

DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1690

Фрагмент диссертационной работы О.Л. Ломакиной «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом — эффективный инструмент мониторинга заболевания и медицинской помощи» (http://www.nczd.ru/sites/default/files/pdfs/diss_lomakina.pdf)

Е.И. Алексеева^{1, 2}, О.Л. Ломакина¹, С.И. Валиева^{1, 3}, Т.М. Бзарова^{1, 2}

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, чл.-корр. РАН, профессор, заведующая ревматологическим отделением ННПЦЗД, 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: 16.02.2017 г., принята к печати: 27.02.2017 г.

В статье представлен международный опыт мониторинга пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. Основная цель большинства существующих международных регистров детей с ювенильным идиопатическим артритом — это оценка различных аспектов эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов в сравнении с метотрексатом. Результаты анализа эффективности регистров как инструмента многолетнего мониторинга заболевания и медицинской помощи детям с системным ювенильным идиопатическим артритом в доступной литературе мы не встретили.

Ключевые слова: дети, системный ювенильный идиопатический артрит, регистр.

(Для цитирования: Алексеева Е.И., Ломакина О.Л., Валиева С.И., Бзарова Т.М. Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (1): 18–23. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1690)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), согласно определению Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR), — это артрит длительностью более

6 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет, при исключении другой патологии суставов [1–3]. ЮИА является самым распространенным хроническим ревматическим заболеванием детского возраста. Заболеваемость колеблется от 1 на 1000 детей

Ekaterina I. Alekseeva^{1, 2}, Olga L. Lomakina¹, Saniya I. Valieva^{1, 3}, Tatiana M. Bzarova^{1, 2}

¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Review of International Registers of Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

The article describes the international experience in monitoring of patients with juvenile idiopathic arthritis. The main goal of most existing international registers of children with juvenile idiopathic arthritis is to evaluate various aspects of the effectiveness and safety of genetic engineering biological drugs in comparison with methotrexate. No results from the analysis of the effectiveness of registers as a tool for long-term monitoring of the disease and medical care for children with systemic juvenile idiopathic arthritis have been found in the available literature.

Key words: children, systemic juvenile idiopathic arthritis, register.

(For citation: Alekseeva Ekaterina I., Lomakina Olga L., Valieva Saniya I., Bzarova Tatiana M. Review of International Registers of Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (1): 18–23. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1690)

до 7–21 случая на 100 тыс. человек в год в США и Северной Европе соответственно [3, 4]. На территории Российской Федерации распространенность ЮИА у детей в возрасте до 18 лет достигает 62,3, первичная распространенность (впервые установленные случаи) — 16,2 на 100 тыс., из них у подростков 116,4 и 28,3, у детей в возрасте до 14 лет — 45,8 и 12,6 соответственно [1]. Клинические варианты ЮИА определяются на основании числа пораженных суставов в первые 6 мес заболевания и наличия внесуставных проявлений [2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Реальная распространенность системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) неизвестна. По некоторым оценкам, в Европе она составляет 0,3–0,8 на 100 тыс. детей в возрасте до 16 лет [4]. Доля сЮИА в структуре ювенильного артрита колеблется от 5 до 15% в Северной Америке и Европе [2], 50% — в Японии [5]. В регистре Минздрава России зарегистрировано 963 ребенка с сЮИА, что составляет 5,6% в структуре ювенильного артрита [6]. Системный ЮИА развивается у детей в возрасте до 18 лет, пик заболеваемости приходится на возраст 1–5 лет [1].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Системный ЮИА в настоящее время рассматривается не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание [6, 7], к развитию которого приводит активация врожденного иммунитета. Эффекторными клетками являются макрофаги и нейтрофилы, аутоантитела не выявляются [6]. Ведущую роль играет продукция активированными макрофагами провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (Interleukin, IL) 6, 1, 18, фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α , гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) и др. [7]. С гиперпродукцией провоспалительных цитокинов связывают развитие клинических проявлений болезни (лихорадку, полиморфную сыпь, серозит; увеличение размеров печени, селезенки и лимфатических узлов; деструктивный артрит, гемофагоцитарный синдром, остеопороз) и патологических изменений лабораторных показателей (лейкоцитоз, тромбоцитоз, гиперпродукцию амилоида А, гаптоглобина, С-реактивного белка, фибриногена) [6, 7]. Развитие гипохромной анемии связывают с гиперпродукцией IL6, стимулирующего секрецию гепатоцитами гепсидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа для эритропоэза и развития анемии [6]. В повышенных концентрациях IL6 блокирует выработку адренокортикотропного гормона, кортизола и гормона роста, что обуславливает не только такие клинические симптомы, как усталость, сонливость, депрессия, но также когнитивные расстройства и отставание в росте детей с сЮИА. С гиперпродукцией провоспалительных цитокинов также ассоциируется развитие вторичного амилоидоза — грозного осложнения сЮИА [6, 7].

КЛАССИФИКАЦИЯ СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology, ACR, 2013) выделяет 3 субтипа системного ЮИА [2]:

- с активными системными проявлениями и разной степенью активности артрита;
- без активных системных проявлений и разной степенью активности артрита;
- с признаками гемофагоцитарного синдрома.

Для гемофагоцитарного синдрома характерны постоянная лихорадка, геморрагическая сыпь, кровотечение; развитие полиорганной недостаточности; нарушение сознания вплоть до комы; значительное увеличение размеров печени и/или селезенки и/или лимфатических узлов; цитопения, снижение скорости оседания эритроцитов, гипертриглицеридемия, гипофибриногенемия, повышение уровня трансаминаз, лактатдегидрогеназы и ферритина; развитие коагулопатии; снижение или отсутствие активации натуральных киллеров [6, 7].

ДИАГНОСТИКА СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Дети с подозрением на сЮИА госпитализируются в ревматологические отделения медицинских организаций, в которых есть возможность проведения пункции костного мозга, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, генетического обследования с целью диагностики и лечения этого тяжелого заболевания [5].

Диагноз системного ЮИА, по международным критериям, должен быть установлен в течение 2 нед от манифестации его проявлений [2, 6]. На этапе установления диагноза исключаются заболевания, которые могут протекать с похожей клинической картиной: злокачественные новообразования (нейробластома, гемобластозы, лимфопролиферативные заболевания); аутовоспалительные синдромы; воспалительные заболевания кишечника; другие ревматические болезни (системная красная волчанка, дерматополимиозит, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, саркоидоз, болезнь Кастельмана); иммунодефицитные состояния; инфекционные заболевания (острый воспалительный ответ, бактериальный эндокардит, острая ревматическая лихорадка, иерсиниоз, сальмонеллез, болезнь кошачьей царапины, токсоплазмоз, болезнь Лайма, боррелиоз, микоплазменная инфекция; инфекции, вызванные вирусами, группы герпеса и др.); токсико-аллергические реакции на лекарственные препараты.

Детям с подозрением на сЮИА комплекс диагностических мероприятий проводится в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями [1].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Целью лечения больных сЮИА является купирование системных проявлений заболевания — боли, утомляемости и скованности, а также предотвращение деструкции хряща и кости, минимизация деформаций и улучшение подвижности суставов с сохранением роста и развития ребенка.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами первого выбора для лечения больных сЮИА. НПВП — это средства симптоматического, противовоспалительного и антипиретического действия. НПВП назначаются всем пациентам на этапах обследования и установления диагноза, а также на любом этапе болезни при наличии показаний [1]. В качестве монотерапии НПВП применяются не более 1 мес.

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются наиболее эффективными из доступных противовоспалительных препаратов. Преимуществом ГКС является то, что их можно применять при жизнеугрожающих системных проявлениях и гемофагоцитарном синдроме, а также в качестве «промежуточного» лечения при переходе в острый период заболевания или в период ожидания эффекта от приема препаратов второй линии.

В соответствии с клиническими рекомендациями, применение ГКС для перорального и/или внутривенного и/или внутрисуставного введения строго рекомендуется только после проведения дифференциальной диагностики и установления диагноза сЮИА [1, 8]. Системное применение ГКС (пульс-терапия мегадозами метилпреднизолона, пероральный прием в дозах от 1 до 2 мг/кг массы тела) проводится только при жизнеугрожающих системных проявлениях (стойкая фебрильная лихорадка, кардит, серозит, гемофагоцитарный синдром) [8].

Несмотря на высокую терапевтическую эффективность, монотерапия ГКС проводится не более 2 нед, поскольку длительное применение препаратов этой группы сопровождается развитием ряда серьезных побочных явлений, в числе которых стероидная зависимость и резистентность, остеопороз, нанизм, стероидный диабет и др.

Иммунодепрессанты

Среди препаратов второй линии, применяемых для лечения детей с ЮИА, во всем мире предпочтение отдается метотрексату. В ряде исследований была доказана его эффективность при ЮИА, а также изучен профиль безопасности препарата на протяжении нескольких лет применения [1, 2, 8]. В настоящее время определена максимальная эффективная доза метотрексата для лечения ЮИА — 15 мг/м² площади поверхности тела. Метотрексат применяется перорально либо вводится парентеральным путем (обычно в виде подкожных инъекций). По данным ряда исследований, при подкожном введении метотрексата развивается более выраженный эффект и наблюдается меньше нежелательных явлений, чем при применении препарата в таблетированной форме [8].

При сЮИА метотрексат недостаточно эффективен в отношении системных проявлений и не является препаратом выбора у больных на фоне активных системных проявлений без артрита. Метотрексат применяется у детей с активным артритом в сочетании с другими препаратами, в т.ч. генно-инженерными биологическими агентами (ГИБП) [1–3, 8].

Другие иммунодепрессанты — циклофосфамид, сульфасалазин, микофенолата мофетил, гидроксихлорохин — для лечения сЮИА не применяются [1].

Циклоспорин при сЮИА показан лишь при гемофагоцитарном синдроме.

Лефлуномид имеет ограниченное применение при сЮИА с разной степенью активности артрита без системных проявлений.

Генно-инженерные биологические препараты

В течение последних лет открылись новые перспективы применения ГИБП при ЮИА. В отличие от метотрексата или других иммунодепрессантов мишенями для ГИБП являются провоспалительные цитокины (TNF α , IL1, IL6), их рецепторы, CD (Cluster designation) или костимулирующие молекулы. Было показано, что биологические препараты являются мощным средством блокирования воспалительного процесса, характерного для ЮИА. В настоящее время зарегистрирован целый ряд биологических препаратов, и почти все они одобрены для применения у детей с ЮИА [1, 8].

В России для лечения детей с сЮИА с возраста 2 лет зарегистрированы два ГИБП — человеческие моноклональные антитела к рецептору IL6 (тоцилизумаб) и к IL1 β (канакинумаб). Эффективность обоих препаратов доказана в клинических исследованиях: частота достижения улучшения по критериям ACR_{педи} 70 и 90 при применении тоцилизумаба у пациентов с сЮИА составила 89 и 65%, канакинумаба — 67 и 47%, частота достижения стадии неактивной болезни — 65 и 60% соответственно [9, 10]. Вместе с тем, в соответствии с рекомендациями ACR, ГИБП первого выбора при сЮИА является ингибитор IL1 анакинра, не зарегистрированный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA, США) по этому показанию. Тоцилизумаб и канакинумаб применяются в качестве препаратов 2-й или 3-й линии выбора в случае неэффективности анакинры [2]. Тоцилизумаб или канакинумаб в качестве монотерапии (без метотрексата) в сочетании с НПВП и/или ГКС применяются при сЮИА с активными системными проявлениями без активного артрита. При наличии артрита ГИБП используются в сочетании с метотрексатом [1].

При неэффективности НПВП, ГКС, тоцилизумаба и канакинумаба у пациентов с рецидивирующими системными проявлениями используют ритуксимаб — химерные моноклональные антитела к CD20+ (В лимфоциты) [1].

В случае частичной неэффективности тоцилизумаба, канакинумаба и ритуксимаба (ремиссия системных проявлений и рецидивирующий артрит) применяются ингибиторы TNF α (растворимый рецептор к TNF α этанерцепт, моноклональные антитела к TNF α адалимумаб) в комбинации с метотрексатом [1, 8].

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

У 40% больных наблюдается моноциклическое течение болезни, и пациенты полностью восстанавливаются спустя определенный период; у отдельных пациентов —

полициклическое течение юношеского артрита с системным началом, характеризующееся эпизодами активности болезни и периодами ремиссии без лекарственных препаратов [6, 7]. У 50% детей отмечается персистирующее течение заболевания с прогрессирующим полиартритом и функциональной недостаточностью [6]. У пациентов, длительно получающих ГКС, развиваются также осложнения гормональной терапии [7, 8]. Синдром активации макрофагов (гемофагоцитарный синдром) по-прежнему остается серьезным и потенциально фатальным осложнением. Смерть может наступить вследствие неврологических и кардиологических осложнений [7].

Американская коллегия ревматологов (2011) выделила следующие факторы неблагоприятного прогноза сЮИА [2]:

- при юношеском артрите с системным началом без активного суставного синдрома: активные системные проявления болезни в течение 6 мес (лихорадка, высокие лабораторные показатели), необходимость в повторном назначении ГКС системного действия;
- при юношеском артрите с системным началом и активным суставным синдромом без активных системных проявлений: поражение тазобедренных суставов и/или деструкция суставов по данным радиологического исследования (эрозии суставных поверхностей, сужение межсуставных щелей).

МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Учитывая появление ГИБП для лечения больных сЮИА, начали создаваться новые электронные системы мониторинга эффективности и безопасности ГИБП — регистры пациентов. 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 больных в течение продолжительного времени и оценивать ее результаты.

По данным регистра можно наблюдать за состоянием пациентов в динамике, оценивать эффективность и безопасность методов терапии, делать выводы о состоянии и структуре заболеваемости, инвалидности, распространенности ЮИА; формировать план закупок лекарственных препаратов и медицинского оборудования.

В отличие от клинических исследований в регистр можно внести большое (неограниченное) число пациентов; за пациентом можно наблюдать неограниченное время; регистр дает возможность оценить эффективность и безопасность противоревматических препаратов в реальной клинической практике; в регистре могут принять участие все центры, которые занимаются диагностикой и лечением пациентов с определенной патологией.

Один из первых регистров пациентов с ЮИА был создан в Германии в 2007 г. — DRFZ (Deutsche Rheuma-Forschungszentrum Berlin). В регистре аккумулированы данные о 14 000 пациентов с ЮИА, информация о которых пополняется 1 раз в год [11].

Также в 2007 г. в Германии был создан регистр BIKER [12], целью которого является долгосрочное наблюдение

за детьми с ЮИА, получающими ГИБП. В настоящее время в регистр включены данные о 6918 пациентах с ЮИА [11–13], доля системного артрита в регистре составляет 4,5% (311 больных). Наиболее распространенной категорией в регистре BIKER являются пациенты с серонегативным полиартритом. Одной из основных задач регистра BIKER является оценка эффективности ГИБП и их влияния на фоновую терапию у детей с ЮИА [12].

В 2012 г. в Германии создан регистр JUMBO, в который включаются только пациенты с ЮИА, достигшие совершеннолетнего возраста, получающие этанерцепт и/или этанерцепт с метотрексатом [13].

В Северной Америке первый регистр CORRONA (Консорциум ревматологических исследователей Северной Америки) для больных ревматоидным артритом был разработан в 2001 г. В него включены клинические, лабораторные, томографические и фармакологические данные более чем 40 000 пациентов [14]. В 2005 г. опубликован отчет, согласно которому в регистр было включено уже 9,5 тыс. человек; в отчете были представлены сведения о распределении больных по вариантам течения ревматоидного артрита, эффективности ГИБП, в основном этанерцепта или сочетания ГИБП со стандартной противоревматической терапией [14].

В 2010 г. создан регистр CARRA (Североамериканский исследовательский альянс по детской ревматологии), с которым сотрудничают 400 педиатров-ревматологов. В регистр включаются педиатрические пациенты с ревматическими болезнями [15]. На сегодняшний день в регистр CARRA включены сведения о 9525 пациентах с ревматическими болезнями, из них около 6500 детей с ЮИА. В рамках регистра проводятся исследования эффективности ГИБП при ревматических болезнях у детей, изучение особенностей болевого синдрома, влияния терапии ГИБП на физическую активность и состояние здоровья пациентов с различными вариантами ЮИА и др. [15]. На основе данных регистра CARRA также проводился анализ частоты развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов с сЮИА. Так, например, в исследовании, включившем 389 больных сЮИА, 23 (6%) пациента на фоне терапии ГИБП развили такие фатальные осложнения, в том числе множественные, как синдром активации макрофагов (20; 5,1%), гемофагоцитарный синдром с поражением легких (15; 3,9%), легочная гипертензия (16; 4,1%), легочный альвеолярный протеиноз (5; 1,3%), интерстициальные поражения легких (7; 1,8%) [16]. Ассоциацией CARRA были разработаны различные протоколы ведения больных сЮИА, что связано с различиями в терапевтических подходах среди североамериканских ревматологов. Членами ассоциации разработаны 4 плана лечения сЮИА, которые должны применяться в течение первых 9 мес терапии. В схемы лечения включены только ГКС или метотрексат, анакинра или тоцилизумаб с/без ГКС. Для оценки эффективности 4 схем терапии у детей стандартизованы графики клинического и лабораторного мониторинга, которые могут применяться в клинической практике [15].

В Великобритании также ведутся регистры детей с ЮИА: так, BSPAR Etanercept Registry объединяет

регистр Британского общества детской ревматологии и регистры Королевского колледжа педиатрии и детского здоровья (RCPCH). В британские регистры включены около 12 000 детей с ревматическими заболеваниями. BSPAR Etanercept Registry оценивает только эффективность и безопасность этанерцепта. В регистр включены 852 пациента с ЮИА, получающих этанерцепт (2060 пациенто-лет наблюдения), и 260 пациентов контрольной группы, получающих метотрексат [16].

В Голландии в 2009 г. создан Голландский регистр пациентов с ЮИА (Dutch national arthritis and biologics in children register). На настоящий момент в регистр включены 335 пациентов с суставным вариантом и 86 с сЮИА [17]. Регистр ориентирован на повседневную клиническую практику и оценку частоты назначения и эффективности ингибиторов TNF при ЮИА — адалимумаба, этанерцепта и инфликсимаба. По результатам одного из исследований, которое проводилось в рамках регистра, у 41 пациента с ЮИА по вопроснику оценки функциональной недостаточности (Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ) было показано повышение качества жизни и уровня образования при раннем назначении ГИБП [17].

В голландском регистре также проводился анализ результатов долгосрочного наблюдения за больными, получающими ГИБП. Описаны результаты лечения 335 пациентов с ЮИА без системных проявлений и 86 детей с сЮИА. ГИБП назначались в период с 1999 по 2010 г. Результаты анализа показали, что у пациентов с ЮИА без системных проявлений за весь период наблюдения наиболее часто применялся этанерцепт, у больных сЮИА — анакинра. ГИБП были более эффективны у детей с ЮИА без системных проявлений: показатели активности болезни по индексу JADAS до начала биологической терапии у них были ниже, чем у пациентов с сЮИА. По результатам анализа было также показано, что с момента начала эры ГИБП у пациентов с ЮИА сократилась частота применения ГКС и иммунодепрессантов.

По данным другого Голландского национального регистра, в 2012 г. был опубликован отчет об эффективности и безопасности второго и третьего биологического агента после неэффективности терапии этанерцептом у 307 пациентов с ЮИА [17]. В этом исследовании 26% пациентов были переключены на терапию вторым и 7% — на терапию третьим биологическим агентом. Эффективность второго препарата была ниже, чем первого. Только у 17% детей была зарегистрирована стадия неактивной болезни в течение 15 мес. При применении первого препарата уровень ответа составил 32%. Через 12 мес после переключения на второй препарат у 47% пациентов лечение было продолжено, а 51% были переключены на третий ГИБП [17].

В 2002 г. под эгидой Чешского ревматологического общества разработан проект ATTRA, включающий несколько клинических регистров и представляющий собой многоцентровую систему, которая была создана для контроля эффективности ГИБП при ревматических болезнях. Всего в регистр ATTRA включены около 3500 детей с ревматическими заболеваниями. До 2013 г.

в регистр были включены 276 пациентов с ЮИА. Одним из проектов регистра является оценка эффективности и стоимости лечения ингибиторами TNF у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом [18].

Одним из крупнейших регистров пациентов с ЮИА, который ведет мониторинг лечения метотрексатом и ГИБП, является регистр PHARMACHILD Детской ревматологической международной организации (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO). Главной задачей данного регистра является изучение нежелательных и серьезных нежелательных явлений у пациентов, получающих метотрексат и ГИБП. В базу данных включены сведения о 7250 пациентах с ЮИА. Пациенты получали различные иммунодепрессанты и ГИБП; 1674 (23%) лечились только метотрексатом (без ГИБП), 3025 (42%) — одним ГИБП с/без метотрексата, 1163 (16%) получали более чем одним ГИБП с/без метотрексата. Результаты анализа данных, включенных в регистр, показали, что при использовании комбинации ГИБП с метотрексатом увеличивается частота нежелательных явлений и серьезных инфекций [18–21].

Самый большой регистр пациентов с системным ЮИА ведется в Японии: в него включены 417 пациентов с системным артритом, в том числе получающие тоцилизумаб. Основная задача регистра — оценка эффективности и безопасности тоцилизумаба. Результаты одного из исследований, которое проводилось в рамках регистра, показали рост частоты серьезных инфекций у пациентов, получающих тоцилизумаб в сочетании с глюкокортикостероидами [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ доступной нам литературы позволяет сделать заключение, что системный ЮИА — это редкий агрессивный вариант ювенильного артрита с неблагоприятным прогнозом более чем у половины пациентов. Течение и исход сЮИА зависят от быстрой правильной диагностики и адекватной противоревматической терапии. В настоящее время для лечения сЮИА применяется широкий спектр противоревматических препаратов, включая НПВП, глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты. Значительно улучшило прогноз сЮИА использование генно-инженерных биологических агентов. Включение ГИБП в протоколы лечения ЮИА стало основанием для разработки регистров, которые позволяют вести многолетний мониторинг пациентов в реальной клинической практике. Основная цель большинства существующих регистров детей с ЮИА — оценка различных аспектов эффективности и безопасности ГИБП в сравнении с метотрексатом.

Результатов анализа эффективности регистров как инструмента многолетнего мониторинга заболевания и медицинской помощи детям с сЮИА в доступной литературе мы не встретили, что с нашей точки зрения весьма актуально.

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, Pfizer, Novartis, Centocor.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer, Novartis.

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

О. Л. Ломакина — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ORCID

Е. И. Алексеева <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Алексеева Е.И. *Ревматические болезни у детей. Клинические рекомендации для педиатра.* — М: ПедиатрЪ; 2016. — 144 с. [Baranov AA, Alexeeva EI. *Revmaticheskie bolezni u detei. Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatria.* Moscow: Pediatr"; 2016. 144 p. (In Russ).]
2. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–482. doi: 10.1002/acr.20460.
3. Bernstrom L, Andersson Gare B, Fasth A, et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol*. 2003;30(10):2275–2282.
4. Danner S, Sordet C, Terzic J, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol*. 2006;33(7):1377–1381.
5. Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1654–1660. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207818.
6. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. *Textbook of pediatric rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2016. p. 205–216.
7. *Детская ревматология. Атлас.* 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — С. 66–69. [Baranov AA, Alexeeva EI, editors. *Detskaya revmatologiya. Atlas*. 2nd ed. Moscow: Pediatr"; 2015. p. 66–69. (In Russ).]
8. Алексеева Е.И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей // *Качество жизни. Медицина.* — 2008. — №1 — С. 14–20. [Alexeeva EI. Rheumatic diseases and their influence on quality of life of children and their families. *Kachestvo zhizni. Meditsina*. 2008;(1):14–17. (In Russ).]
9. Alexeeva EI, Baranov AA, Valieva SI, et al. Retrospective analysis of efficacy and safety of tocilizumab treatment in patients with severe systemic-onset juvenile idiopathic arthritis followed for 12 months. *ISRN Immunology*. 2013;2013:548312. doi: 10.1155/2013/548312.
10. Алексеева Е.И. Денисова Р.В. Канакинумаб в лечении ревматических болезней у детей // *Вопросы современной педиатрии.* — 2014. — Т. 13. — № 6 — С. 9–14. [Alexeeva EI, Denisova RV. Canakinumab in the treatment of rheumatic diseases in children. *Current pediatrics*. 2014;13(6):9–14. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i6.1195.
11. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, et al. [10 years experience in the German JIA. Etanercept Registry — lessons from changing patient populations. (In German).] *Arthritis Rheum (Munich)*. 2011; 31(5):334–342.
12. Horneff G, Minden K, Foeldvari I, et al. [Current news from the BIKER register. (In German).] *Z Rheumatol*. 2014;73(10):897–906. doi: 10.1007/s00393-014-1397-9. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1638–1644. doi: 10.1136/ard.2003.014886.
13. Minden K, Klotsche J, Niewerth M, et al. [Biologics register JuMBO. Long-term safety of biologic therapy of juvenile idiopathic arthritis. (In German).] *Z Rheumatol*. 2013;72(4):339–346. doi: 10.1007/s00393-012-1063-z.
14. Cassell S, Tutuncu Z, Kremer J, et al. Psoriatic arthritis (PsA) patients (pts) have different rates of adverse events (AE) than rheumatoid arthritis (RA) pts when treated with tumor necrosis factor inhibitors: analysis from the CORRONA database. American College of Rheumatology 69th Annual Scientific Meeting; 2005 Nov 12–17; San Diego, USA.
15. Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(3):375–383. doi: 10.1002/acr.21558.16.
16. Behrens EM, 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). *J Rheumatol*. 2008;35(2):343–348.
17. Otten MH, Prince FH, Anink J, et al. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):721–727. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201060.
18. Zavada J, Uher M, Sisol K, et al. A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: a propensity score-matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):96–102. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205202.
19. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF-receptor associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2160–2167. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184.
20. Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2759–2770. doi: 10.1002/art.39234.
21. Ruperto N, Ravelli A, Castell E, et al. Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(5):599–605.