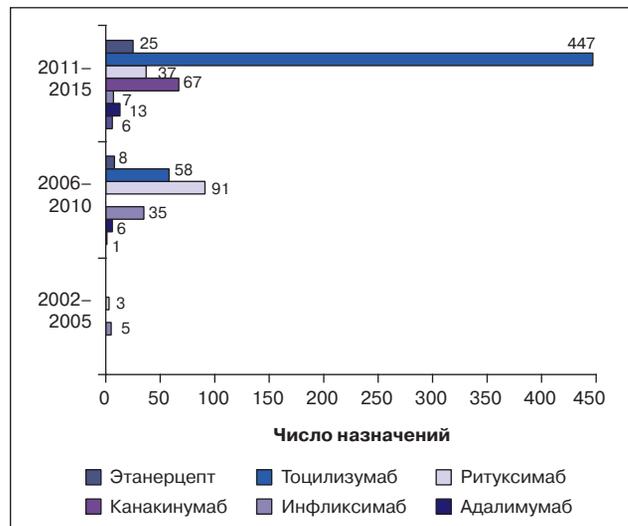
### Терапия генно-инженерными биологическими препаратами

С 2002 по 2015 г. зарегистрировано 809 назначений ГИБП у 430 пациентов (один и тот же пациент мог получать последовательно несколько препаратов). С 2002 по 2006 г. было 8 назначений ГИБП у 7 пациентов, из них 5 назначений инфликсимаба, 3 — ритуксимаба. В период с 2006 по 2010 г. число назначений ГИБП достигло 199 (24,6% от общего числа назначений в 2002–2015 гг.) у 110 пациентов ( $p = 0,001$ ). Наиболее часто применялся ритуксимаб — 91 (46%) назначение 36 больным, реже тоцилизумаб — 58 (29%) назначений у 35 детей. В числе ингибиторов ФНО  $\alpha$  инфликсимаб использовался 35 (17,6%) раз у 24 пациентов, этанерцепт — 8 (4%) раз у 8 пациентов, адалимумаб — 6 (3%) раз у 6 пациентов; было сделано 1 (1%) назначение абатацепта ( $p < 0,001$ ). С 2011 по 2015 г. число назначений ГИБП выросло более чем в 3 раза и составило 602 у 367 пациентов ( $p < 0,001$  в сравнении с показателем за период с 2006 по 2010 г.). Наиболее часто применяли тоцилизумаб — 447 (74%) назначений у 210 пациентов, канакинумаб — 67 (11%) назначений у 37 больных. Зарегистрировано 37 (6%) назначений

ритуксимаба — у 22 детей, 25 (4%) назначений этанерцепта у 25 больных, 13 (2%) назначений адалимумаба у 8 пациентов. Остальные препараты применяли еще реже: инфликсимаб — 7 (1%) раз у 6 пациентов, абатацепт — 6 (1%) раз у 5 детей ( $p < 0,001$ ; рис. 8). Всего за период анализа (2002–2015) ГИБП получал 261 (68,0%) из 384 пациентов, из них 1 препарат — 178 (68,2%) из 261 ребенка, 2 препарата — 53 (20,3%), 3–18 (6,9%), 4–7 (2,7%), 5–4 (1,5%), 8 препаратов — 1 (0,4%) пациент.

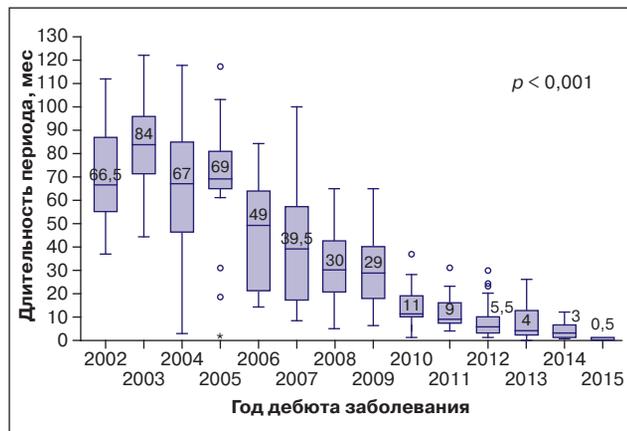
Медиана длительности заболевания от манифестации ее первых признаков до назначения ГИБП составила в 2002 г. 66,5 (55; 87) мес; в 2005 г. — 69 (65; 81) мес; в 2008 г. — 30 (20; 43) мес; в 2012 г. — 5,5 (3; 10) мес; в 2015 г. — 0,5 (0; 1) мес (рис. 9). Статистически значимое

**Рис. 8.** Изменение числа назначений ГИБП пациентам с системным ювенильным идиопатическим артритом по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.;  $n = 809$ )



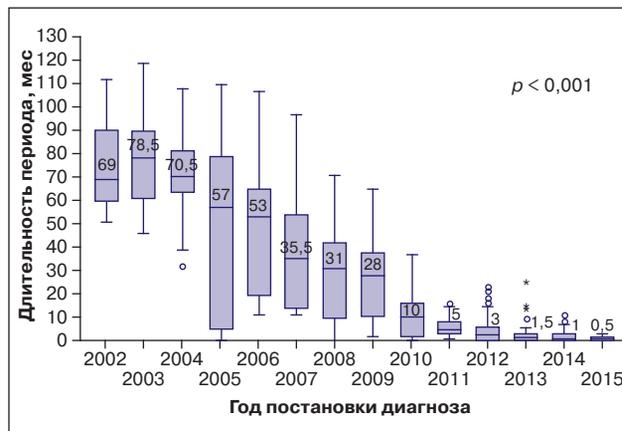
Примечание.  $p < 0,001$  — при сравнении показателей 2002–2005 и 2006–2010 гг.; 2006–2010 и 2011–2015 гг.; 2002–2005 и 2011–2015 гг.

**Рис. 9.** Изменение длительности периода от манифестации системного ювенильного идиопатического артрита до начала назначения ГИБП по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.;  $n = 261$ )



Примечание. Описание выполнено с помощью медианы (25; 75-й процентиля), отрезки (I) указывают на минимальные и максимальные значения,  $\circ$  — на выбросы, \* — на экстремальные значения.

**Рис. 10.** Изменение длительности периода от момента верификации диагноза системного ювенильного идиопатического артрита до назначения ГИБП по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.;  $n = 261$ )



Примечание. Описание выполнено с помощью медианы (25; 75-й процентиля), отрезки (I) указывают на минимальные и максимальные значения,  $\circ$  — на выбросы, \* — на экстремальные значения.

уменьшение длительности периода от момента дебюта заболевания до назначения первого ГИБП зарегистрировано с 2007 г. ( $p < 0,001$ ).

Медиана длительности периода между постановкой диагноза сЮИА и назначением ГИБП в 2002 г. составила 69 (51; 112) мес; в 2005 г. — 57 (5; 79) мес; в 2008 г. — 31 (10; 42) мес; в 2012 г. — 3 (0; 5) мес; в 2015 г. — 0,5 (0; 2) мес (рис. 10). Статистически значимое уменьшение длительности периода от момента постановки диагноза сЮИА до назначения первого ГИБП зарегистрировано с 2008 г. ( $p < 0,001$  при сравнении с показателем в 2002 г.).

На момент последней актуализации базы данных Общероссийского регистра ГИБП получали 225 (58,6%) из 384 пациентов, из них тоцилизумаб — 174 (45,3%), канакинумаб — 26 (6,8%), этанерцепт — 11 (2,9%), инфликсимаб — 7 (1,8%), адалимумаб — 3 (0,8%), ритуксимаб и абатацепт — по 2 (0,5%) больных, соответственно. Всего за период ведения регистра (2002–2015) большинство детей с сЮИА — 222 (57,8%) из 384 — получали тоцилизумаб, из них 1 в виде подкожных инъекций, остальные — в форме внутривенных инфузий. Ритуксимаб назначен 48 (12,5%) из 384 больных, канакинумаб — 37 (9,6%), инфликсимаб — 34 (8,9%), этанерцепт — 25 (6,5%), адалимумаб — 14 (3,6%), абатацепт — 7 (1,8%) пациентам.

## ОБСУЖДЕНИЕ

сЮИА — тяжелая форма ювенильного артрита. Своевременно начатое адекватное лечение является необходимым условием достижения ремиссии заболевания и высокого качества жизни самого ребенка с сЮИА и членов его семьи [3, 6].

Общероссийский регистр детей с сЮИА позволил проанализировать противоревматическую терапию, которую проводили у 384 больных с системным артритом на протяжении последних 13 лет (с 2002 по 2015 гг.). Результаты изучения данных регистра показали, что сразу после дебюта заболевания в стационарах по месту жительства большинству (99%) больных назначали анти-

бактериальные препараты. Проведение антибактериальной терапии было связано с тем, что диагноз у всех детей трактовался как инфекционное заболевание. Ввиду неэффективности первого антибиотика детям назначали от 2 до 7 препаратов, включая антибиотики резерва, что значительно повышало риск развития резистентности к антибактериальной терапии [1–3]. Наряду с антибактериальными препаратами, при том что диагноз сЮИА оставался неустановленным, более 2/3 (69%) детей получали глюкокортикоиды, в т.ч. для перорального приема (46%), что противоречит рекомендациям по лечению детей с сЮИА [1, 6].

После верификации диагноза большинству пациентов (73%) в плановом порядке назначали НПВП, причем за все время наблюдения предпочтение отдавалось диклофенаку натрия (в 40% случаев), который является неселективным ингибитором циклооксигеназы и характеризуется широким спектром нежелательных явлений, включая гастро- и нефропатии [2]. Несмотря на наличие показаний, селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 нимесулид и мелоксикам, отличающиеся лучшим профилем безопасности, применяли значительно реже (суммарно — в каждом четвертом случае).

Анализ длительности применения НПВП показал, что в 2002–2010 гг. дети принимали противовоспалительные препараты в течение длительного времени. Однако в последующем длительность приема НПВП значительно сократилась и в 2015 г. составила (медиана) 1 мес. Число детей, получающих НПВП, также уменьшилось (с 73% в 2002 до 17% в 2015 г.).

По данным регистра, глюкокортикоиды продолжали оставаться препаратами первого ряда для лечения детей с сЮИА на протяжении всего периода наблюдения. Несмотря на регистрацию в России 2 ГИБП с показанием к применению при сЮИА у детей с двухлетнего возраста, использование которых позволяет воздержаться от назначения глюкокортикоидов [3, 6], число назначений гормональных препаратов, в т.ч. для перорального приема, за 13 лет не уменьшилось. В то же время отмечено сокращение длительности приема глюкокортикои-

дов почти втрое, что, безусловно, является позитивной тенденцией в лечении детей с сЮИА [1–3].

Анализ иммуносупрессивной терапии показал, что на протяжении 13 лет препаратом выбора для лечения детей с сЮИА был метотрексат. С 2002 по 2010 гг. его применяли в таблетированной форме и в низкой дозировке, недостаточной даже для лечения детей с ЮИА без системных проявлений [2, 6]. С 2004 г. для лечения пациентов, включенных в регистр ( $n = 65$ ), начали применять пульс-терапию метотрексатом в дозе  $50 \text{ мг/м}^2$  в нед. На основании результатов, полученных в реальной клинической практике, было показано, что введение высоких доз метотрексата позволило индуцировать ремиссию у 1/3 пациентов с резистентным сЮИА через 12 мес от начала лечения [13]. С 2010 г. стали активно применять метотрексат для подкожного и внутримышечного введения в дозе  $15 \text{ мг/м}^2$ , что соответствует международным и отечественным рекомендациям по ведению больных с сЮИА [1, 6, 14].

Необходимо отметить, что в России распространено применение циклоспорина для лечения ЮИА, в частности его системного варианта. Циклоспорин получали 2/3 пациентов, включенных в регистр. Наиболее активно препарат использовали в период с 2006 по 2010 г., когда было сделано 297 его назначений. Циклоспорин А стал первым инновационным препаратом после традиционного метотрексата, который начали применять off-label для лечения больных с сЮИА с 2004 г. Препарат позволял индуцировать ремиссию болезни у 15% больных [15], что на тот период времени было большим достижением.

В настоящее время, несмотря на то (как отмечено выше), что зарегистрировано 2 ГИБП для детей с сЮИА, врачи продолжают необоснованно назначать циклоспорин А. В период с 2011 по 2015 г. было зарегистрировано 152 назначения, что не соответствует современным тенденциям в лечении сЮИА, а также международным и российским рекомендациям по ведению этих больных [14–16]. Препарат рекомендован лишь для использования при рефрактерном увеите у детей с олиго- или полиарtritом [15], а также при гемофагоцитарном синдроме у пациентов с сЮИА [15].

Сравнение спектра противоревматических препаратов у пациентов, включенных в Общероссийский регистр и регистр детей с системным артритом американской ревматологической ассоциации CARRA ( $n = 246$ ), показало, что в обеих странах большинство больных получают метотрексат (76 и 80%, соответственно), значительно реже — циклоспорин А (22 и 13%, соответственно) [11].

Необходимо отметить, что у российских пациентов с сЮИА применяют, хоть и редко, и другие противоревматические препараты (сульфасалазин, циклофосфамид и др.), которые не включены в клинические рекомендации [1, 11, 14, 17].

В 2002 г. в Российской Федерации началась эра ГИБП. Первым препаратом, который был зарегистрирован по показанию «Ревматоидный артрит» у взрослых и начал применяться off-label при ювенильном артрите, в частности при сЮИА, был инфликсимаб — химерное моноклональное антитело к ФНО  $\alpha$ . Большой опыт, накопленный в нашей стране, показал, что препарат эффективен при ювенильном артрите без системных проявлений и недостаточно неэффективен при сЮИА [18]. Учитывая

низкую эффективность инфликсимаба, с 2006 г. для лечения сЮИА начали применять ритуксимаб — синтетическое (генно-инженерное) химерное (комбинация мышиных и человеческих пептидов) моноклональное антитело, обладающее специфичностью к CD20-антигену. До 2009 г. ритуксимаб становится самым назначаемым препаратом для лечения детей, включенных в регистр. Было сделано 94 назначения у 39 пациентов. В тот период это был единственный препарат, который индуцировал ремиссию сЮИА у 43% больных [13]. После регистрации в 2009 г. основным препаратом для лечения детей, включенных в регистр, стал тоцилизумаб. С 2010 г. зарегистрировано 447 назначений тоцилизумаба у 210 пациентов. В настоящее время препарат получают 174 (45%) пациента. После регистрации тоцилизумаба, препарата с доказанной эффективностью у пациентов с сЮИА, ритуксимаб стали назначать реже (37 назначений), и его место занял канакинумаб (67 назначений), который в 2014 г. был зарегистрирован по показаниям «сЮИА» с двухлетнего возраста.

Несмотря на то, что ингибиторы ФНО  $\alpha$  и блокатор костимуляции Т лимфоцитов недостаточно эффективны при сЮИА, их, по данным регистра, по-прежнему назначают некоторым (8%) пациентам.

Сравнительный анализ спектра применяемых ГИБП при сЮИА в Общероссийском и международных регистрах показал, что в регистре американской ассоциации ревматологов CARRA ( $n = 246$ ) ГИБП получали 65% пациентов [11], в Общероссийском регистре — 68%. Большинство (49%) больных в регистре CARRA получали ингибиторы ФНО  $\alpha$ , 39% — блокаторы интерлейкина 1 (анакинру), 5% — тоцилизумаб, 5% — абатацепт, 1% — ритуксимаб [11], тогда как в Общероссийском регистре тоцилизумаб получают 57%, а ингибиторы ФНО  $\alpha$  — 19% пациентов. В нидерландском регистре больных сЮИА ( $n = 89$ ) большинство (65%) детей также получают анакинру и лишь 5% — тоцилизумаб [19]. В японском регистре все пациенты с сЮИА, включенные в регистр ( $n = 417$ ), получают тоцилизумаб [10]. Необходимо отметить, что за 13 лет радикально сократилось время принятия решения об инициации лечения ГИБП у пациентов, включенных в регистр (в среднем с 66 мес в 2002 до 0,5 мес в 2015 г.).

#### Ограничения исследования

В качестве основного ограничения исследования следует указать тот факт, что данные были получены из ФНЦ, и в исследование не вошли пациенты, наблюдаемые только в медицинских учреждениях регионального уровня.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общероссийский регистр пациентов с сЮИА Союза педиатров России — очень важная система мониторинга, которая позволила проанализировать особенности лекарственной терапии детей с сЮИА и определить негативные и позитивные тенденции в лечении этого тяжелого заболевания на протяжении многих лет. Полученные результаты свидетельствуют о заметном прогрессе в противоревматической терапии в России и позволяют разработать мероприятия и рекомендации по оптимизации лечения сЮИА у российских детей.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Спонсор регистра сЮИА — компания «Рош», официальное юридическое лицо — ЗАО «Рош-Москва».

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Е. И. Алексеева** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Phizer, Novartis.

**Т. М. Бзарова** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Phizer.

**С. И. Валиева** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Bristol-Myers Squibb.

**О. Л. Ломакина, И. П. Никишина, Е. С. Жолобова, Г. Г. Торосян, С. Р. Родионовская, М. И. Каледа, Л. А. Галстян, И. Б. Алакаева, Е. А. Короткова, А. В. Артёмов, Д. Ю. Вурдов** — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Title VI, Ross E. Textbook of pediatric rheumatology. 7th edn. Philadelphia: WB Saunders. 2016. P. 205–216.
2. Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Под общ. Ред. АА Баранова. М. 2007. С. 10, 177.
3. Детская ревматология: атлас. Под ред. АА Баранова, ЕИ Алексеевой. 2-е изд. Перераб. и доп. М.: ПедиатрЪ. 2015. С. 66–69.
4. Mellins ED, MacAubas A, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(7):416–426.
5. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Perez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebocontrolled withdrawal trial. *Lancet*. 2008;372:383–391.
6. Sandborg C, Mellins ED. A new era in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2385–2395.
7. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1638–1644.
8. 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.
9. 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.
10. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. Doi:10.1136/annrheumdis-2015
11. Beukelman T, Ringold S, Davis T, Dewitt EM, Pelajo CF, Weiss PF, Kimura Y. Disease-modifying Antirheumatic Drug Use in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Cross-sectional Analysis of the CARRA Registry. *J Rheumatol*. 2012;39:1867–1874.
12. Алексеева ЕИ, Ломакина ОЛ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Никишина ИП, Жолобова ЕС, Родионовская СР, Каледа МИ, Галстян ЛА, Алакаева ИБ, Короткова ЕА. Особенности течения и стационарного лечения детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: первые результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(6):661–673.
13. Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Денисова РВ, Бзарова ТМ, Исаева КБ, Митенко ЕВ. Сравнительная эффективность ритуксимаба и монотерапии метотрексатом в стандартных дозах у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом (предварительные результаты). *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(1):37–45. Doi: 10.15690/vsp.v11i1.130
14. Баранов АА, Алексеева ЕИ. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатра. М.: ПедиатрЪ. 2013. 120 с.
15. Алексеева ЕИ, Шахбазян ИЕ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Исаева КБ. Опыт пятнадцатилетнего применения циклоспорина в детской ревматологии. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(6):104–117.
16. Ringold S, Weiss PF, 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 & Res*. 2013;65(10):1551–1563.
17. Gurion R, Lehman TJA, Moorthy LN. Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. *Int J Inflam*. 2012; Article ID 271569:16
18. Алексеева ЕИ, Алексеева АМ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Денисова РВ. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 7(2):42–54.
19. Marieke H, Anink J, Prince FHM, Twilt M, Vastert SJ, ten Cate R, Hoppenreijns EPAH, Armbrust W, Gorter SL. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1379–1386. Doi:10.1136/annrheumdis-2013-204641.