

А.А. Баранов<sup>1, 2</sup>, Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, С.И. Валиева<sup>1</sup>, Т.М. Бзарова<sup>1</sup>, Е.В. Митенко<sup>1</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>,  
А.Н. Фетисова<sup>1</sup>, Т.В. Слепцова<sup>1</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, Е.Г. Чистякова<sup>1, 2</sup>, Н.И. Тайбулатов<sup>1</sup>, А.М. Чомахидзе<sup>1</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

# Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения

## Contacts:

Alekseeva Ekaterina Iosifovna, PhD, professor, Head of Rheumatological Department of RAMS, Head of the Faculty of Pediatrics of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: Lomonosovskij prospekt, 2, building 1, Moscow, Russian Federation, 119991, Tel.: (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Article received: 26.01.2014, Accepted for publication: 30.01.2014

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность переключения на второй генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) с неэффективностью и/или непереносимостью первого ГИБП. **Пациенты и методы:** в статье представлены результаты ретроспективного обсервационного исследования эффективности и безопасности переключения на второй ГИБП у 136 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет с различными вариантами ЮИА, с первичной неэффективностью, частичным эффектом или утратой эффективности других биологических препаратов. Из них у 41 — системный, у 95 — ЮИА без внесуставных проявлений. У 32 пациентов с ЮИА без внесуставных проявлений оценивали эффективность и безопасность этанерцепта, у 63 — адалимумаба, у 22 пациентов с сЮИА и активными внесуставными проявлениями — тоцилизумаба, у 5 — ритуксимаба, у 14 больных с сЮИА без системных проявлений и активным артритом — ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  адалимумаба и этанерцепта. Диагноз ЮИА устанавливали на основании критериев ILAR. **Результаты:** через 6 и 12 мес терапии вторым ГИБП стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 65 и 84% пациентов, соответственно. У 13/22 пациентов с сЮИА и недостаточной эффективностью ритуксимаба была достигнута ремиссия болезни в течение 24 нед наблюдения после переключения на терапию ингибитором рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6, у 2/5 пациентов с неэффективностью тоцилизумаба — после переключения на ритуксимаб. Через 1 год терапия вторым ГИБП индуцировала стадию неактивной болезни/ремиссии у 100% детей с ЮИА без внесуставных проявлений, лечившихся этанерцептом в качестве второго ГИБП, у 85% — после переключения на адалимумаб, у 100% пациентов с сЮИА без внесуставных проявлений — после назначения анти-ФНО  $\alpha$ -терапии. **Выводы:** переключение на второй ГИБП пациентов с первичной, вторичной неэффективностью или непереносимостью первого ГИБП обеспечило достижение ремиссии системных проявлений у больных с сЮИА и способствовало практически полному восстановлению функции в суставах у пациентов со всеми вариантами болезни. Наряду с высокой терапевтической эффективностью второй ГИБП обладал хорошей переносимостью и сопоставимым профилем безопасности. **Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, переключение на другой биологический препарат, анти-ФНО  $\alpha$ -терапия, тоцилизумаб, ритуксимаб.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 33–50)

33

## ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — полигенное, мультифакториальное заболевание с очень сложным иммуноагрессивным патогенезом [1].

До 1990 г. лечение ЮИА было основано на принципе пирамиды: его начинали с нестероидных противовос-

палительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК), к которым постепенно добавляли другие иммунодепрессанты [2].

За последние 15 лет подходы к терапии ЮИА изменились. Благодаря разработке нового класса препаратов, обладающих способностью селективно блокиро-

А.А. Baranov<sup>1, 2</sup>, Е.И. Alekseeva<sup>1, 2</sup>, С.И. Valieva<sup>1</sup>, Т.М. Bzarova<sup>1</sup>, Е.В. Mitenko<sup>1</sup>, Р.В. Denisova<sup>1</sup>, А.Н. Fetisova<sup>1</sup>,  
Т.В. Sleptsova<sup>1</sup>, К.Б. Isaeva<sup>1</sup>, Е.Г. Chistyakova<sup>1, 2</sup>, Н.И. Taibulatov<sup>1</sup>, А.М. Chomakhidze<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

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

вать отдельные звенья иммунопатогенеза заболевания, стало возможным достижение контроля течения ЮИА [3]. Эти лекарственные средства синтезированы с применением генно-инженерных технологий и получили общее название генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Мишенями для ГИБП являются цитокины и их рецепторы, костимулирующие молекулы, CD-маркеры. Большинство ГИБП являются моноклональными антителами к провоспалительным цитокинам, их рецепторам или иммунокомпетентным клеткам. К ним относятся ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб и цертолизумаб), антитела к CD20+ В лимфоцитам (ритуксимаб, белимумаб), блокаторы костимуляции Т лимфоцитов (абатацепт), блокатор рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6 (тоцилизумаб), моноклональные антитела к ИЛ 1 $\beta$  (канакинумаб) и др.

Терапия ГИБП — это подход к лечению ревматических заболеваний, благодаря которому удается значительно улучшить качество жизни пациентов, а в ряде случаев — достичь длительной и стойкой ремиссии [3–5].

В настоящее время проведены многочисленные исследования, подтверждающие высокую эффективность ГИБП при ревматоидном артрите у взрослых пациентов и ЮИА у детей [1, 3–6]. Широкое применение ГИБП значительно изменило прогноз и течение ювенильного идиопатического артрита [3–5]. Для ГИБП характерны выраженный клинический эффект и достоверно доказанное торможение прогрессирования деструкции хрящевой и костной ткани суставов [3–5]. В связи с высокой эффективностью терапия ГИБП начинает занимать одно из ведущих по значимости мест в лечении этого заболевания.

Учитывая сложный механизм развития ЮИА, в основе которого лежит активация как клеточного и гуморального, так и врожденного иммунитета, ГИБП не всегда оказываются эффективными, а в связи с образованием нейтрализующих антител может развиваться вторичная

неэффективность и/или непереносимость препаратов. В таких ситуациях возникает вопрос о переключении на другой препарат со схожим или другим механизмом действия [7]. В настоящее время существуют только единичные небольшие исследования эффективности и безопасности переключения на другой ГИБП у пациентов с различными вариантами ювенильного артрита, по данным регистров [8, 9]. В связи с этим было предпринято настоящее исследование.

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность переключения на второй генно-инженерный биологический препарат у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом с неэффективностью и/или непереносимостью первого генно-инженерного биологического препарата.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

В исследование было включено 136 больных (53 мальчика и 83 девочки) в возрасте от 1 года до 17 лет с различными вариантами ЮИА. Из них 41 — с системным ЮИА (сЮИА), 95 — с ЮИА без внесуставных проявлений.

У 32 пациентов с ЮИА без внесуставных проявлений оценивали эффективность и безопасность этанерцепта, у 63 — адалимумаба, у 22 пациентов с сЮИА и активными системными проявлениями — тоцилизумаба, у 5 — ритуксимаба, у 14 больных с сЮИА без внесуставных проявлений и активным артритом — ингибиторов ФНО  $\alpha$  (адалимумаба и этанерцепта).

### Методы исследования

Всем больным выполнено стандартное клинико-лабораторное обследование, включавшее измерение артериального давления, температуры тела, оценку наличия сыпи, определение числа припухших, болезненных суставов, суставов с активным артритом, суставов с нарушением функции, числа системных проявлений заболевания на одного больного; осуществляли контроль концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов,

## Treatment with Genetically Engineered Biological Agents: Efficacy and Safety of Changeover

**Aim:** to assess efficacy and safety of changeover to the second biological disease modifying antirheumatic drug (bDMARD) in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) with resistance or intolerance to the first bDMARD. **Patients and methods:** the results of retrospective observational research of efficacy and safety of changeover to the second bDMARD in 136 patients with various variants of JIA aged from 1 to 17 years old with primary resistance, partial effect or loss of efficacy to other biological agents are shown in this article. Among those 41 patient have systemic and 95 — JIA without extra-articular involvement. In 32 patients with JIA without extra-articular involvement the efficacy and safety of etanercept were assessed; in 63 — of adalimumab; in 22 patients with JIA and active extra-articular involvement — of tocilizumab, in 5 — of rituximab; in 14 patients with JIA without extra-articular involvement and active arthritis — of tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  inhibitors — adalimumab and etanercept. JIA was diagnosed according to the ILAR criteria. **Results:** in 6 and 12 months of treatment with the second bDMARD inactive stage of disease/remission was detected in 65 and 84% of patients, respectively. In 13/22 patients with JIA and insufficient efficacy of rituximab remission was achieved in 24 weeks of follow-up after switching to the treatment with interleukin (IL) 6 receptors inhibitor, in 2/5 patients with resistance to tocilizumab — after switching to rituximab. In a year of treatment with etanercept as the second bDMARD non-active stage/remission was induced in 100% of children with JIA without extra-articular involvement, in 85% — after switching to adalimumab, and in 100% of patients with JIA without extra-articular involvement — after administration of anti-TNF  $\alpha$ -therapy. **Conclusions:** changeover to the second bDMARD in patients with primary and secondary resistance or intolerance to the first bDMARD allowed achieving of remission of systemic manifestations in patients with JIA and contributed to almost complete restoration of function in the joints in patients with JIA without extra-articular involvement and articular forms of JIA. Along with its high clinical efficacy the second bDMARD was characterized by good tolerability and comparable safety profile.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, changeover to the other biological agent, anti-TNF  $\alpha$ -therapy, tocilizumab, rituximab.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (1): 33–50)

лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации С-реактивного белка (СРБ), мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, активности трансаминаз в сыворотке крови и параметров клинического анализа мочи.

Эффективность лечения оценивали по педиатрическим критериям улучшения Американской коллегии ревматологов (АКР<sub>педи</sub>): АКР<sub>педи</sub> 30, АКР<sub>педи</sub> 50, АКР<sub>педи</sub> 70 и АКР<sub>педи</sub> 90, т.е. 30, 50, 70 и 90% улучшение, соответственно [10]. Критерии включают следующие показатели:

- оценка пациентом (родителями) общего состояния здоровья [с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), очень плохое — 0 баллов, очень хорошее — 100 баллов];
- оценка врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, нет активности — 0 баллов, максимальная активность — 100 баллов);
- функциональная способность по опроснику CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire — при выраженных функциональных нарушениях индекс CHAQ > 1,5, при минимальных и умеренных нарушениях индекс CHAQ < 1,5);
- число суставов с активным артритом;
- число суставов с нарушением функции (ограничением движений);
- СОЭ.

Под 30% ответом в соответствии с АКР<sub>педи</sub> понимают улучшение по сравнению с исходным состоянием минимум на 30% не менее чем по 3 из 6 критериев с ухудшением более 30% не более чем по 1 компоненту; 50 и 70% ответ — улучшение на 50 и 70% не менее чем по 3 из 6 критериев с ухудшением более 30% не более чем по 1 компоненту, соответственно.

Целевыми показателями эффективности проводимой терапии считали частоту достижения стадии неактивной болезни и лекарственной ремиссии заболевания [11]. Неактивную фазу болезни устанавливали в случае отсутствия активного синовита, системных проявлений заболевания, при нормальных показателях СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, а также при отсутствии активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ) и утренней скованности. Ремиссию устанавливали в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии на фоне проводимой терапии в течение 6 последовательных месяцев.

Оценка безопасности лечения ГИБП была основана на регистрации нежелательных явлений (НЯ) из расчета на 100 пациенто-лет, или при ее наличии длительностью менее 15 мин.

### Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных осуществлен при помощи программного обеспечения STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Показатели количественной оценки представлены в виде медиан (25-й; 75-й процентиль). Если распределение отличалось от нормального, применяли тест Фридмана в качестве универсального критерия и апостериорный тест Вилкоксона для парных сравнений. В случаях когда в тесте Вилкоксона обнаруживали достоверные различия, апостериорную оценку мощности теста не проводили. Выбор теста основан не на предполагаемой мощности различий, а на существующей шкале оценки и на представлении о ее нормальности. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Таблица 1.** Демографическая и клиническая характеристика пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом при переключении с ритуксимаба на тоцилизумаб

Показатель, Ме (25; 75)	Значение (n = 22)
Девочки, абс. Мальчики, абс.	9 13
Возраст, годы	9,5 (3; 12)
Длительность заболевания, годы	5,3 (1; 5)
Возраст дебюта заболевания, годы	4,2 (6 мес; 9 лет)
Число системных проявлений на одного больного	3 (2; 4)
Характер системных проявлений:	
• сыпь	12 (55%)
• лихорадка	22 (100%)
• гепатоспленомегалия	14 (64%)
• лимфаденопатия	15 (68%)
• кардит	2 (9%)
Число припухших суставов	8 (5; 12)
Число суставов с активным артритом	10 (6; 17)
Число суставов с нарушением функции	11 (7; 15)
Число болезненных суставов	10 (8; 19)
Длительность утренней скованности, мин	45 (30; 75)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы	80 (70; 90)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	75 (70; 85)
Функциональный класс:	
• I	-
• II	18
• III	2
• IV	2
Функциональная способность по CHAQ	1,6 (1,5; 1,7)
СОЭ, мм/ч (N до 20 мм/ч)	58 (48; 62)
СРБ, мг/л (N до 5 мг/л)	68 (50; 96)

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ С РИТУКСИМАБА НА ТОЦИЛИЗУМАБ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

#### Демографическая и клиническая характеристика больных

В исследование было включено 22 пациента с сЮИА (9 девочек и 13 мальчиков) в возрасте от 4 до 17 лет [Ме 9,5 (3; 12)]. Длительность болезни составила 5,3 (1; 5) года (от 11 мес до 12 лет). Соотношение мальчиков и девочек — 1:1,5. На момент переключения у всех пациентов имели место внесуставные проявления болезни и активный полиартрит (табл. 1), выраженный по опроснику CHAQ, с функциональной недостаточностью. У 18/22 (82%) пациентов функциональные нарушения не приводили к ограничению 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). У всех детей отмечено повышение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, у 18/22 (82%) — гипохромная анемия, у 17/22 (77%) — тромбоцитоз, у 14/22 (64%) — лейкоцитоз. В связи с наличием

активных внесуставных проявлений и артрита детям проводилась терапия ритуксимабом с последующей отменой. Причины отмены — первичная неэффективность у 15/22, вторичная неэффективность у 7/22, развившаяся в среднем через 16 (14; 18) мес после достижения ремиссии. Все дети были переключены на терапию тоцилизумабом. Инфузии тоцилизумаба проводились на фоне подкожных инъекций метотрексата в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> у 1 из 22 (5%) детей; его комбинации с циклоспорином — у 21/22 (95%) детей. Преднизолон *per os* получали 15 из 22 (68%) пациентов. Длительность наблюдения составила: 6 мес — у 22, 12 мес — у 20 и 24 мес — у 15 больных.

## Результаты

### Эффективность терапии

Уже после первой инфузии тоцилизумаба лихорадка купировалась у 20/22 (91%) пациентов, у 2/22 (9%) детей сохранялся низкий субфебрилитет. Через 3 и 6 мес, и в дальнейшем на протяжении всего срока наблюдения подъемы температуры тела до фебрильных цифр не были зарегистрированы ни у одного больного. Через 3 мес высыпания на коже прекратились у 8/12 (67%), через 6 мес — у 10/12 (83%), через 24 мес — у 11 пациентов, 1 пациент выбыл из исследования (табл. 2). Перед включением в исследование кардит по данным Эхо-КГ выявлялся у 2/22 (9%) пациентов. В течение 1 мес от начала лечения кардит купировался. Размеры печени и селезенки нормализовались у 9/14 (64%) пациентов, размеры лимфоузлов — у 11/15 (73%). Умеренная гепато- и спленомегалия сохранилась у 5/22 (22%) детей. Через 12 мес от начала лечения ремиссия системных проявлений наблюдалась у 16/20 (80%) пациентов, находившихся в исследовании, у всех детей купировалась лихорадка и органомегалия. Через 6 мес ремиссия внесуставных проявлений была зарегистрирована у 18/22 (82%) больных, суставного синдрома — у 14/22 (64%). У 8/22 (36%) суставной синдром стал протекать по типу олигоартрита.

Через 12 ( $n = 20$ ) и 24 мес ( $n = 15$ ) наблюдения ремиссия внесуставных проявлений зарегистрирована у всех (20 и 15) пациентов, оставшихся в исследовании, ремиссия артрита — у 14/20 (70%) и 13/15 (87%). У 2/15 больных персистировал олигоартрит (см. табл. 2). Терапия тоцилизумабом очень быстро повлияла на лабораторные показатели активности болезни (см. табл. 2). Через 6 мес ( $n = 22$ ) показатель СОЭ нормализовался у 18/22 (82%), а сывороточной концентрации СРБ — у 20/22 (91%) пациентов. Медиана показателя сывороточной концентрации СРБ составила 1 (0;3) г/л, показателя СОЭ — 6 (2; 14) мм/ч. Повышение СОЭ сохранялось у 4/22 (18%), сывороточной концентрации СРБ — у 2/22 (9%) человек. Через 12 ( $n = 20$ ) и 24 мес ( $n = 15$ ) значения показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ находились в пределах возрастной нормы у всех пациентов, оставшихся в исследовании.

Анализ эффективности лечения тоцилизумабом в качестве второго ГИБП по критериям АКР<sub>педи</sub> показал, что через 6 мес 30/50/70/90% улучшение было зарегистрировано у 100/75/65/50% больных, соответственно; стадия неактивной болезни — у 11/22 (50%) пациентов. Через 12 и 24 мес улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub> 30/50/70/90 было зарегистрировано у 100/100/95/75% и 100/98/98/85% больных, соответственно; стадия неактивной болезни и ремиссия — у 14/22 (64%) и 13/22 (59%), соответственно. Максимальная длительность ремиссии составила 22 мес, минимальная — 12 мес (рис. 1).

### Отмена глюкокортикоидов

На момент начала лечения ритуксимабом глюкокортикоиды (ГК) *per os* получали 15/22 (68%) человек, медиана суточной дозы преднизолона составляла 0,5 мг/кг в сут (0,3; 0,7). Снижение дозы пероральных ГК проводили постепенно, под строгим контролем активности болезни и общего самочувствия пациента. К окончанию первого

**Таблица 2.** Динамика клинических и лабораторных показателей активности у пациентов с сЮИА при переключении с ритуксимаба на тоцилизумаб

Показатель Ме (25; 75)	Значение ( $n = 22$ )	6 мес ( $n = 22$ )	12 мес ( $n = 20$ )	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)	-
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	-	8 (36%)	14 (70%)	13 (87%)
• II	18	14 (64%)	3 (18%)	2 (14%)
• III	2	-	-	-
• IV	2	-	-	-
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)
СОЭ, мм/ч (N до 20 мм/ч)	58 (48; 62)	6*** (2; 14)	4*** (2; 10)	5 (1; 12)
СРБ, мг/л (N до 5 мг/л)	68 (50; 96)	1*** (0; 3)	0,2 (0; 1)	0,1 (0; 0,5)

Примечание. \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .



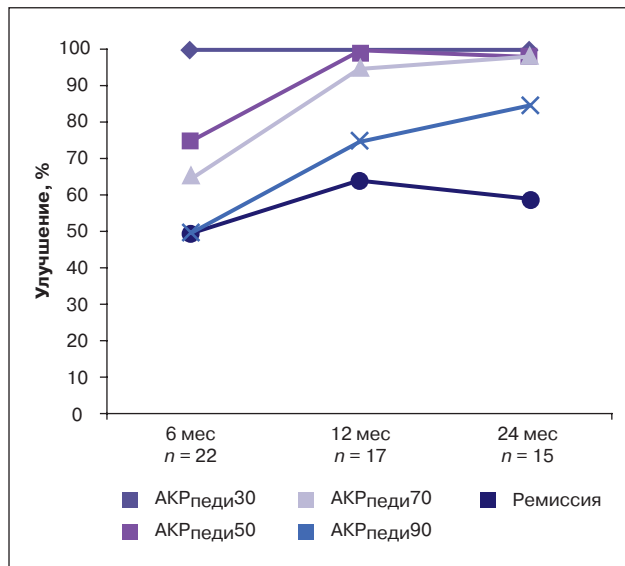
года наблюдения суточная доза преднизолона *per os* была снижена до 0,1 (0,1; 0,2) мг/кг у 12/15 (80%) пациентов. Трое пациентов, получавших преднизолон *per os*, к этому моменту выбыли из исследования. К исходу второго года наблюдения доза глюкокортикоидов для перорального приема была снижена до 0,05 (0,025; 0,1) мг/кг в сут у 10/12 (83%) больных. Двоим пациентам к окончанию второго года терапии ритуксимабом преднизолон *per os* был отменен.

Таким образом, высокая эффективность тоцилизумаба, снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни дали возможность отменить преднизолон 2/15 (13%) пациентов, 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 проводились.

#### Безопасность переключения на второй генно-инженерный биологический препарат

За весь период наблюдения ни у одного ребенка не было зарегистрировано инфузионных реакций. Отмечались изменения лабораторных показателей: нейтропения — у 7/22 (32%), у 5/22 (23%) — средней степени тяжести (число нейтрофилов < 1000 в 1 мкл), у 2/22 (9%) — тяжелая (число нейтрофилов < 500 в 1 мкл). У одного пациента зарегистрировано однократное повышение активности щелочной фосфатазы до 6200 МЕ/л после первого введения тоцилизумаба; у 4/22 (18%) пациентов — повышение активности аминотрансфераз более 3 норм. Инфекционные НЯ зарегистрированы у 20/22 (91%) пациентов, из них инфекции ЛОР-органов — у 5 (23%) (у 2 — аденоидит, у 1 — синусит, у 2 — катаральный отит), острый гастроэнтерит — у 4/22 (18%) детей, обострение инфекции *Herpes labialis* — у 2/22 (9%) пациентов, инфекции верхних дыхательных путей, включая назофарингит и острый бронхит — у 14/22 (76%) детей. Серьезные инфекционные НЯ включали целлюлит ( $n = 1$ ) и острую очаговую пневмонию ( $n = 1$ ). Частота развития инфекци-

**Рис. 1.** Улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом при переключении с ритуксимаба на тоцилизумаб



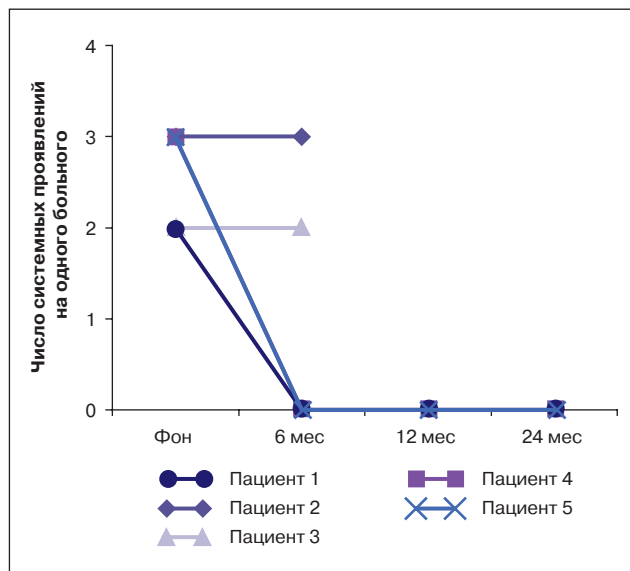
онных НЯ на фоне терапии тоцилизумабом составила 2,1, серьезных НЯ — 0,2 на 100 пациенто-лет (табл. 3).

Сравнительный анализ частоты НЯ на фоне терапии первым и вторым ГИБП показал, что частота инфекционных НЯ была сопоставима, существенно не отличалась и составила 2,2 и 2,1 на 100 пациенто-лет на фоне лечения ритуксимабом и тоцилизумабом, соответственно. Также не получено статистически значимой разницы в частоте возникновения серьезных НЯ на фоне лечения ритуксимабом и тоцилизумабом (0,3 и 0,2 на 100-пациенто-лет, соответственно) и развития изменений лабораторных показателей (0,8 и 1,0 на 100-пациенто-лет, соответственно). В то же время частота инфузионных реакций на фоне лечения ритуксимабом составила 1,1 на 100 пациенто-лет, тогда как на фоне лечения тоцилизумабом не зарегистрировано ни одной инфузионной реакции (см. табл. 3).

**Таблица 3.** Сравнительная безопасность терапии при переключении с ритуксимаба на тоцилизумаб у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

Показатель	Число нежелательных явлений на фоне применения ритуксимаба, абс./ на 100 пациенто-лет	Число нежелательных явлений на фоне применения тоцилизумаба, абс./ на 100 пациенто-лет
Инфузионные нежелательные явления, всего	13/1,1	0
Изменения лабораторных показателей, всего	10/0,8	12/1,0
Инфекционные НЯ, всего	30/2,2	27/2,1
Инфекции ЛОР-органов, всего	8/0,5	5/0,3
• аденоидит	3	2
• синусит	4	1
• отит	3	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

**Рис. 2.** Динамика числа системных проявлений на одного больного у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом при переключении с тоцилизумаба на ритуксимаб



### ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ С ТОЦИЛИЗУМАБА НА РИТУКСИМАБ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮИА

#### Демографическая и клиническая характеристика больных

Под наблюдением находились 5 пациентов (4 девочки и 1 мальчик) с сЮИА в возрасте от 6 до 9 лет [Me 7,5 (7; 9)]. Длительность болезни составила 5 (3; 5) лет (от 2 до 6 лет). Соотношение мальчиков и девочек — 1:4. На момент включения в исследование у всех пациентов наблюдались экстраартикулярные проявления болезни и активный артрит. Число системных проявлений на одного больного составляло от 2 до 3,

число суставов с активным артритом — от 3 до 18 (рис. 2, 3).

### Результаты

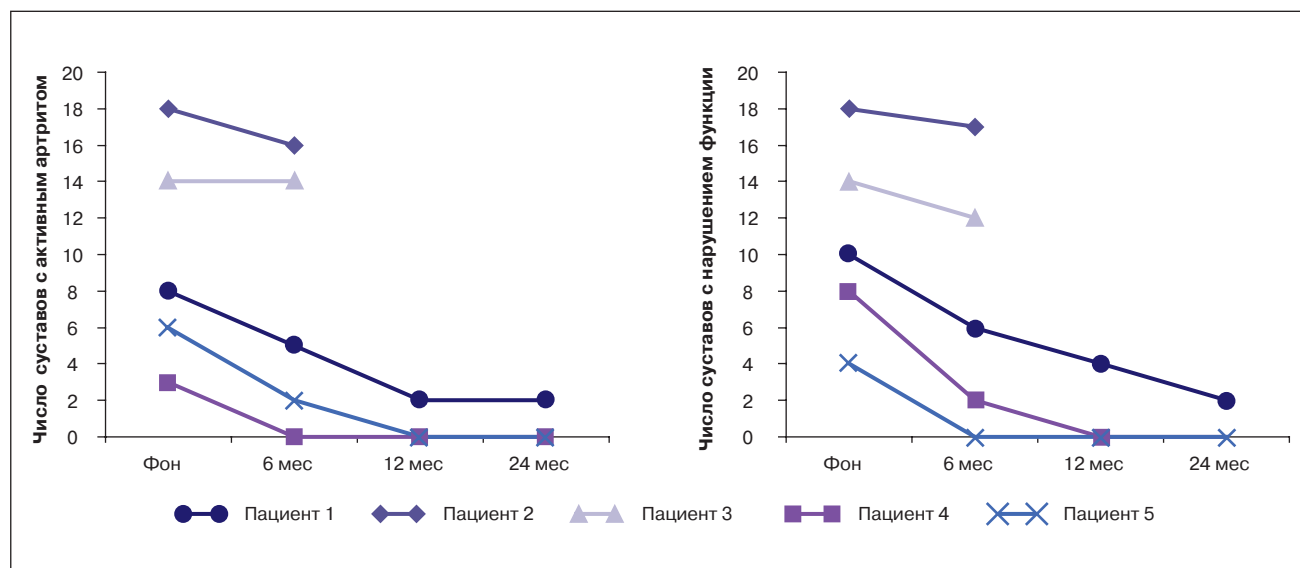
#### Эффективность терапии

Терапия ритуксимабом была эффективна у 3/5 пациентов. Длительность наблюдения за детьми составила 2 года, всем детям проведено по 3 курса терапии ритуксимабом с интервалом 24 нед. Через 24 нед после первого курса лечения ритуксимабом у 2 больных купировались внесуставные проявления и артрит, у них была констатирована стадия неактивной болезни. У 1 пациента была достигнута ремиссия системных проявлений, уменьшилось число суставов с активным артритом (8 и 5 до и через 24 нед лечения, соответственно), снизились лабораторные показатели активности — СОЭ (55 и 22 мм/ч до и через 24 нед, соответственно) и сывороточной концентрации СРБ (120 и 18 мг/л до и через 24 нед, соответственно) (рис. 4). Через 24 нед стадию неактивной болезни зарегистрировали у 2 детей, 70% улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub> — у 1 больного. У 2 пациентов констатирована первичная неэффективность ритуксимаба после первого курса лечения, в связи с чем они переключены на терапию канакинумабом через 24 нед наблюдения.

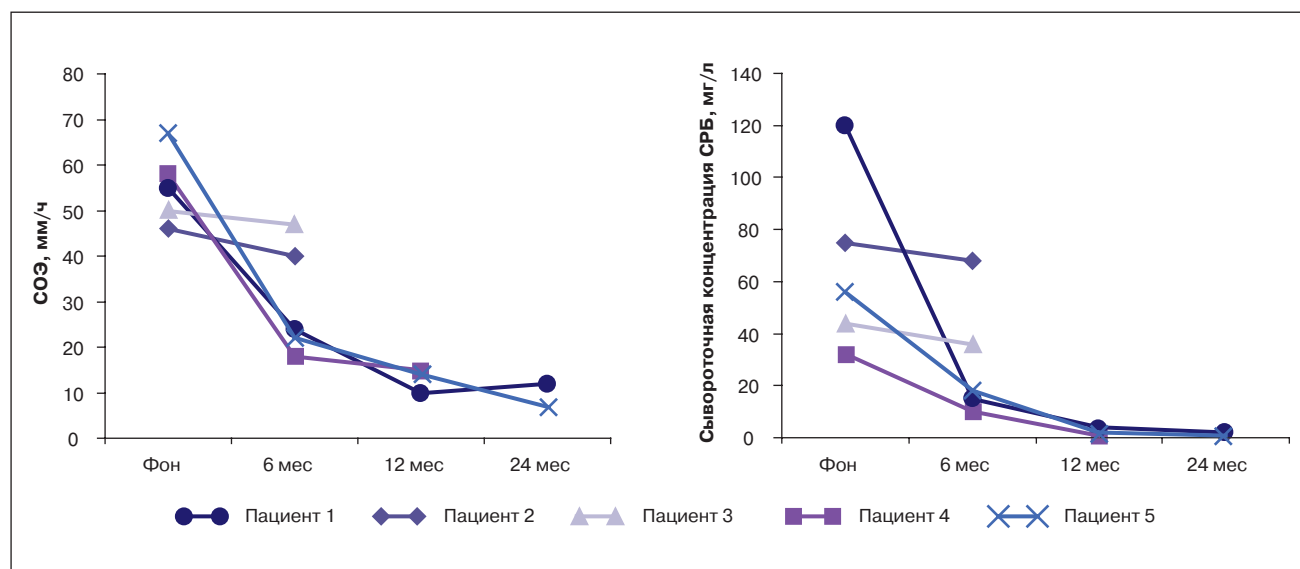
#### Безопасность переключения на второй генно-инженерный биологический препарат

Частота возникновения НЯ при переключении с тоцилизумаба на ритуксимаб не повышалась. Ни у одного пациента не зарегистрировано инфузионных реакций; изменения лабораторных показателей зарегистрированы у 3 пациентов на фоне лечения тоцилизумабом и у 2 на фоне лечения ритуксимабом. Инфекционные НЯ имели место у 4 и 3 пациентов на фоне лечения тоцилизумабом и ритуксимабом, соответственно. У одного ребенка после переключения на терапию ритуксимабом отмечено развитие очаговой пневмонии.

**Рис. 3.** Динамика показателей активности суставного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом при переключении с тоцилизумаба на ритуксимаб



**Рис. 4.** Динамика лабораторных показателей активности у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом при переключении с тоцилизумаба на ритуксимаб



#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ С РИТУКСИМАБА/ТОЦИЛИЗУМАБА НА ИНГИБИТОРЫ ФНО $\alpha$ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮИА БЕЗ ВНЕСУСТАВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

##### Демографическая и клиническая характеристика больных

В исследование были включены 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 (8; 15) лет. Длительность болезни на момент назначения ингибиторов ФНО  $\alpha$  — 7 (4; 10) лет (от 2 до 13 лет). Длительность болезни у 93% (13/14) детей — более 3 лет, у 1 (7%) ребенка — менее 2 лет (табл. 4). У всех детей в дебюте заболевания отмечались системные проявления, число системных проявлений на одного больного составляло 3 (2; 5). В связи с активным сЮИА все больные получали ГИБП: 9 — ритуксимаб, 5 — тоцилизумаб. На фоне терапии ГИБП у всех пациентов достигнута ремиссия внесуставных проявлений болезни, однако продолжал рецидивировать артрит. Это было расценено как парциальная неэффективность препаратов. В связи с этим тоцилизумаб и ритуксимаб были отменены, и пациентов переключили на ингибиторы ФНО  $\alpha$  (в среднем через 2,4 и 1,4 года лечения ритуксимабом и тоцилизумабом, соответственно). Длительность ремиссии системных проявлений на момент инициации анти-ФНО  $\alpha$ -терапии составила 2,2 года (от 1 года до 5 лет).

До начала лечения ингибиторами ФНО  $\alpha$  у всех пациентов персистировал активный артрит: у 86% (12/14) — полиартрит, у 14% (2/14) — олигоартрит с выраженным болевым синдромом, нарушением функции и длительной утренней скованностью. У всех больных имела место функциональная недостаточность, умеренная или выраженная, по опроснику CHAQ. Повышение показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ зафиксировано у 71% (10/14), гипохромная анемия — у 50% (7/14), тромбоцитоз — у 29% (4/14), лейкоцитоз — у 14% (2/14) пациентов (см. табл. 4). Ингибиторы ФНО  $\alpha$  назначали на фоне терапии иммунодепрессантами: метотрексатом для подкожного введения в дозе 15 (15; 20) мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед — 2/14, метотрек-

сатом с циклоспорином — 12/14 пациентов. Преднизолон *per os* получал 1 ребенок. Длительность наблюдения составила от 2 мес до 3 лет. В течение 2 мес наблюдали 14 детей, 6 мес — 11, 1 года — 7, 2 лет — 5, 3 лет — 1.

**Таблица 4.** Демографическая и клиническая характеристика пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом без внесуставных проявлений при переключении на ингибитор ФНО  $\alpha$

Показатель, Ме (25; 75)	Значение
Всего	14
Девочки/мальчики	9/5
Возраст дебюта заболевания, годы	2,1 (1; 4,5)
Возраст на момент исследования, годы	9,1 (8; 14,9)
Длительность заболевания, годы	7 (4; 10)
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 скованности, 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., %	2 (14)
• II, абс., %	7 (50)
• III, абс., %	3 (22)
• IV, абс., %	2 (14)
Функциональная способность по CHAQ	1,5 (1,4; 1,7)
Характер суставного синдрома:	
• полиартрит	12 (86%)
• олигоартрит	2 (14%)
СОЭ, мм/ч (N до 20 мм/ч)	28 (19; 41)
Сывороточная концентрация СРБ, мг/л (N до 5 мг/л)	33 (2; 95)

**Таблица 5.** Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом без внесуставных проявлений при переключении на ингибитор ФНО  $\alpha$

Показатель, Ме (25; 75)	Фон (n = 14)	2 мес (n = 12)	6 мес (n = 11)	12 мес (n = 7)	24 мес (n = 5)
Число припухших суставов	7 (5; 16)	4* (3; 5)	2** (0; 3)	0,2*** (0; 2)	0
Число болезненных суставов	16 (8; 26)	4*** (0; 6)	2 (1; 3)	0,5 (0; 4)	0,5 (0; 2)
Число суставов с активным артритом	9 (6; 24)	6* (4; 12)	4** (0; 6)	0,2*** (0; 2)	0
Число суставов с нарушением функции	12 (6; 20)	9* (3; 14)	6** (0; 7)	4*** (0; 6)	2 (0; 4)
Длительность утренней скованности, мин	40 (30; 180)	20** (0; 40)	10*** (0; 15)	10 (0; 15)	0 (0; 10)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы	58 (50; 60)	32** (30; 40)	18*** (15; 25)	15 (10; 20)	10 (0; 15)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	63 (50; 70)	22** (20; 30)	17** (15; 25)	0,5*** (0; 10)	0,5 (0; 5)
Функциональный класс: <ul style="list-style-type: none"><li>• I, абс., %</li><li>• II, абс., %</li><li>• III, абс., %</li><li>• IV, абс., %</li></ul>	2 (14%) 7 (50%) 3 (22%) 2 (14%)	5 (36%) 7 (50%) 2 (14%) -	7 (64%) 4 (36%) - -	6 (86%) 1 (14%) - -	5 (100%)
Функциональная способность по CHAQ	1,5 (1,4; 1,7)	0,9** (0,8; 1,2)	0,7** (0,3; 1)	0,6*** (0,3; 0,7)	0,4 (0,2; 0,5)
Характер суставного синдрома: <ul style="list-style-type: none"><li>• полиартрит</li><li>• олигоартрит</li></ul>	12 (86%) 2 (14%)	8 (57%) 2 (14%)	2 (19%) 3 (27%)	- 1 (14%)	- -
СОЭ, мм/ч (N до 20 мм/ч)	28 (19; 41)	22 (18; 33)	14* (10; 18)	11** (9; 16)	7*** (5; 10)
Сывороточная концентрация СРБ, мг/л (N до 5 мг/л)	33 (2; 95)	6*** (1; 15)	2 (0,5; 8)	2 (1; 3)	1 (0,5; 1)

Примечание. \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

**Результаты**  
**Эффективность терапии**

На фоне анти-ФНО  $\alpha$ -терапии отмечено быстрое снижение активности суставного синдрома. Уже через 2 мес статистически значимо уменьшилось число суставов с активным артритом, у 21% (3/14) пациентов суставной синдром купировался (табл. 5). Через 6 мес сустав-

ной синдром купировался у 55% (6/11) больных, у 27% (3/11) он протекал по типу олигоартрита, у 18% (2/11) детей сохранялся полиартрит. К 6-му мес лечения число суставов с активным артритом сократилось в 2,2 раза, через 12 мес — в 9 раз (см. табл. 5). У 6/7 пациентов зарегистрирована ремиссия суставного синдрома, у 1/7 сохранялся олигоартрит. Через 24 мес активные суставы не выявлялись ни у одного пациента, достигшего двухлетнего срока наблюдения.

Через 6 и 12 мес улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub>30/50/70/90 было зарегистрировано у 100/82/73/73% и 100/100/86/86% пациентов, соответственно; стадия неактивной болезни и ремиссия — у 43 (6/14) и 57% (8/14) больных, соответственно (рис. 5). У всех пациентов ( $n = 5$ ), наблюдавшихся в течение 2 лет, документирована ремиссия в соответствии с критериями Wallace. Медиана продолжительности ремиссии составила 15 (6; 18) мес. В целом ремиссия на фоне терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$  достигнута у 57% (8/14) пациентов с сЮИА без активных системных проявлений.

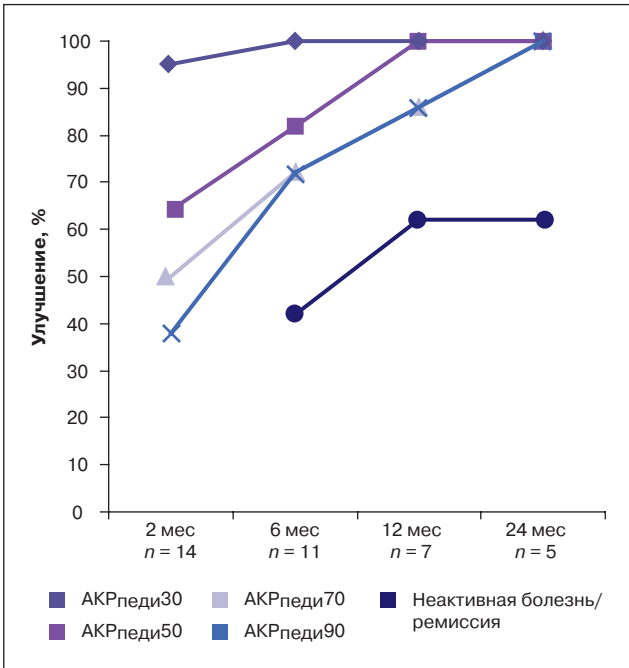
**Безопасность переключения на второй генно-инженерный биологический препарат**

Постинъекционные реакции на введение препарата зарегистрированы у 4 пациентов, лечившихся адалимумабом, однако это не послужило основанием для его отмены ни у одного ребенка.

Инфекционные НЯ отмечались у 57% (8/14) пациентов, все они были легкими. Инфекции ЛОР-органов диагностированы у 5/14 больных (фарингит — у 3, синусит — у 1, отит — у 1), обострение герпетической инфекции у — 2/14 детей.

Сравнительный анализ частоты развития НЯ при применении первого (ритуксимаба или тоцилизумаба) и второго ГИБП (ангибитора ФНО  $\alpha$ ) показал, что на фоне

**Рис. 5.** Эффективность анти-ФНО  $\alpha$ -терапии у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом без внесуставных проявлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов





**Таблица 6.** Сравнительная безопасность терапии у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом без внесуставных проявлений при переключении с ритуксимаба или тоцилизумаба на ингибиторы ФНО  $\alpha$

Показатель	Число нежелательных явлений на фоне применения первого ГИБП, абс./на 100 пациенто-лет	Число нежелательных явлений на фоне применения 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:	1/0,3	-
• этиологический фактор не установлен		

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

лечения вторым ГИБП частота развития инфекционных НЯ снижалась (4,6 и 2,6 на 100 пациенто-лет, соответственно;  $p < 0,05$ ; табл. 6). При применении второго ГИБП (ингибитора ФНО  $\alpha$ ) 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. Таким образом, инфекционные НЯ на фоне терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$  у больных с ЮИА регистрировались с частотой 2,6 на 100 пациенто-лет; из них инфекции ЛОР-органов составляли 1,7 на 100, герпетическая инфекция — 0,9 на 100 пациенто-лет.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ НА ЭТАНЕРЦЕПТ У ПАЦИЕНТОВ С ЮИА БЕЗ ВНЕСУСТАВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

#### Демографическая и клиническая характеристика больных

В исследовании участвовали 32 пациента с ЮИА без внесуставных проявлений, из них 12 с олигоартритом, 20 с полиартритом. Средний возраст детей составил 9,6 (3,0; 17,0) лет (табл. 7).

До назначения этанерцепта все пациенты в качестве первого ГИБП получали инфликсимаб, который был отменен. Причины отмены инфликсимаба: первичная неэффективность — у 8 больных, вторичная неэффективность — у 21, непереносимость — у 3. Вторичная неэффективность инфликсимаба развилась в срок от 3 мес до 4 лет: в течение первого года лечения — у 9%, в течение 1–4 лет — у 12% детей. Все больные были переключены на этанерцепт. Этанерцепт вводили подкожно 2 раза/нед в дозе 0,4 мг/кг на фоне метотрексата в дозе 15 мг/м<sup>2</sup>/нед внутримышечно. Длительность наблюдения составила 12 мес.

На момент начала терапии этанерцептом у большинства детей (20/32) суставной синдром носил полиартикулярный, у 12/32 — олигоартикулярный характер (см. табл. 7). Высокая клиническая активность болезни сопровождалась общей воспалительной реакцией. В клиническом анализе крови у 56% (18) больных имела место гипохромная анемия, у 47% (15) — нейтрофильный лейкоцитоз, у 19% (6) детей — тромбоцитоз. Медиана показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ превышала нормальные значения в 2 раза. Воспалительные изменения в суставах сопровождалась умеренной выраженностью функциональной недостаточности.

### Результаты

#### Эффективность терапии

Анализ результатов лечения показал, что отличный эффект переключения на второй ингибитор ФНО  $\alpha$  был получен как у пациентов с первичной, вторичной неэффективностью, так и с непереносимостью инфликсимаба. Через 1 мес статистически значимо уменьшилось число болезненных суставов, число суставов с активным артритом и с нарушением функции (табл. 8). Через 3 мес суставной синдром купировался у всех детей. Функция в суставах полностью восстановилась у 30 (93%) больных: стойкая нормализация СОЭ и сывороточного уровня СРБ отмечена через 3 и 9 мес наблюдения, соответственно, у всех пациентов. Через 1 мес улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub> 30/50/70 зафиксировано у 84, 66, 55%, через 3 мес — улучшение 50/70 у 92 и 85% больных, соответственно. Стадия неактивной болезни через 6 мес была зарегистрирована у всех пациентов, ремиссия через 9 мес — у 85%, через 12 мес — у 100% больных (рис. 6). Отмены препарата через 1 год после переключения вследствие первичной, вторичной неэффективности не было.

**Таблица 7.** Демографическая и клиническая характеристика пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без внесуставных проявлений при переключении на этанерцепт

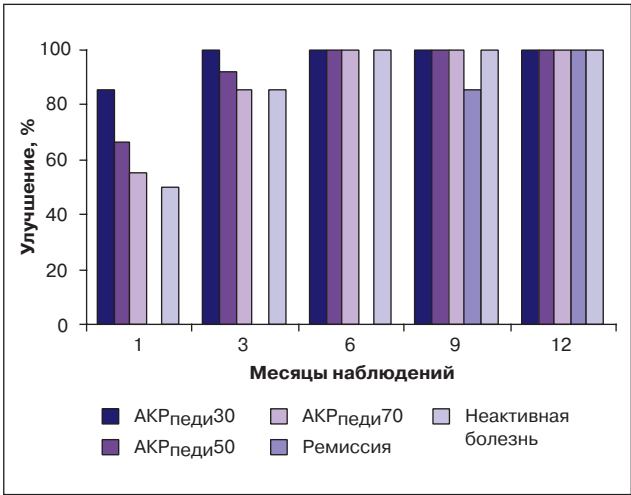
Показатель	Значение (n = 32)
Девочки/мальчики	21/11
Возраст, годы, Ме (min; max)	9,6 (3,0; 17,0)
Длительность заболевания, годы, Ме (25; 75)	5,0 (3,0; 8,0)
Клинический вариант ЮИА, абс.:	
• олигоартрит	12
• полиартрит	20
Число припухших суставов	6 (3,5; 12)
Число болезненных суставов	6 (3; 10,5)
Число суставов с нарушением функции	6 (13,5; 3,5)
СОЭ, мм/ч	28 (20; 48)
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	452 (362; 493)
Гемоглобин, г/л	107 (99; 118)
СРБ, мг/л	8,6 (3; 32)

**Таблица 8.** Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без внесуставных проявлений при переключении на этанерцепт

Показатель / мес	0 мес (n = 32)	1 мес (n = 32)	3 мес (n = 32)	6 мес (n = 32)	9 мес (n = 32)	12 мес (n = 32)
Число припухших суставов	6 (3,5; 12)	1 (0; 3,5)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***
Число болезненных суставов	6 (3; 10,5)	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***
Число суставов с нарушением функции	6 (3,5;13,5)	2 (1;6,2)**	0,8 (0;0,4)***	0 (0; 0,8)***	0 (0;0,8)***	0 (0; 0,8)***
СОЭ, мм/ч	28 (20; 48)	11 (6; 26) ***	7 (4; 10) ***	4 (2; 10) ***	3 (1; 3) ***	2 (2; 4) ***
СРБ, мг/л	86 (3; 32)	3 (2;15) ***	0 (0; 0,2) ***	0 (0; 0,2) ***	0 (0; 0,2) ***	0 (0; 1) ***
Функциональная способность по CHAQ	1,75 (1,1; 2,0)	0,6 (0,35;1,1)***	0,2 (0,0;4)***	0,2 (0,0;4)***	0,2 (0,0;4)***	0,2 (0,0; 4) ***

Примечание. \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

**Рис. 6.** Эффективность переключения на этанерцепт у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без внесуставных проявлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов



**Безопасность переключения на второй генно-инженерный биологический препарат**

Лечение этанерцептом в целом переносилось пациентами хорошо, и большинство НЯ были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения. Зарегистрированные НЯ

включали: острый бронхит — у 1 ребенка, местную аллергическую реакцию — у 2 (табл. 9). К серьезным НЯ отнесли острый бронхит. Этому ребенку также проводилось сопутствующее лечение метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела внутримышечно. По поводу острого бронхита была назначена антибактериальная терапия, которая обеспечила полное выздоровление без развития осложнений. Лечение этанерцептом было прервано, а после выздоровления возобновлено. Местная аллергическая реакция расценена как несерьезное НЯ, оно не стало основанием для прекращения и приостановления терапии. На фоне лечения препаратом летальных исходов не наступило.

На фоне назначения второго ингибитора (этанерцепта) повышения частоты НЯ не зарегистрировано. При переключении на этанерцепт после применения инфликсимаба в качестве первого ГИБП частота НЯ достоверно снизилась (21,1 и 11,8 на 100 пациенто-лет;  $p < 0,01$ ). Необходимо отметить, что тяжелые серьезные аллергические реакции (трансфузионные) отмечены только на фоне лечения инфликсимабом (9,3 и 0,00 на 100 пациенто-лет). На фоне лечения этанерцептом зарегистрированы только местные аллергические реакции, которые не явились основанием для прекращения и приостановления лечения. Число инфекционных НЯ также достоверно уменьшилось (1,8 и 3,0 на 100 пациенто-лет на фоне лечения инфликсимабом и этанерцептом, соответственно;  $p < 0,01$ ).

**Таблица 9.** Сравнительная безопасность терапии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без внесуставных проявлений при переключении с инфликсимаба на этанерцепт

Нежелательные явления	Число нежелательных явлений на фоне применения инфликсимаба, абс./ на 100 пациенто-лет	Число нежелательных явлений на фоне применения этанерцепта, абс./ на 100 пациенто-лет
Связанные с инъекцией: <ul style="list-style-type: none"><li>местная аллергическая реакция</li><li>боль при введении</li><li>трансфузионные реакции</li></ul>	- - 3/9,3	2/6,3 4/2,5 -
Инфекционные заболевания: <ul style="list-style-type: none"><li>острый бронхит</li><li><i>H. labialis</i></li><li>опоясывающий герпес</li></ul>	4/2,5 1/3 2/6,3	1/3* - -

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

**Таблица 10.** Демографическая и клиническая характеристика пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без внесуставных проявлений при переключении на адалимумаб

Показатель	Число пациентов (n = 63)
Мальчики/девочки	23/40
Возраст, годы	10 (3; 17)
Возрастная группа 3–13 лет	39 (62%)
Возрастная группа 14–18 лет	24 (38%)
Продолжительность заболевания, годы	5,8 (2; 16)
<b>Вариант ЮИА:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>олигоартикулярный персистирующий</li> <li>полиартикулярный (РФ-)</li> <li>полиартикулярный (РФ+)</li> <li>энтезитный</li> </ul>	63 26 (41,3%) 15 (24%) 8 (12,7%) 14 (22%)
<b>Сопутствующая терапия у пациентов с ЮИА, Ме (25; 75):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>метотрексат, мг/м<sup>2</sup> в нед в дозе 20 (15; 25)</li> <li>преднизолон, мг/сут в дозе 10 (5; 12) + метотрексат мг/м<sup>2</sup> в нед в дозе 20 (15; 25)</li> <li>НПВП</li> </ul>	43 20 63
<b>Продолжительность противоревматической терапии, годы:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>метотрексат (n = 63)</li> </ul>	2,7 (1,1; 2,9)
<b>Биологические препараты (n = 63):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>инфликсимаб (n = 30)*</li> <li>инфликсимаб (n = 23)**</li> <li>этанерцепт (n = 6)</li> <li>абатацепт (n = 4)</li> </ul>	0,9 (0,6; 1) 2,5 (1,2; 3,0) 0,6 (0,3; 0,9) 0,7
Число суставов с активным артритом, Ме (25; 75)	6 (2; 10,5)
Число суставов с нарушением функции, Ме (25; 75)	5 (2; 10,5)
СОЭ, мм/ч	30 (23; 55)
СРБ, мг/л	9,53 (5; 23)
Индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ	2,0 (1,3; 2,75)

Примечание. \* — пациенты, пролеченные инфликсимабом, с вторичной резистентностью к инфликсимабу, \*\* — пациенты, пролеченные инфликсимабом, с обострением заболевания после отмены инфликсимаба.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ НА АДАЛИМУМАБ У ПАЦИЕНТОВ С ЮИА БЕЗ ВНЕСУСТАВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ Демографическая и клиническая характеристика больных

В исследование были включены 63 пациента (40 девочек и 23 мальчика) в возрасте 10 (3; 17) лет с олигоартикулярным, полиартикулярным, энтезитным и системным артритом без внесуставных проявлений (табл. 10). Средняя продолжительность болезни до назначения адалимумаба составила 5,8 (2; 16) лет. До начала лечения адалимумабом все пациенты получали различные противоревматические препараты (см. табл. 10). В связи с развитием активного артрита в дебюте заболевания больным проводилась терапия метотрексатом в дозе 15–25 мг/м<sup>2</sup> стандартной площади поверхности тела 1 раз/нед внутримышечно. Продолжительность курса лечения метотрексатом составляла не менее 1 года; 49 (78%) пациентов ранее получали преднизолон *per os* в дозе 5–20 мг/сут; 20 (32%) детям проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10–20 мг/кг на 1 введение; 41 (65%) — внутрисуставные инъекции ГК с кратностью 1–10 раз в год. Все пациенты получали другие ГИБП: 53 — инфликсимаб, 6 — этанерцепт, 4 — абатацепт. У 30 (48%) детей развилась вторичная резистентность к инфликсимабу; у 23 (36,5%) наблюдалось обострение заболевания после отмены инфликсимаба; у 6 (9,5%)

и 4 (6,3%) сохранялся активный артрит на протяжении шестимесячного периода лечения этанерцептом и абатацептом, соответственно. На момент включения в исследование у всех пациентов зарегистрирован активный артрит с умеренной и выраженной функциональной недостаточностью по вопроснику CHAQ. Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ были в 3 и 9 раз выше нормальных значений, соответственно (см. табл. 10).

Адалимумаб назначали подкожно 1 раз в 2 нед в дозе 40 мг на 1 введение в сочетании с метотрексатом в дозе 15–25 мг/м<sup>2</sup> стандартной площади поверхности тела внутримышечно и преднизолоном *per os* в дозе 5–20 мг/сут (см. табл. 10). Все пациенты получали НПВП. Длительность наблюдения составила 1 год.

### Результаты Эффективность терапии

К 4-й нед лечения состояние детей значительно улучшилось: уменьшилось число суставов с активным артритом и нарушением функции, выросла функциональная активность по вопроснику CHAQ, снизились показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ (табл. 11).

Через 12 нед положительная динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания стала статистически значимой.

К 24-й нед наблюдения суставной синдром купировался у 84% (53), к 52-й нед — у 91% (57) пациентов.

**Таблица 11.** Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без внесуставных проявлений при переключении на адалимумаб

Показатели / Неделя наблюдения	0 нед (n = 63)	4 нед (n = 63)	12 нед (n = 63)	24 нед (n = 63)	52 нед (n = 63)
Число суставов с активным артритом, Ме (25; 75)	6 (2; 10,5)	2 (0,5; 5)	0 (0; 3)*	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**
Число суставов с ограничением объема движений, Ме (25; 75)	5 (2; 10,5)	3 (1; 7)	2 (1; 5)*	0 (0; 2,5)**	0 (0; 0)**
СОЭ, мм/ч	30 (23; 55)	20 (19; 40)	15 (11; 21)*	10 (6; 14)**	11 (3; 20)**
СРБ, мг/л	9,53 (5; 23)	8 (5; 18)	3 (1; 5)*	3 (1; 5)**	1 (1; 3,45)**
Индекс функциональной недостаточности по опроснику СНАQ	2,0 (1,3; 2,75)	1,9 (1,2; 2,0)	1,83 (1,6; 2,1)*	1,34 (1,0; 1,75)**	1,0 (0,6; 1,4)**

Примечание. \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ .

На фоне лечения адалимумабом значительно улучшилась функция пораженных суставов, достоверно снизился индекс функциональной недостаточности по СНАQ. Через 24 нед функция в суставах полностью восстановилась у 71% (45), через 52 нед — у 78% (45) пациентов. У 22% (14) больных отмечалось ограничение движений в суставах, однако это никак не сказывалось на их повседневной активности.

Через 24 и 52 нед улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub> 30/50/70 констатировали у 100; 93; 78, и 100; 97; 93% пациентов, соответственно; стадию неактивной болезни — у 59 (37) и 85% (54) детей; ремиссия заболевания через 1 год лечения была достигнута у 80% (50) пациентов с ЮИА без активных внесуставных проявлений (рис. 7).

Через 1 год наблюдения значения функциональной недостаточности по опроснику СНАQ достоверно снизились в 2 раза и соответствовали умеренной и минимальной функциональной недостаточности.

К 24-й нед наблюдения также достоверно снизились показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ (см. табл. 11).

Показатель СОЭ соответствовал нормальному значению у 84 (53) и 92% (58) больных через 24 и 52 нед,

соответственно; показатель сывороточной концентрации СРБ — у 83 (52) и 94% (59) пациентов.

#### Отмена глюкокортикоидов

До начала терапии адалимумабом 20 пациентов получали преднизолон внутрь в средней дозе 10 (5; 12) мг/сут. Через 1 год на фоне лечения адалимумабом суточная доза преднизолона была достоверно снижена: 10 (5; 12); 1,25 (0; 1,25) ( $p < 0,001$ ) до и через 52 нед, соответственно. Преднизолон был отменен у 17/20 пациентов, 3 ребенка продолжали получать препарат в дозе 1,25 мг.

#### Безопасность переключения на второй генно-инженерный биологический препарат

В целом пациенты переносили лечение адалимумабом хорошо; большинство НЯ по степени тяжести были легкими, носили обратимый характер и не требовали ограничения движений. НЯ на фоне лечения адалимумабом в качестве второго ГИБП отмечены у 87% (55) пациентов; инфекционных — 0,59, неинфекционных — 1,3 и серьезных НЯ — 0,00 на 100-пациенто-лет. Сравнительный анализ частоты НЯ и серьезных НЯ при лечении первым и вторым ГИБП продемонстрировал следующее. На фоне терапии инфликсимабом в качестве первого ГИБП НЯ зарегистрировали у 74% (50), серьезные НЯ — у 31% (21) детей (инфекционные — 0,51, неинфекционные — 0,00, серьезные НЯ — 0,25 на 100 пациенто-лет).

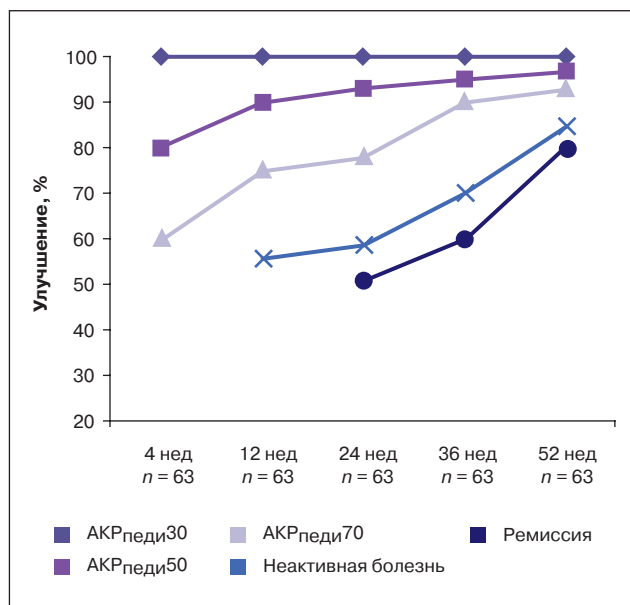
На фоне терапии адалимумабом в качестве второго ГИБП у пациентов, ранее получавших инфликсимаб ( $n = 53$ ), частота инфекционных НЯ снизилась с 0,51 до 0,46 на 100 пациенто-лет; неинфекционных НЯ — несколько повысилась — с 0,00 до 1,6 на 100 пациенто-лет, соответственно. Серьезных НЯ не зарегистрировано.

В целом у всех пациентов после переключения на адалимумаб зарегистрированы 1,4 инфекционных, 0,00 неинфекционных и 0,00 серьезных НЯ на 100 пациенто-лет. Неинфекционные НЯ включали реакции в месте введения, в частности боль и гиперемию — у 80 (50) и 52,4% (33) пациентов, соответственно (табл. 12).

НЯ, связанных с изменениями лабораторных показателей, не зафиксировано.

У одного ребенка лечение адалимумабом было прекращено в связи с подозрением на легочный туберкулез. Пациент был направлен в специализированный стационар для дальнейшего обследования. Однако диагноз подтвержден не был, изменения легочной ткани, выявленные при компьютерной томографии, были расценены

**Рис. 7.** Эффективность переключения на адалимумаб у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без внесуставных проявлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов





**Таблица 12.** Сравнительная безопасность терапии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без внесуставных проявлений при переключении с инфликсимаба на адалимумаб

Нежелательные явления	Число нежелательных явлений на фоне применения первого ГИБП, абс./ на 100 пациенто-лет	Число нежелательных явлений на фоне применения второго ГИБП, абс./ на 100 пациенто-лет
<b>Связанные с инъекцией:</b>		
• местная аллергическая реакция	-	50/1,4*
• боль при введении	-	17/0,47
• трансфузионные реакции	16/0,25	-
<b>Инфекционные заболевания:</b>		
• острый бронхит	39/0,51	50/1,4
• <i>H. labialis</i>	30/0,39	25/0,7
• гнойный конъюнктивит	15/0,2	16/0,45
• опоясывающий герпес	25/0,33	20/0,56
	3/0,04	2/0,06

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

как постинфекционные. Терапия адалимумабом была возобновлена.

Случаев отмены адалимумаба из-за плохого терапевтического ответа или ввиду развития серьезных НЯ не зарегистрировано.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Неоднородность ЮИА является общепризнанным фактом, что, с одной стороны, затрудняет контроль заболевания, а с другой — обуславливает гетерогенность ответа на базисные противовоспалительные препараты и биологическую терапию [12–14]. Если одному пациенту с ЮИА для достижения контроля над заболеванием достаточно монотерапии одним из стандартных базисных препаратов, то другому может потребоваться комбинированная терапия с ранним назначением ГИБП [15].

Таким образом, перед практикующими врачами встает вопрос выбора оптимальной стратегии лечения для каждого конкретного пациента, подбора наиболее подходящего препарата и времени перехода на новый этап терапии, когда ответ на предыдущее лечение является неполным или неадекватным.

Необходимо отметить, что основой патогенетического подхода к лечению ЮИА является назначение иммуносупрессивной терапии [7, 15–19].

Среди иммуносупрессивных препаратов особое место занимает метотрексат. В настоящее время метотрексат признан «золотым стандартом» лечения ревматоидного артрита взрослых и ЮИА [7, 20–22], однако у 40% пациентов он неэффективен или плохо переносится, что является основанием для назначения ГИБП, а в дальнейшем, в случае их неэффективности или непереносимости, необходимо переключение на второй биологический препарат.

В проведенном в Научном центре здоровья детей исследовании приняли участие 136 детей с различными вариантами ЮИА, у которых оценивали эффективность и безопасность второго ГИБП: у 63 пациентов с ЮИА без внесуставных проявлений — адалимумаба, у 32 — этанерцепта, у 22 детей с сЮИА — тоцилизумаба, у 5 — ритуксимаба, у 14 пациентов с сЮИА без внесуставных проявлений — этанерцепта или адалимумаба.

Этанерцепт, растворимый рецептор к ФНО  $\alpha$ , был назначен 32 пациентам, ранее лечившихся инфликсимабом. Причинами переключения являлись: у 21 пациента — обострение болезни в связи с формированием вторичной резистентности к инфликсимабу, у 8 — первичная неэффективность в течение первых 3 мес терапии, у 3 — развитие трансфузионных (аллергических) реакций. Через 6 мес терапии стадия неактивной болезни

была зарегистрирована у всех пациентов, ремиссия — у 85% больных через 9 мес терапии и у 100% пациентов — через 12 мес.

В исследовании эффективности и безопасности адалимумаба (моноклональные человеческие антитела к ФНО  $\alpha$ ) в качестве второго ГИБП были включены 63 пациента с первичной и вторичной неэффективностью других ГИБП: у 53 — инфликсимаба, у 6 — этанерцепта, у 4 — абатацепта. В этом фрагменте исследования также была показана хорошая выживаемость и высокая эффективность адалимумаба как второго ГИБП. Через 6 и 12 мес от начала лечения стадия неактивной болезни была достигнута у 59 и 85% детей, соответственно; ремиссия — у 52% пациентов через 12 мес. Анализ эффективности адалимумаба у 53 пациентов с первичной, вторичной резистентностью, а также с непереносимостью инфликсимаба и у больных с обострением заболевания после отмены препарата показал, что адалимумаб во всех случаях позволял добиться устранения активности процесса и достичь ремиссии болезни.

В последнее время появилось немало работ, посвященных оценке выживаемости, эффективности и безопасности второго и даже третьего биологического препарата при ревматоидном артрите у взрослых больных [13, 23–28].

У детей было проведено 2 таких исследования [8, 9].

В исследовании, выполненном Otten и соавт., в течение года второй ингибитор ФНО  $\alpha$  продолжали получать 50% пациентов, у которых первый препарат был отменен в связи с недостаточной эффективностью [9]. При переключении на второй ингибитор ФНО  $\alpha$  лечение больше 1 года продолжали получать меньшее число пациентов — 32% (95% CI 12–53). По данным Tunjaja и соавт., выживаемость при терапии вторым ингибитором ФНО  $\alpha$  была выше, чем в исследовании Otten и соавт., и составила 66% [8, 9].

В нашем исследовании в течение года терапию вторым ингибитором ФНО  $\alpha$  продолжали все пациенты, переключенные с инфликсимаба на этанерцепт и адалимумаб вследствие первичной, вторичной неэффективности и непереносимости. Число пациентов, у которых терапия вторым биологическим препаратом позволила добиться неактивного заболевания или ремиссии, в нашем исследовании была выше, чем в исследовании Otten и соавт. (2012). По их данным, доля больных, у которых через 15 мес после переключения на второй биологический препарат заболевание было неактивным, составила 17% [9]. Анализ эффективности генно-инженерных препаратов у взрослых показал, что анти-ФНО  $\alpha$ -терапия

была первым биологическим направлением в лечении пациентов со среднетяжелым и тяжелым ревматоидным артритом [13, 14, 23–26, 29]. Однако в клинической практике у 30% пациентов ингибиторы ФНО  $\alpha$  отменяют ввиду их недостаточной эффективности или развития побочных эффектов [30]. Данные национальных регистров биологических препаратов [27] показывают, что первичная или вторичная неэффективность либо непереносимость ингибиторов ФНО  $\alpha$  заставляли менять схему лечения у 20–30% больных, которые их применяли [28]. Последующая терапия может включать переход на другой анти-ФНО  $\alpha$ -препарат или переход на биологический препарат с другим механизмом действия. Существует достаточное число работ, в которых продемонстрировано, что пациенты с первичной или вторичной неэффективностью терапии первым ингибитором ФНО  $\alpha$  независимо от причины прекращения лечения могут хорошо ответить на второй препарат из этой группы. В голландском регистре пациенты с ревматоидным артритом были разделены на 3 группы в зависимости от причин отмены первого анти-ФНО  $\alpha$ -препарата: пациенты с первичной неэффективностью терапии, или «неответчики» ( $n = 49$ ); больные с недостаточным ответом на терапию ( $n = 75$ ); пациенты с развитием побочных эффектов на блокатор ФНО  $\alpha$  ( $n = 73$ ). В исследовании оценивали эффект применения второго ингибитора ФНО  $\alpha$ . Через 6 мес после переключения на второй препарат, у пациентов всех групп были зафиксированы сопоставимые улучшения DAS28 по сравнению с исходными данными и хороший эффект по критериям EULAR [31].

В исследовании Scrivero и соавт. также было показано, что второй ингибитор ФНО  $\alpha$  может оказаться эффективным после отмены первого препарата вследствие неэффективности, низкой эффективности или развития НЯ. Необходимо отметить, что при этом клинический ответ на второй анти-ФНО  $\alpha$ -препарат был достаточно высоким в случае возникновения побочных эффектов на первый препарат и в случае недостаточного ответа. Однако если на второй ингибитор ФНО  $\alpha$  переключили «неответчиков» на первый препарат этого же класса, то сила клинического эффекта была низкой. Среди пациентов, которые были переведены на второй ингибитор ФНО  $\alpha$  вследствие отсутствия ответа, недостаточного ответа или НЯ, средний/хороший ответ по критериям EULAR был зарегистрирован у 38,4; 66,6 и 88,8% пациентов, соответственно [32]. Таким образом, при отсутствии ответа на первый ингибитор ФНО  $\alpha$  (группа «неответчиков») можно предположить существование общей резистентности к блокаторам ФНО  $\alpha$  и недостаточный ответ на второй анти-ФНО  $\alpha$ -препарат. В нашем исследовании такой закономерности не наблюдалось. Шведские ученые, проводившие проспективное наблюдательное исследование, также попытались ответить на вопрос о врачебной тактике при неэффективности одного или двух ингибиторов ФНО  $\alpha$ . Они провели сравнительный анализ эффективности лечения пациентов с впервые назначенным ингибитором ФНО  $\alpha$  (1-я группа) и после переключения на второй (2-я группа) и третий (3-я группа) препарат с таким же механизмом действия [33]. Результаты исследования показали, что при первичном назначении ингибиторов ФНО  $\alpha$  эффект был выше, чем в случае переключения пациентов на второй препарат той же группы. В свою очередь больные, лечившиеся третьим блокатором, продемонстрировали меньшую эффективность, чем 2 другие группы. Так, у пациентов 1, 2 и 3-й группы ответ по крите-

риям ACR70 был достаточным у 13, 7 и 3%, соответственно; хороший ответ по критериям EULAR был достигнут у 34, 25 и 9%, соответственно; ремиссия по DAS28 — у 23, 16 и 6% пациентов, соответственно [33].

В отличие от шведского исследования, многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование GO-AFTER позволило установить, что пациенты с недостаточным ответом на 1 или 2 ингибитора ФНО  $\alpha$  могут продемонстрировать хороший ответ при переключении на второй/третий препарат той же группы [34].

В нашем исследовании показан отличный эффект переключения на второй ингибитор у пациентов с вторичной неэффективностью и непереносимостью инфликсимаба: скорее всего, одна из причин развития вторичной неэффективности инфликсимаба — образование специфических нейтрализующих антител, что является следствием особенности его строения. Инфликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело к ФНО  $\alpha$ . Его молекула IgG<sub>1</sub> на 75% состоит из человеческого фрагмента и на 25% — из мышиного. Антитела синтезируются к мышиному фрагменту IgG в ответ на введение препарата. Синтез антител является ключевым звеном в запуске аллергических реакций немедленного типа, развивающихся во время инфузии инфликсимаба, с одной стороны, и ускользания эффекта с течением времени — с другой. Этанерцепт и адалимумаб имеют другую структуру. Этанерцепт представляет собой белок, состоящий из двух рецепторов ФНО (pFHO2/75) с добавлением Fc-фрагмента человеческого IgG<sub>1</sub>. Адалимумаб представляет собой рекомбинантные человеческие антитела класса IgG<sub>1</sub>. Таким образом, они состоят из человеческих компонентов, что дало основания допустить, что пациенты с непереносимостью и вторичной резистентностью к инфликсимабу будут хорошо переносить лечение этанерцептом и адалимумабом, и у них должен быть достигнут хороший эффект терапии [35].

В отличие от результатов, полученных Scrivero и соавт. и в шведском исследовании, в нашем исследовании хороший ответ был зарегистрирован и у пациентов с первичной неэффективностью инфликсимаба при переключении на второй ингибитор ФНО  $\alpha$ . Пациенты, переведенные на второй ингибитор ФНО  $\alpha$ , могут лучше или также хорошо ответить на лечение, однако всегда остается риск прерывания терапии по тем же причинам, что и в случае отмены первого препарата [27].

В нашем исследовании, проведенном через 1 год после переключения отмены препарата вследствие первичной, вторичной неэффективности или непереносимости зарегистрировано не было.

Целью терапии сЮИА является достижение контроля воспалительной активности, а также предотвращение осложнений, обусловленных самим заболеванием и агрессивной терапией, таких как задержка роста, деструктивные изменения суставов, функциональные нарушения. У многих детей с сЮИА на фоне терапии персистируют системные проявления болезни и воспалительные изменения в суставах, что приводит к высокому риску развития деструкции суставов и нанизму [36–38]. Ведущую роль в патогенезе системных проявлений болезни играют ИЛ 1 и 6. Именно поэтому в протоколе лечения больных сЮИА с внесуставными проявлениями рекомендуется назначение блокаторов ИЛ 1 или 6 при неэффективности терапии ГК и НПВП [39].

Персистирование системных проявлений болезни и воспалительных изменений в суставах, несмотря на комбинированную иммуносупрессивную терапию, послужило причиной назначения пациентам с сЮИА, включенным в исследование, анти-В-клеточной терапии ритуксимабом. Ритуксимаб зарегистрирован в Российской Федерации в 2006 г. для лечения пациентов с ревматоидным артритом. В нашем отделении с 2006 г. проводилась терапия ритуксимабом тяжелых больных с сЮИА, рефрактерным к стандартной иммуносупрессивной терапии, и имелся опыт применения данного препарата [40].

С учетом того что в 2006 г. в Российской Федерации было зарегистрировано только 2 ГИБП (инфликсимаб и ритуксимаб), а инфликсимаб оказался неэффективен у пациентов с сЮИА [41], пациентам с этим тяжелым вариантом болезни проводилась терапия ритуксимабом. Хороший эффект был получен в 80% случаев.

В 2009 г. в Российской Федерации был зарегистрирован препарат тоцилизумаб, который стал препаратом первого выбора для лечения сЮИА.

После регистрации тоцилизумаба в Российской Федерации 22 пациента с недостаточной эффективностью ритуксимаба, проявлявшейся персистированием системных проявлений и артрита, были переключены на тоцилизумаб. Анти-ИЛ 6-терапия индуцировала ремиссию болезни у 13/22 пациентов и обеспечила снижение ее активности у 9/22 больных. Пять пациентов с сЮИА с неэффективностью тоцилизумаба в качестве первого ГИБП были переключены на ритуксимаб. У 2/5 пациентов была достигнута ремиссия и системных проявлений, и артрита, у одного больного — ремиссия системных проявлений и 70% улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub>. Опыт ревматологического отделения НЦЗД в области применения ритуксимаба и тоцилизумаба в качестве второго ГИБП (и наоборот) уникален. Полученные результаты расширяют возможности врачей ревматологов в лечении тяжелого сЮИА.

На фоне терапии ритуксимабом и тоцилизумабом у части пациентов с ЮИА полностью купировались системные проявления, нормализовались лабораторные показатели активности болезни, но персистировали воспалительные изменения в суставах, и им был назначен в качестве второго биологического препарата блокатор ФНО  $\alpha$ .

В контролируемых клинических и открытых исследованиях продемонстрировано, что подкожное введение препаратов этанерцепта и адалимумаба безопасно у детей с ЮИА [42–47].

Необходимо отметить, что в международном двойном слепом рандомизированном исследовании эффективности и безопасности адалимумаба у детей с ЮИА принимали участие и пациенты с сЮИА без внесуставных проявлений [46]. Результаты исследования показали высокую эффективность и хорошую переносимость адалимумаба у детей с полиартикулярным течением ЮИА.

Применение блокаторов ФНО  $\alpha$  для лечения сЮИА — нередкое явление. Так, в американском регистре CARRA больных с ЮИА 65% пациентов с сЮИА получали анти-ФНО  $\alpha$ -терапию [48]; согласно греческому регистру, адалимумабом лечились 15% детей с сЮИА [49].

В исследовании аргентинских ревматологов проведен анализ эффективности анти-ФНО  $\alpha$ -терапии у больных с сЮИА, и доказано, что вероятность развития ремиссии выше у пациентов без внесуставных проявлений на момент назначения блокаторов ФНО  $\alpha$  [50].

В рекомендациях Американской коллегии ревматологов по лечению сЮИА выделяют 3 категории сЮИА:

- с внесуставными проявлениями без воспалительных изменений в суставах;
- с внесуставными проявлениями и с воспалительным изменениями в суставах;
- без внесуставных проявлений, но с наличием суставов с активным артритом [39].

Для каждой категории разработана отдельная стратегия терапии. Так, при наличии системных проявлений показано назначение блокаторов ИЛ 6 или ИЛ 1. В нашем исследовании пациентам был назначен тоцилизумаб, что позволило добиться ремиссии болезни и снизить дозу преднизолона. Эффективность препарата доказана в многочисленных контролируемых исследованиях у детей с сЮИА [51–53]. При последнем варианте сЮИА при неэффективности метотрексата показано назначение блокаторов ФНО  $\alpha$  абатацепта, тоцилизумаба, анакинры. В нашем случае все пациенты уже длительно лечились и НПВП, и метотрексатом, поэтому выбор в пользу адалимумаба и этанерцепта был обоснованным.

В исследовании Otten и соавт. у всех больных сЮИА, которые получали адалимумаб в качестве второго биологического препарата после неэффективной терапии этанерцептом, препарат был отменен ввиду его неэффективности или непереносимости.

Otten и соавт. также отмечают, что у всех пациентов с сЮИА ( $n = 8$ ) второй блокатор ФНО  $\alpha$  (адалимумаб или инфликсимаб) оказался неэффективным.

В нашем исследовании пациенты с сЮИА были переведены на анти-ФНО  $\alpha$ -терапию после ремиссии системных проявлений заболевания на фоне лечения ритуксимабом и тоцилизумабом не менее 1 года. Переключение на второй ГИБП было выполнено в связи наличием у них активного артрита. У всех пациентов с сЮИА через 6 мес лечения заболевание было неактивным, ремиссия зарегистрирована через 1 год терапии. Во время наблюдения за всеми пациентами ремиссия сохранялась, обострений и системных проявлений не отмечено [54]. В течение этого времени были отменены циклоспорин, НПВП, снижена доза метотрексата, не проводилось внутрисуставное введение ГК. Лечение блокаторами ФНО  $\alpha$  позволило добиться ремиссии болезни, т. е. у пациентов отсутствовали воспалительные изменения в суставах и не рецидивировали системные проявления болезни.

Профиль безопасности этанерцепта и адалимумаба у детей в целом не отличался от такового, описанного ранее у пациентов с ЮИА без внесуставных проявлений, и являлся ожидаемым для популяции пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты. В нашем исследовании продемонстрировано, что у пациентов, переведенных с терапии инфликсимабом, частота инфекционных НЯ была сопоставима с таковой при лечении химерным блокатором ФНО  $\alpha$  в качестве первого биологического препарата.

После переключения с инфликсимаба серьезных НЯ не зафиксировано. Частота серьезных НЯ при применении инфликсимаба в качестве первого биологического препарата была выше в связи с реакциями, связанными с инфузией препарата. У пациентов, переведенных с терапии этанерцептом на адалимумаб, НЯ, в том числе серьезные, не зарегистрированы, что сопоставимо с результатами терапии первым курсом биологического препарата. У пациентов, лечившихся адалимумабом

в качестве второго ГИБП, частота неинфекционных НЯ у пациентов, переведенных на второй биологический препарат, была выше, чем при применении других биологических препаратов в качестве первого курса лечения.

В целом пациенты хорошо переносили терапию адалимумабом и этанерцептом. В исследовании Otten и соавт. частота НЯ была сопоставимой при каждом курсе биологической терапии и для каждого биологического препарата в отдельности. Более того, переключение между биологическими препаратами при ЮИА не сопровождалось повышением риска развития НЯ [9].

Наши данные сопоставимы с результатами Bombardiere, согласно которым статистически значимого повышения риска развития серьезных инфекций у пациентов, получавших блокаторы ФНО  $\alpha$  в прошлом, по сравнению с больными, у которых такая терапия ранее не проводилась, не обнаружено [55]. Это противоречит данным Curtis и соавт., продемонстрировавших, что у пациентов, у которых было произведено переключение терапии, частота госпитальных инфекций была выше, чем у пациентов с ревматоидным артритом, у которых переключение терапии не проводили [56].

У пациентов с сЮИА, получавших анти-ФНО  $\alpha$ -терапию, инфекционные НЯ также были нетяжелыми, они контролировались этиотропной терапией, их частота достоверно снизилась по сравнению с аналогичным показателем при лечении первым ГИБП (4,6 и 2,6 на 100 пациенто-

лет;  $p < 0,05$ ); у больных, лечившихся тоцилизумабом после недостаточной эффективности ритуксимаба, частота инфекционных НЯ была сопоставима и существенно не отличалась (2,2 и 2,1 на 100 пациенто-лет, соответственно;  $p < 0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Переключение на второй ГИБП пациентов с первичной, вторичной неэффективностью или непереносимостью первого ГИБП обеспечило развитие ремиссии системных проявлений артрита у больных с сЮИА и способствовало практически полному восстановлению функции в суставах у пациентов со всеми вариантами болезни. Наряду с высокой терапевтической эффективностью второй ГИБП обладал хорошей переносимостью и сопоставимым профилем безопасности.

Стойкий эффект терапии свидетельствует о том, что в клинической практике переключение на второй ингибитор ФНО  $\alpha$  или на препарат с иным механизмом действия может стать перспективным выбором у пациентов с различными формами ЮИА в случае первичной, вторичной неэффективности и непереносимости первого ГИБП.

Для лечения сЮИА препаратом первого выбора является тоцилизумаб. В случае применения ритуксимаба в качестве первого ГИБП и его недостаточной эффективности перспективно переключение на тоцилизумаб, и наоборот.

## REFERENCES

1. Textbook of paediatric rheumatology. 6th Edn. J. Cassidy, R. Petty (eds.). Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011.
2. Duffy C.M., Laxer R.M., Silverman E.D. Drug therapy for juvenile arthritis. *Compr. Ther.* 1989; 15 (10): 48–59.
3. Wahezi D.M., Ilowite N.T. Juvenile idiopathic arthritis: an update on current pharmacotherapy and future perspectives. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2013; 14 (8): 975–989.
4. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2013; 13 (3): 361–376.
5. Otten M.H., Anink J., Spronk S., van Suijlekom-Smit L.W. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (11): 1806–1812.
6. Emery P., Sebba A., Huizinga T.W. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (12): 1897–1904.
7. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E.M. 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.
8. Tanjala P., Vahasalo P., Honkanen V. et al. Drug survival of the first and second course of anti-tumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 552–557.
9. Otten M.N., Prince F.H., Armbrust W. 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.
10. Giannini E.H., Ruperto N., Ravelli A. et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1202–1209.
11. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., Irtter L., Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2011; 63 (7): 929–936.
12. Karateev D.E. *Sovremennaja revmatologija — Current Rheumatology*. 2010; 2: 37–42.
13. Sigidin Ja.A., Lukina G.V. *Biologicheskaja terapija v revmatologii. 2-e izdanie, dopolnennoe* [Biological therapy and rheumatology. 2nd edition, enlarged]. Moscow, Prakticheskaja medicina. 2009. 245 s.
14. Nam J., Villeneuve E., Emery P. The role of biomarkers in the management of patients with rheumatoid arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2009; 11: 371–377.
15. Nasonov E.L. *Protivovospalitel'naja terapija revmaticheskikh boleznej* [Anti-inflammatory therapy of rheumatic diseases]. Moscow, M-Siti, 1996. 345 p.
16. Fleischmann R. Safety and efficacy of disease-modifying antirheumatic agents in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Exp. Opin. Drug. Saf.* 2003; 2 (4): 347–365.
17. Baranov A.A., Alekseeva E.I., Bzarova T.M., Valieva S.I., Denisova R.V., Isaeva K.B., Karaguljan N.A., Litvickij P.F., Mitenko E.V., Slepцова T.V., Fetisova A.N., Chistjakova E.G., Tajbulatov N.I., Morev S.Ju. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2013; 12 (1): 37–56.
18. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005; 294 (13): 1671–1684.
19. Nasonov E.L. *Protivovospalitel'naja terapija revmaticheskikh boleznej* [Anti-inflammatory therapy of rheumatic diseases]. Moscow, M-Siti, 1996. 345 p.
20. Tynjala P., Vahasalo P., Tarkainen M., Kroger L., Aalto K., Malin M., Putto-Laurila A., Honkanen V., Lahdenne P. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (9): 1605–1612.



21. Visvanathan S., Wagner C., Marini J.C., Lovel D.J., Martini A., Petty R., Cuttica R., Woo P., Espada G., Gattorno M., Apaz M.T., Baildam E., Fasth A., Gerloni V., Lahdenne P., Quartier P., Saurenmann R., Travers S., Mendelsohn A., Xu S., Giannini E.H., Ruperto N., for the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). The effect of infliximab plus methotrexate on the modulation of inflammatory disease markers in juvenile idiopathic arthritis: analyses from a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr. Rheum.* 2010; 8: 24.
22. Alekseeva E.I., Slepceva T.V., Valieva S.I., Bzarova T.M., Denisova R.V., Isaeva K.B., Mitenko E.V., Chistyakova E.G., Fetisova A.N., Tajbulatov N.I. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2013; 12 (4): 38–46.
23. Deighton C., O'Mahony R., Tosh J. et al. Management of rheumatoid arthritis: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2009; 338: 702.
24. Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3381–3390.
25. Soubrier M., Puechal X., Sibilia J. et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48: 1429–1434.
26. Van Vollenhoven R.F. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2009; 5: 531–541.
27. Hyrich K.L., Lunt M., Watson K.D. et al. British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 13–20.
28. Pincus T., Yazici Y., Van Vollenhoven R. Why are only 50% of courses of anti-tumor necrosis factor agents continued for only 2 years in some setting? Need for longterm observations in standard care to complement clinical trials. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 2372–2375.
29. Kovalenko V.M., Shuba N.M., Bortkevich O.P. etc. *Zastovsuvannya antagonistiv faktora nekrozu puhlin v likuvanni hvori na revmaticzni zPahvorjuvannya suglobiv (revmatoidnij artrit, ankilozivnij spondiloartrit, psoriaticzna artropatija). Metodicheskie Rekomendacii* [Practicing tumor necrosis factor during the course of treatment of rheumatism]. Kiev, 2008. 40 p.
30. Ostergaard M., Unkerskov J., Linde L. et al. Low remission rates but long drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept: results from the nationwide Danish DANBIOdatabase. *Scand J. Rheumatol.* 2007; 36: 151–154.
31. Blom M., Kievit W., Fransen J. et al. The reason for discontinuation of the first tumor necrosis factor (TNF) blocking agent does not influence the effect of a second TNF blocking agent in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2009; 36: 2171–2177.
32. Scrivo R., Conti F., Spinelli F.R. et al. Switching between TNF alpha antagonists in rheumatoid arthritis: personal experience and review of the literature. *Reumatismo.* 2009; 61: 107–117.
33. Hyrich K.L., Lunt M., Watson K.D. et al. British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 13–20.
34. Smolen J.S., Kay J., Doyle M.K. et al.; GO-AFTER study investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009; 374: 210–221.
35. Hehlhans T., Mannel D.N. The TNF–TNF receptors system. *Biol. Chem.* 2002; 383: 1581–1585.
36. 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.* 2006; 54: 1595–1601.
37. 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.
38. Spiegel L.R., Schneider R., Lang B.A., Birdi N., Silverman E.D., Laxer R.M. et al. Early predictors of poor functional outcome in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 2402–2409.
39. Ringold S., Weiss F.P., Beukelman T., DeWitt E.M., Ilowite N.T., Kimura Y., Laxer R.M., Lovell D.J., Nigrovic P.A., Robinson A.B., Vehe R.K. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2013; 65 (10): 2499–2512.
40. Alekseeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M., Semikina E.L., Isaeva K.B., Lisitsyn A.O., Denisova R.V., Chistyakova E.G. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2011; 30 (9): 1163–1172.
41. Alekseeva E.I., Alekseeva A.M., Valieva S.I., Bzarova T.M., Denisova R.V. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2008; 7 (2): 42–54.
42. Lovell D., Ruperto N., Reiff A., Jung L.K., Higgins G., Kone-Paut I., Jones Olcay Y., McIlraith M.J., Andhivarothai N., Kupper H., Giannini E.H., Peterson T., Martini A. Long-term efficacy and safety of adalimumab for up to 6 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. Abstract presented at: 75th Annual scientific meeting of the American College of Rheumatology (ACR) and the 46th Annual meeting of the Association of Rheumatology Health Professionals (ARHP). Chicago, IL. USA. 2011. Abstract MIS (7190791).
43. Lovell D.J., Ruperto N., Reiff A., Jung L.K., Higgins G., Kone-Paut I. et al. OLE DE 038: Long-term efficacy and safety of ADA for up to 6 years in patients with JIA. ACR11. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (10; Suppl.): abstract 265.
44. Breda L., Del Torto M., De Sanctis S., Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: Efficacy and safety. *Eur. J. Pediatr.* 2011; 170: 157–167.
45. Ruperto N., Lovell D.J., Reiff A., Gamir M., Higgins G., Kone-Paut I. et al. Long-term efficacy and safety of Adalimumab in 4–12 year old patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol.* 2011; 9 (Suppl. 1): 26.
46. Lovell D.J., 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: 810–820.
47. Kerensky T.A., Gottlieb A.B., Yaniv S., Au S.C. Etanercept: efficacy and safety for approved indications. *Exp. Opin. Drug Saf.* 2012; 11 (1): 121–139.
48. Beukelman T., Ringold S., Davis T.E., DeWitt E.M., Pelajo C.F., Weiss P.F., Kimura Y. Disease modifying anti-rheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: A cross-sectional analysis of the CARRA Registry. *J. Rheumatol.* 2012; 39 (9): 1867–1874.

49. Trachana M., Pratsidou-Gertsis P., Pardalos G., Kozeis N., Badouraki M., Kanakoudi-Tsakalidou F. Safety and efficacy of adalimumab treatment in Greek children with juvenile idiopathic arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2011; 40: 101–107.
50. Russo R.A., Katsicas M.M. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *J. Rheumatol.* 2009; 36 (5): 1078–1082.
51. Frampton J.E. Tocilizumab: a review of its use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr. Drugs.* 2013; 15 (6): 515–531.
52. De Benedetti F. Tocilizumab for systemic juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (13): 1256–1257.
53. De Benedetti F., Brunner H.I., Ruperto N., Kenwright A., Wright S., Calvo I. et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (25): 2385–2395.
54. Alekseeva E.I., Bzarova T.M., Valieva S.I., Denisova R.V., Isaeva K.B., Chomahidze A.M., Chistjakova E.G., Slepova T.V., Mitenko E.V., Tajbulatov N.I. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2012; 11 (4): 82–88.
55. Bombardieri S., Ruiz A.A., Fardellone P., Geusens P., McKenna F., Unnebrink K. et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology.* 2007; 46 (7): 1191–1199.
56. Curtis J.R., Xie F., Chen L. et al. The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients starting or switching biological agents. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 1401–1406.