

А.А. Баранов^{1, 2}, Е.И. Алексеева^{1, 2}, С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова¹, Р.В. Денисова¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, Т.В. Слепцова¹, Е.В. Митенко¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Биологическая терапия в педиатрической ревматологии

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, декан ФПО педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-97

Статья поступила: 12.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

В статье представлены данные об уникальном мировом опыте по применению биологических агентов в педиатрической ревматологии. В ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с ноября 2002 г. по сентябрь 2010 г. терапия биологическими препаратами проведена 433 детям с различными формами ювенильного артрита (ЮА): 270 из них лечились инфликсимабом, 74 — адалимумабом, 55 — ритуксимабом, 34 — тоцилизумабом. Результаты исследований показали, что дифференцированная биологическая терапия в отличие от классических иммунодепрессантов (метотрексат, циклоспорин, лефлуномид и др.) через год от начала лечения позволяет добиться клинико-лабораторной ремиссии у 70% пациентов с ЮА, снизить активность болезни — у 20% детей. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами повышает качество жизни детей с ЮА и их семей, обеспечивает нормальный рост и развитие маленьких пациентов, меняет прогноз этого ранее практически некурабельного хронического аутоиммунного заболевания.

Ключевые слова: дети, ревматология, биологическая терапия.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — наиболее частое ревматическое заболевание у детей, которое характеризуется воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани суставов, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1]. Хроническое, неуклонно прогрессирующее, течение ЮРА приводит к быстрому развитию инвалидизации больных, снижению качества их жизни, социальной и психологической дезадаптации [2, 3].

Развитие и прогрессирование ЮРА определяется сложным сочетанием генетически детерминированных и приобретенных дефектов иммунорегуляторных механизмов, запускающих патологическую активацию иммунной

системы в ответ на потенциально патогенные, а нередко и физиологические стимулы [4, 5]. Это приводит к быстрой трансформации физиологической острой воспалительной реакции в хроническое прогрессирующее воспаление, которое является неотъемлемой чертой ЮРА. Для этого заболевания характерна активация как Th1, так и Th2 типа иммунного ответа, проявляющаяся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 17, фактора некроза опухоли (ФНО) α и др. [1, 6].

Лечение одним или даже двумя традиционными иммуносупрессивными препаратами не всегда влияет на сложный многоплановый механизм развития болезни,

A.A. Baranov^{1, 2}, Ye.I. Alekseyeva^{1, 2}, S.I. Valiyeva¹, T.M. Bzarova¹, R.V. Denisova¹, Ye.G. Chistyakova^{1, 2}, T.V. Sleptsova¹, Ye.V. Mitenko¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Biologic therapy in pediatric rheumatology

The article presents data on unique worldwide experience of biologic agents use in pediatric rheumatology. 433 children with different types of juvenile arthritis (JA) were treated with biologic drugs in Rheumatological Department of Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences from November 2002 to September 2010: 270 patients received infliximab, 74 — adalimumab, 55 — rituximab, 34 — tocilizumab. Results of a study showed that differentiated biological therapy unlike classic immunosuppressive agents (methotrexate, cyclosporine, leflunomide, etc.) results in clinical and laboratory remission in 70% patients with JA and decrease of disease's activity in 20% of children in one year. Treatment with genetically engineered biologic drugs increase quality of life of children with JA and their families, provides normal growth and development of patients, and changes a prognosis of this previously incurable autoimmune disease.

Key words: children, rheumatology, biologic treatment.

на динамику клинических показателей активности воспаления и скорость прогрессирования костно-хрящевой деструкции [2–6]. Прогресс в биологии и медицине в конце XX века расширил возможности фармакотерапии ревматоидного артрита с применением биологической терапии. Биологическая терапия — это комплекс лечебных мероприятий по реализации патогенетического принципа лечения болезней с использованием лекарственных средств, блокирующих, заменяющих или имитирующих эффекты эндогенных биологически активных веществ. Были разработаны принципиально новые противовоспалительные лекарственные средства, объединяющиеся общим термином «генно-инженерные биологические препараты». Они применяются для биологической терапии болезней, патогенез которых включает воспаление, лихорадку, иммунопатологические синдромы, опухолевый процесс [7, 8].

В настоящее время термин «биологические препараты» (от англ. *biologics*) применяется по отношению к лекарственным средствам, производимым с использованием биотехнологий и осуществляющим целенаправленное (точечное) блокирование ключевых механизмов воспаления с помощью антител или растворимых рецепторов к цитокинам, их рецепторам, а также CD молекулам, ко-молекулам и др. [8–12]. В связи с большим числом «молекул-мишеней», воздействие на которые потенциально может подавлять иммунное воспаление, разработан целый ряд лекарственных средств из этой группы, и еще несколько препаратов проходят клинические испытания [9].

К основным биологическим препаратам, зарегистрированным в мире для лечения ревматоидного артрита, относятся: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цетрелизумаб (ингибиторы ФНО α); ритуксимаб (антитела к CD 20 В лимфоцитов); тоцилизумаб (антитела к рецептору ИЛ 6); абатацепт (блокатор ко-стимуляции Т лимфоцитов CD 80/86: CD 28); анакинра (рекомбинантный антагонист рецепторов человеческого ИЛ 1). Для биологических препаратов характерны быстрый и выраженный клинический эффект и достоверно доказанное торможение деструкции суставов [8, 9]. Характерной чертой биологических агентов является потенцирование эффекта в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами, в первую очередь с метотрексатом. В связи с высокой эффективностью при ревматоидном артрите, в том числе у пациентов, резистентных к обычной терапии, биологическая терапия в настоящее время выдвинулась по значимости на первое место в лечении этого заболевания [8, 9].

Первыми биологическими агентами, которые стали широко применяться в клинической практике, были ингибиторы ФНО α [10]. Они блокируют биологическую активность этого цитокина в циркуляции и на клеточном уровне. К ним относятся химерные (инфликсимаб) и человеческие (адалимумаб) моноклональные антитела к ФНО α и растворимые рецепторы к ФНО α — этанерцепт. На сегодняшний день их рассматривают как самые эффективные лекарственные препараты для лечения ЮА [10–12]. ФНО α является одной из ключевых молекул патогенеза ревматоидного и ювенильного артрита. С одной стороны, этот цитокин играет важную роль в регуляции дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток, а с другой — выступает в роли медиатора воспаления при многих заболеваниях человека [12–15]. Локальные эффекты ФНО α обеспечивают формирование очага местного воспаления, активацию эндотелиальных клеток, повышение тромбообразования в сосудах микроциркуляции. Локальный отек способствует дренажу патогена

в регионарные лимфатические узлы, где в норме есть все условия для развития лимфоцитарного иммунного ответа [12–15].

Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО α при ревматоидном артрите делают его одной из важнейших мишеней для биологической терапии [16]. Блокирование синтеза ФНО α приводит к подавлению образования ИЛ 1 и других провоспалительных медиаторов (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИЛ 6 и 8, оксида азота, простагландинов и др.) [16].

Ингибиторы ФНО α применяются для лечения ревматоидного артрита с 1997 г. [12–17]. Первым препаратом стал инфликсимаб, который представляет собой химерные IgG1 моноклональные антитела к ФНО α , состоящие на 75% из человеческого белка и на 25% — из мышинового. Препарат получен путем рекомбинантной ДНК-технологии и соединяется с p55 и p75 рецепторами растворимого и связанного с мембранами ФНО α . Он может вызывать активацию комплемента, что приводит к лизису клеток, на поверхности которых находится ФНО α . Препарат не связывается и не блокирует лимфотоксин (ФНО β), влияет на уровень молекул адгезии, участвующих в лейкоцитарной миграции (ELAM 1, VSAM 1 и ICAM 1) [12–17].

Исследования, послужившие основанием для регистрации препарата в 1997 г., были проведены практически во всех странах мира. Авторами доказаны преимущества терапии инфликсимабом в сочетании с метотрексатом (по сравнению с монотерапией метотрексатом) в отношении влияния на качество жизни, динамику клинических проявлений болезни и прогрессирование деструкции суставов [13–18].

Позднее прогресс генной инженерии позволил синтезировать новый препарат — адалимумаб, состоящий только из человеческих моноклональных антител к ФНО α [19]. Адалимумаб представляет собой IgG₁ рекомбинантные человеческие моноклональные антитела, которые состоят из 1330 аминокислот [19–22]. Механизм его действия аналогичен таковому препарата химерных моноклональных антител. В США адалимумаб разрешен FDA к применению у больных ЮРА с 4-летнего возраста, а в Европе и Российской Федерации — с 13 лет [22–26].

Преимущества препарата заключаются в том, что молекула состоит из человеческого белка, и к этому препарату практически не формируются нейтрализующие антитела, а следовательно не развивается вторичная неэффективность как при лечении химерными моноклональными антителами [27, 28]. Препарат оказывает влияние на активность заболевания как у взрослых, так и у детей, а также высоко эффективен при ревматоидном увеите у детей [29–31].

Многочисленные международные контролируемые клинические испытания показали, что оба ингибитора ФНО α , зарегистрированные на территории Российской Федерации, обладают высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности [11–31]. Однако около 50% больных остаются не чувствительными к ингибиторам ФНО α , а около 1/3 пациентов, лечившихся инфликсимабом, вынуждены прекращать лечение из-за развития вторичной неэффективности или побочных эффектов [32–34]. Кроме того, ингибиторы ФНО α неэффективны при системном артрите, что, вероятно, связано с особенностями механизма развития этого варианта болезни.

В течение нескольких десятилетий основной в развитии ЮРА считалась патология Т-клеточных иммунных реакций. Однако за последние годы показано, что



ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб). Селективный иммунодепрессант. Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-251209. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышьяных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. Показания к применению. Ревматоидный артрит, болезнь Крона у взрослых, болезнь Крона у детей и подростков, язвенный колит, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, псориаз. Противопоказания. Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзотические белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Средняя недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. Способ применения и дозы. Лечение ревматоидного артрита: первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение язвенного колита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения. Лечение анкилозирующего спондилоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориатического артрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроеным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. До начала лечения Ремикейдом больного следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориатического артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроеным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызывать развитие острых аллергических реакций (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Время развития этих реакций различно. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больного следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1-2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее для немедленного применения в случае необходимости. Побочные явления. Частые (<1:10 - >1:100): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи; вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сыпородной болезни, головная боль, vertigo, головокружение; приливы, инфекции дыхательных путей, синусит; одышка; боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия; повышение печеночных трансаминаз. Частые (>1:1000 - <1:100): абсцесс, целлюлит, грибковая инфекция, сепсис, бактериальная инфекция, туберкулез, мейбомит (чирмек), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфаденоит, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.ч. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндофтальмит, кератоконъюнктивит, периорбитальный отек, эхиоз/гемаома, гипертония, гипотензия, обморок, петиши, тромбоз, брадикардия, сердцебиение, спазм сосудов, цианоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия, нарастающая сердечная недостаточность, носовое кровотечение, бронхоспазм, плеврит, отек легких, запор, желудочно-пищеводный рефлюкс, хейлит, дивертикулит, нарушение функции печени, холецистит, грибковый дерматит/онихомикоз, экзема, себорей, буллезная сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алопеция, миалгия, артралгия, боль в спине, инфекция мочевыводящих путей, пилонейрит, вагинит, отек, боль, озноб, замедленное заживление ран, реакции в месте инъекции, анафилактические реакции. Редкие (>1:10000 - <1:1000): менингит, тахикардия, выпот, плевральный стеноз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование гранулематозных очагов, оппортунистические инфекции (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, кокцидиоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сыпородная болезнь, васкулит, панцистит, панкреатит, демиелинизирующее заболевание (рассеянный склероз, рептилибулярный неврит), синдром Гийена-Барре, некролит, муфта онемения или парализация, эпилептические припадки, интерстициальный пневмонит/фиброз, панкреатит, васкулит (преимущественно кожный), гепатит. Хранение и транспортировка. В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8°C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности! Условия отпуска из аптеки – по рецепту. Производитель, Селнокор Б.В., Эйшлейгевей 101, 2333 СВ, Лейден, Нидерланды. Примечание: По вопросам качества и побочного действия обращаться в ФГУН «ГНХС им. П.А. Тарасевича Роспотребнадзора» по адресу: Москва 119002, пер. Сидцев-Вражек, д. 41, тел. (495) 241-92-22, факс (495) 241-92-38, или к представителю Производителя в России: ООО «Шеринг-Плау», часть MSD по адресу: Москва, 119049, ул. Шаболовка, 10 стр. 2, тел. (495) 916-71-00, факс (495) 916-70-94. Внимание! Полную информацию о препарате Ремикейд® смотрите в инструкции по применению, вложенной в упаковку.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 916-71-00
Факс: (495) 916-70-94

SP-PR-REM-10-02-10



В клетки также участвуют в патогенезе ревматоидного артрита, и не только как продуценты аутоантител, в частности, ревматоидного фактора, но и как антиген-презентирующие клетки — представляя артритогенный аутоантиген Т клеткам [32]. В результате такого взаимодействия Т клетки активируются и продуцируют провоспалительные цитокины. Характерно, что на В клетках, как и на других известных антиген-представляющих клетках, имеются костимуляторные молекулы CD 80 и CD 86, участвующие в активации Т лимфоцита путем взаимодействия с молекулой CD 28, находящейся на его поверхности. В клетки также могут продуцировать такие провоспалительные цитокины, как ИЛ 6, ФНО α и др. Результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о фундаментальной роли В лимфоцитов в нарушении Т-клеточного иммунного ответа при ревматоидном артрите, послужили стимулом для изучения эффективности анти-В-клеточного препарата ритуксимаб для лечения этого заболевания [32–34].

Ритуксимаб представляет собой генно-инженерное химерное моноклональное антитело, состоящее из человеческого (на 75%) и мышинного белка (на 25%) [34]. Антитело специфически связывается с трансмембранным антигеном CD 20, находящимся на поверхности пре-В лимфоцитов и зрелых В лимфоцитов. Антиген CD 20 отсутствует на плазматических клетках, которые являются продуцентами антител. В марте 2006 г. ритуксимаб был разрешен в США к применению при ревматоидном артрите. Были определены основные показания для его назначения — лечение среднетяжелого и тяжелого ревматоидного артрита, резистентного к ингибиторам ФНО α . В 2007 г. было опубликовано обобщенное согласованное мнение европейских экспертов относительно применения ритуксимаба у больных ревматоидным артритом [35]. В этом заявлении-консенсусе указывается, что целесообразность назначения ритуксимаба может рассматриваться не только после неэффективности предшествующего лечения ингибиторами ФНО α , но и при наличии противопоказаний к этим препаратам [35]. На сегодняшний день в мире проведено несколько крупных контролируемых клинических исследований, подтвердивших достаточно высокую эффективность и безопасность ритуксимаба при ревматоидном артрите у взрослых [35–41].

Еще одним прорывом в терапии ревматоидного артрита стал синтез антител к рецептору ИЛ 6 [42–45]. Как известно, ИЛ 6 является одним из основных провоспалительных цитокинов в развитии ЮРА. Он продуцируется Т и В лимфоцитами, моноцитами, фибробластами, остеобластами, кератиноцитами, эндотелиальными, мезангиальными и некоторыми опухолевыми клетками [42]. ИЛ 6 активирует пролиферацию Т лимфоцитов, дифференцировку В лимфоцитов, мегакариоцитов, макрофагов и цитотоксичных Т лимфоцитов, а также уменьшает число Т-регулирующих лимфоцитов [43]. ИЛ 6 стимулирует продукцию гепатоцитами С-реактивного белка (СРБ) и амилоида А, гаптоглобина, фибриногена, конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина [44].

Развитие таких системных проявлений ревматоидного артрита, как усталость, депрессия, лихорадка, высокая концентрация белков острой фазы, снижение концентрации железа, анемия, тромбоцитоз, а также такого грозного осложнения, как амилоидоз, связывается с избыточной продукцией ИЛ 6 [44, 45]. ИЛ 6 также стимулирует костную резорбцию и активацию остеокластов [46, 47]. Высокие сывороточные концентрации самого цитокина и его рецептора коррелируют с активностью ревматоидного артрита и прогрессированием костно-хрящевой деструкции [47].

Тоцилизумаб — гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ 6 [48, 49]. Препарат зарегистрирован в Европе для лечения ревматоидного артрита, а в Японии — ревматоидного артрита, полиартикулярно-го и системного вариантов ЮРА [49]. Тоцилизумаб селективно и конкурентно связывает растворимый и мембранный рецептор с ИЛ 6 и блокирует трансмиссию сигнала цитокина в клетку [49].

В мире было проведено 9 больших (с числом участников > 100) рандомизированных многоцентровых исследований эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с ревматоидным артритом [48–50]. В результате исследований было установлено, что терапия тоцилизумабом оказывает влияние на костно-хрящевую деструкцию суставов. Кроме того, у пациентов с ранним ревматоидным артритом лечение тоцилизумабом в комбинации с метотрексатом более эффективно, чем монотерапия метотрексатом [50].

Особого внимания заслуживает опыт применения тоцилизумаба в педиатрической ревматологии. На сегодняшний день опубликовано небольшое число исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности лечения тоцилизумабом детей с полиартикулярным и системными вариантами ЮРА [51–54]. В результате исследований была показана высокая эффективность препарата как в отношении купирования системных проявлений заболевания, так и активности суставного синдрома [51–54]. В ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН накоплен уникальный мировой опыт по применению биологических агентов в детской ревматологической практике. С ноября 2002 г. по сентябрь 2010 г. 433 детям проведена терапия биологическими препаратами. Из них 270 больных лечились инфликсимабом, 55 — адалимумабом, 74 — ритуксимабом, а 34 — тоцилизумабом [55–61].

Для оценки результатов эффективности проводимой терапии использовались следующие показатели:

- 1) число суставов с признаками активного воспаления (с экссудацией и/или болью и нарушением функции);
- 2) СОЭ;
- 3) сывороточная концентрация СРБ;
- 4) общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ);
- 5) оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ);
- 6) оценка состояния здоровья с помощью родительской версии специального опросника CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire); минимальное значение индекса состояния здоровья CHAQ — «0», максимальное — «3»; индекс CHAQ < 1,5 соответствует минимальным и умеренным нарушениям, индекс CHAQ \geq 1,5 — выраженным [57].

Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% улучшения по педиатрическим критериям АКР. Под 50% улучшением понималось улучшение не менее 3 из 6 вышепредставленных показателей (как минимум на 50%) при возможном наличии 30% ухудшения не более 1 из 6 показателей по сравнению с исходным значением. Также оценивалось 70 и 90% улучшение по указанным критериям. Эффект терапии оценивался как «отличный» в случае достижения критерия АКР 70 и АКР 90, как «хороший» — при АКР 50 и как «удовлетворительный» — при достижении критерия АКР 30 [57].

Ремиссия регистрировалась при отсутствии суставов с признаками активного воспаления, лихорадки, генерализованной лимфаденопатии, активного увеита, нормальных значениях СОЭ и сывороточной концентрации СРБ. Отсутствие активности болезни (неактивная фаза)

констатировалась, если пациент удовлетворял всем перечисленным критериям. Клиническая ремиссия устанавливалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 последовательных месяцев [57].

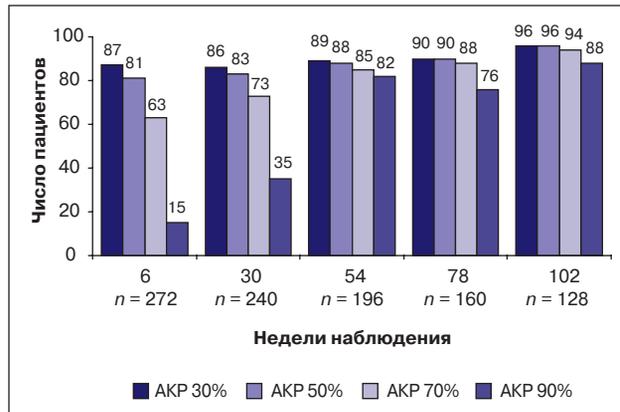
Опыт применения инфликсимаба в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН насчитывает 8 лет, в течение которых терапию этим препаратом получили 270 больных, из них 180 — с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) и 90 — с ювенильным анкилозирующим спондилитом. Возраст детей составил от 1 года 4 мес до 17,5 лет (средний возраст — $8,3 \pm 5,0$ года), из них — 155 (57,5%) девочек, 115 (42,5%) — мальчиков. Среди больных ЮРА 28 (15,5%) были с системным вариантом, 68 (38%) — с полиартикулярным и 84 (47,5%) — с олигоартикулярным вариантом болезни. У 75 детей с суставным вариантом ЮРА длительность болезни была < 2 лет («ранний» артрит), у 77 — ≥ 2 лет («поздний» артрит). Длительность лечения инфликсимабом составила от 6 нед до 4 лет, средняя длительность лечения составила $2,1 \pm 0,4$ года. Инфликсимаб назначался в виде внутривенных инфузий по стандартной схеме: 0, 2, 6-я нед и далее каждые 8 нед. Средняя доза препарата составила 7,0 мг/кг массы тела на введение. Больным ювенильным анкилозирующим спондилитом инфликсимаб вводили в средней дозе 6,2 мг/кг массы тела на введение [58]. Эффективность инфликсимаба оценивалась при разных формах заболевания, а также в зависимости от его длительности (при раннем и позднем артрите).

Результаты исследования показали, что инфликсимаб обладал выраженным противовоспалительным эффектом, обеспечивал снижение активности суставного синдрома и лабораторных показателей активности уже после первого введения у всех больных [58, 59]. Однако в дальнейшем было выявлено, что препарат неодинаково эффективен при различных вариантах болезни. Наилучших результатов удалось достичь при применении инфликсимаба у больных с суставными вариантами ЮРА: препарат индуцировал развитие клинико-лабораторной ремиссии в среднем через 1,5 мес от начала лечения у 69 (82%) больных олигоартикулярным и у 41 (60%) пациента с полиартикулярным вариантом заболевания [59]. У 25 (90%) детей с системным вариантом болезни после 4–5 введения препарата развивалась вторичная неэффективность, что явилось причиной прекращения лечения. Вместе с тем было установлено, что инфликсимаб предотвращал прогрессирование костно-хрящевой деструкции при всех вариантах болезни вне зависимости от клинического эффекта, а у больных с хорошим терапевтическим эффектом препарат обеспечивал полное восстановление функции в суставах, повышение качества жизни, устранение признаков инвалидизации (рис. 1) [59].

В группе больных с юношеским анкилозирующим спондилитом ($n = 90$) также был получен высокий терапевтический эффект уже после первого введения инфликсимаба. По педиатрическим критериям АКР, 50% улучшение наблюдалось у 42 (47%), 70% — у 15 (17%) больных (рис. 2). Через 1,5 мес лечения по тем же критериям 50 и 70% улучшение зафиксировано у 81 (90%) и 42 (47%) пациентов, соответственно. Однако в дальнейшем наибольший терапевтический эффект наблюдался у тех пациентов, у которых отсутствовали тяжелое поражение позвоночника и выраженные деструктивные изменения в суставах. Ремиссия заболевания отмечалась у 50% детей с ювенильным анкилозирующим спондилитом (см. рис. 2) [57].

Результаты исследования эффективности инфликсимаба в зависимости от длительности болезни показали, что препарат обладает выраженным противовоспалительным эффектом у детей, страдающих ранним и поздним ЮА. Вместе с тем скорость нарастания эффекта и его выраженность достоверно различались у детей с различной продолжительностью болезни. У подавляющего большинства пациентов с ранним олиго- и полиартритом достоверное снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни отмечалось уже через 1 нед терапии, тогда как у детей с поздним ЮА — только через 14 нед лечения. При раннем артрите полное восстановление функции суставов происходило в более короткие сроки, чем при позднем артрите, и практически у всех детей — у 73 (97%) и 52 (67%) с ранним и поздним артритом, соответственно. Из этого следует, что состояние здоровья этих детей позволило им вести такой же образ жизни, как и их здоровым сверстникам, о чем свидетельствует полное восстановление здоровья по индексу CHAQ (рис. 3). Оценка эффективности лечения инфликсимабом по педиатрическим критериям АКР показала, что независимо от варианта ЮРА у детей с ранним олиго- и полиартритом отмечался более быстрый и выраженный терапевтический эффект. Препарат индуцировал развитие стойкой клинико-лабораторной ремиссии у 73 (97%) больных ранним артритом в среднем через 14 нед лече-

Рис. 1. Динамика показателей активности заболевания на фоне лечения инфликсимабом у больных ЮРА ($n = 272-128$) по критериям ACR-pedi



Примечание. Здесь и на рис. 2, 5, 7, 11: АКР — критерии Американской коллегии ревматологов.

Рис. 2. Улучшение по педиатрическим критериям АКР у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом на фоне лечения инфликсимабом

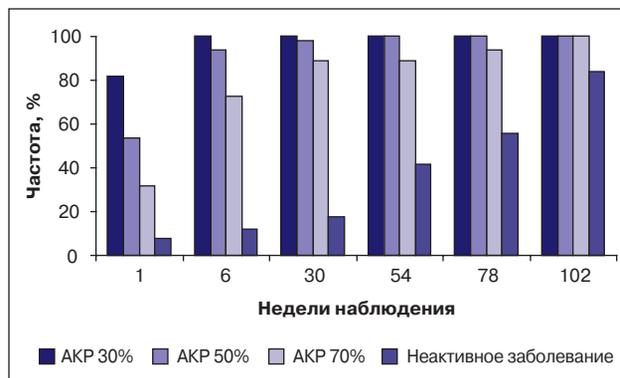
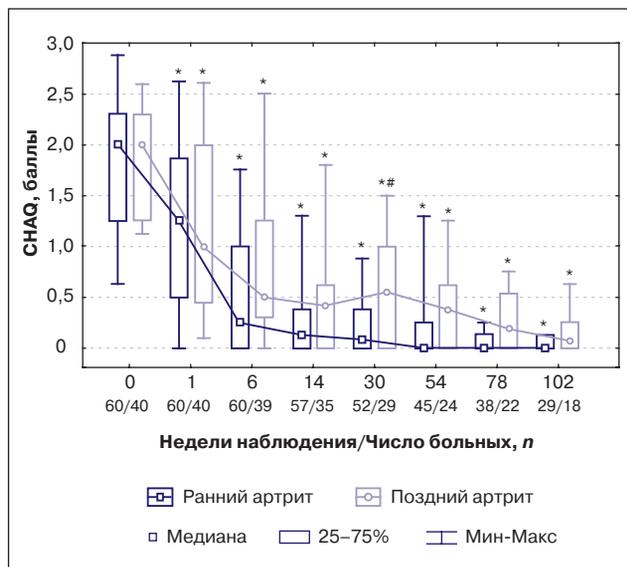
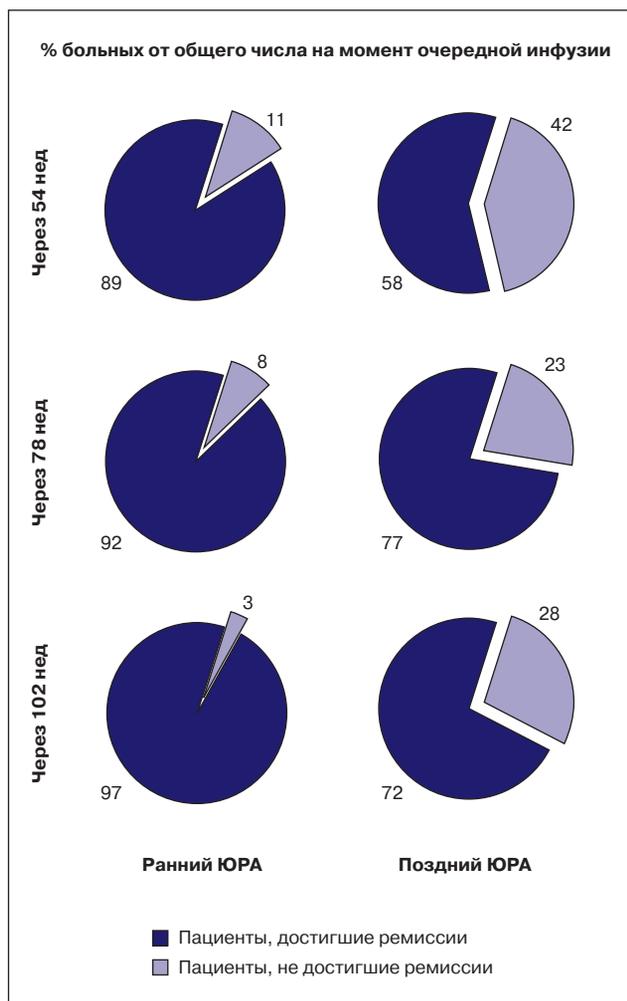


Рис. 3. Динамика индекса функциональной недостаточности по опроснику СНАQ у детей с ранним и поздним ЮРА на фоне лечения инфликсимабом



Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем; # — $p < 0,05$ по сравнению с показателем в группе больных с ранним артритом.

Рис. 4. Частота достижения клинической ремиссии у больных с ранним и поздним ЮРА на фоне лечения инфликсимабом



ния и через 30 нед терапии — лишь у 55 (72%) детей с поздним артритом (рис. 4). Наряду с высокой терапевтической эффективностью инфликсимаб обладал хорошей переносимостью [58, 59]. Таким образом, быстрое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, полное восстановление функции суставов практически у всех больных, стойкий эффект препарата у пациентов с олиго- и полиартритом на фоне терапии инфликсимабом длительностью до 2 лет свидетельствует в пользу целесообразности его назначения на ранних стадиях ЮРА в случае неэффективности метотрексата в течение 1–3 мес лечения [58, 59].

Препарат официально зарегистрирован по показаниям «ревматоидный артрит», «анкилозирующий спондилоартрит», «псориатический артрит» у взрослых. У детей инфликсимаб зарегистрирован по показанию «болезнь Крона» с возраста 6 лет. При назначении инфликсимаба необходимо получить информированное согласие родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет, а также согласие локального этического комитета медицинской организации.

Регистрация человеческих антител к ФНО α — адалимумаба — в Российской Федерации позволила продолжить исследование эффективности ингибиторов ФНО α у больных ЮРА [60]. Препарат применяется в ревматологическом отделении в течение 2 лет. Было пролечено 55 детей с ЮА и 1 пациентка с увеитом Бехчета. Средний возраст детей составил $9,4 \pm 2,3$ года, средняя длительность болезни — $4,2 \pm 2,8$ года. В течение года терапию адалимумабом получили 49 детей. До назначения препарата 20 больных лечились инфликсимабом, у 6 из них было отмечено обострение заболевания после его отмены, у 3 — развитие тяжелых трансфузионных реакций на инфликсимаб, у 10 — развитие вторичной неэффективности препарата [60].

Анализ эффективности адалимумаба у больных ЮРА показал, что уже через 4 нед от начала лечения у всех пациентов было зарегистрировано 30% улучшение, у 38 (70%) — 50%, а у 30 (55%) больных — 70% улучшение по критериям АКР (рис. 5). К 24 нед лечения адалимумабом у 27 (50%) человек была зарегистрирована стадия неактивной болезни, а через 1 год у 38 (70%) детей констатирована клиничко-лабораторная ремиссия заболевания, которая сохранялась и на втором году лечения (см. рис. 5).

Наряду со снижением активности суставного синдрома и нормализацией лабораторных показателей активности терапия адалимумабом оказала положительное влияние на активность ревматоидного увеита. До начала терапии адалимумабом активный ревматоидный увеит был диагностирован у 31 ребенка (число пораженных глаз — 51). У 42 детей выявлялась отечность радужной оболочки, у 18 — иридо-хрусталиковые синехии, у 21 — изменения на роговице и глазном дне, у 12 — помутнения в стекловидном теле. Все пациенты получали топическую терапию стероидами, 12 детям проводилось парабульбарное введение бетаметазона.

Уже к 12 нед от начала терапии адалимумабом у 28 детей исчезла отечность радужки, у 12 — изменения на роговице, у 3 детей — помутнения в стекловидном теле. Через 1 год от начала терапии отечность радужки сохранялась лишь у 3 детей, изменения роговицы — у 4, иридо-хрусталиковые синехии — у 7, помутнение стекловидного тела — у 6 больных. Через 1 год от начала лечения ремиссия увеита была достигнута у 23 (74%) детей, у 8 (26%) пациентов увеит приобрел подострое течение (рис. 6). Таким образом, исследование эффективности адалимумаба показало, что препарат позволяет не только контролировать активность суставного синдрома, но и течение ревматоидного увеита, тем самым предотвращая развитие слепоты и инвалидности.

АКТИВНЫЙ ТЕМП жизни без РА



Каждый второй пациент достигает ремиссии к концу первого года лечения препаратом Актемра®

www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-995-PI-en.pdf

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** ревматоидный артрит средней или высокой степени активности у взрослых в виде монотерапии и в комбинации с метотрексатом и/или другими базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез); беременность и период кормления грудью. **Побочное действие:** очень часто - инфекции верхних дыхательных путей; часто - головная боль, головокружение, сыпь, зуд, язвы ротовой полости, гастрит, повышение АД, флегмона, инфекции, вызванные *Herpes simplex 1* и *zoster*, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз; редко - реакции гиперчувствительности, в т.ч. анафилактические реакции, крапивница, дивертикулит, стоматит, гипертриглицеридемия, повышение общего билирубина. **Способ применения и дозы:** внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг в течение, как минимум 1 ч, один раз в четыре недели. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света месте, не замораживать. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата АКТЕМРА®.**

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



Рис. 5. Улучшение по педиатрическим критериям АКР у больных ЮРА на фоне лечения адалимумабом

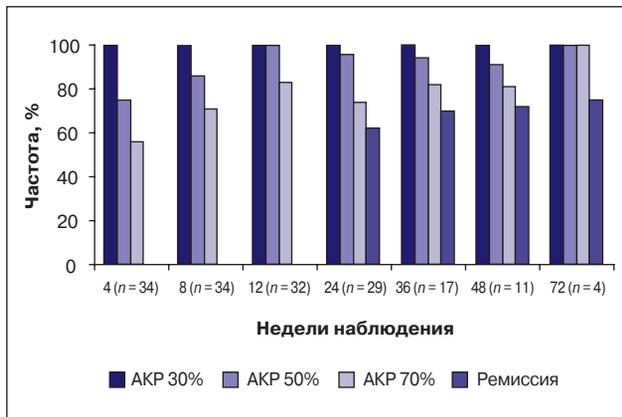
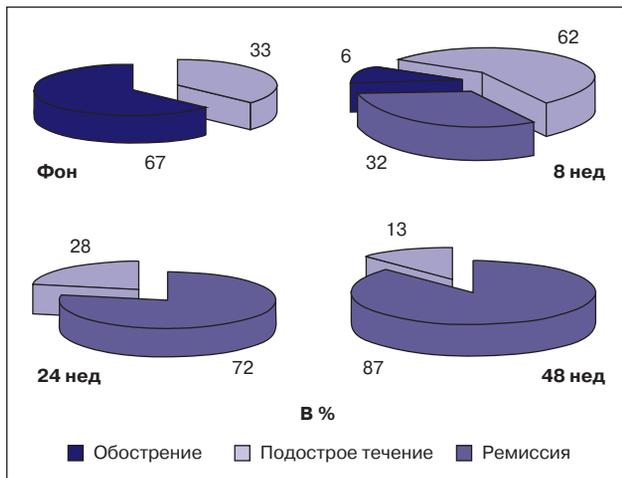


Рис. 6. Частота достижения ремиссии увеита у больных на фоне терапии адалимумабом



Как было установлено в нашем исследовании, а также в исследованиях других авторов, ингибиторы ФНО α , как правило, неэффективны при тяжелом системном артрите [58, 59]. Из этого следует, что для лечения этого варианта болезни необходимо применять биологические препараты с другим механизмом действия. Такими препаратами могут быть ритуксимаб и тоцилизумаб. Несмотря на отсутствие формальных рекомендаций, ритуксимаб применяется для лечения различных устойчивых к иммуносупрессивной терапии аутоиммунных ревматических заболеваний, демонстрируя хороший эффект и безопасность [33, 34]. Учитывая высокую эффективность препарата ритуксимаб у взрослых больных ревматоидным артритом и у больных с тяжелыми рефрактерными к инфликсимабу и иммунодепрессантам формами ЮРА, в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН впервые в мировой детской ревматологической практике было начато исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности повторных курсов терапии ритуксимабом у этого контингента больных [61]. В исследование было включено 55 детей с ЮРА: 30 девочек и 25 мальчиков в возрасте от 2 до 17 лет. Из них подавляющее большинство составили дети с системным вариантом заболевания — 46 (83%) пациентов. Средняя длительность болезни составила $4,5 \pm 1,4$ года, средний возраст дебюта — $4,9 \pm 1,6$ лет.

В связи с наличием тяжелых системных проявлений в дебюте заболевания по месту жительства 33 (60%) детям был назначен преднизолон для перорального приема в дозе от 10 до 30 мг/сут, все пациенты лечились пульс-терапией метилпреднизолоном. До начала лечения ритуксимабом по месту жительства 46 (85%) больным проводились внутрисуставные пункции с глюкокортикоидами от 1 до 10 раз в год. Также все дети лечились нестероидными противовоспалительными препаратами. До лечения ритуксимабом терапию инфликсимабом в средней дозе $6,5 \pm 3,0$ мг/кг на введение получали 25 больных, из них 19 детей — с системным вариантом ЮРА, 6 — с поли- и олигоартритом. У 12 пациентов с системным артритом после 1–3-й инфузии инфликсимаба был зафиксирован хороший ответ, однако впоследствии в среднем через $4,2 \pm 0,6$ мес отмечено развитие резистентности к ингибитору ФНО α ; 5 пациентам с системным артритом антицитокиновая терапия была прекращена в связи с неэффективностью, 8 больным — в связи с развитием побочных эффектов. Среди больных с суставным вариантом ЮРА у 5 пациентов была отмечена неэффективность анти-ФНО-терапии, у 1 ребенка развилась толерантность к инфликсимабу. Все дети также лечились метотрексатом в средней дозе $16,4 \pm 2,1$ мг/м² поверхности тела в неделю. Ритуксимаб назначался по следующей схеме: внутривенные инфузии — 1 раз в нед в течение 4 последовательных недель в дозе 375 мг/м² поверхности тела на введение. Результаты исследования показали, что лечение ритуксимабом обеспечивало статистически значимую и выраженную положительную динамику показателей активности суставного синдрома, системных проявлений и лабораторных показателей активности заболевания. Уже через 12 нед после начала терапии ритуксимабом отмечено уменьшение числа системных проявлений (с 3,5 до 1,0 на одного пациента; $p < 0,001$). У всех больных удалось купировать такие опасные для жизни системные проявления, как кардит и полисерозит. Значительно уменьшилось число пациентов с высыпаниями на коже (38 и 15 детей, до и после лечения, соответственно), у всех больных нормализовались размеры печени и селезенки. Подъемы температуры прекратились у 41 (91%) пациента. Субфебрильная лихорадка сохранялась лишь у 5 (9%) больных. За весь период лечения ритуксимабом, лимфаденопатия сохранялась у 19 (42%) пациентов, высыпания на коже — у 4 (9%). Подъемы температуры продолжались у 2 больных. Кардита и других экстраартикулярных проявлений через 24 нед не зафиксировано ни у одного ребенка. К 48 нед наблюдения число системных проявлений на одного больного составляло $0,5 \pm 0,4$; этот показатель практически не изменился к 72 и 96 нед наблюдения. При оценке эффективности ритуксимаба по критериям АКР после первого курса терапии ритуксимабом 30% улучшение было достигнуто у 54 (98%), 50% — у 26 (50%), 70% — у 22 (40%) больных. После второго курса лечения у большинства пациентов сохранялось улучшение по критерию АКР 30, а у 38 (70%) детей было достигнуто 70% улучшение. После четвертого курса терапии ритуксимабом у 51 (93%) пациента отмечалось 50 и 70% улучшение, соответственно (рис. 7). Один курс лечения ритуксимабом проведен 55 пациентам, 2 курса — 54 детям, 3 курса — 42, 4 курса — 25 пациентам. В целом, анализ эффекта лечения ритуксимабом у 55 больных показал, что через 24 нед ремиссия заболевания была достигнута у 25%, а через 48 нед — у 52% пациентов. В течение 2 лет наблюдались 25 больных, 11 (44%) пациентов продолжали находиться в ремиссии,

у 14 (56%) больных отмечалось повышение активности заболевания на 72 нед, что, как правило, проявлялось ограниченным суставным синдромом и незначительным повышением лабораторных показателей активности. Обострения тяжелых системных проявлений, полиартрита с выраженным нарушением функции не наблюдалось ни у одного больного. Всем детям с обострением заболевания был проведен 4-й курс лечения ритуксимабом. К 96 нед наблюдения ремиссия заболевания была зарегистрирована у 24 (93%) пациентов (см. рис. 7).

Несмотря на высокую эффективность ритуксимаба, часть пациентов с системным артритом оставалась рефрактерной к этому препарату. Это послужило основанием к продолжению исследований эффективности биологической терапии у самого тяжелого контингента больных, а именно изучению эффективности и безопасности антител к рецептору ИЛ 6 (тоцилизумаб).

В ревматологическом отделении НЦЗД РАМН тоцилизумаб применяется для лечения тяжелых форм ЮРА с июля 2009 г. За этот период терапия препаратом проведена у 33 больных, из них у 32 — с системным вариантом ЮА, у 1 — с суставной формой заболевания. Терапия тоцилизумабом была назначена больным с самыми тяжелыми формами ЮРА, рефрактерными к иммуносупрессивной и биологической терапии. Средняя длительность болезни составила $5,1 \pm 1,2$ года, средний возраст дебюта — $2,4 \pm 1,1$ года. Препарат вводился внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг массы тела каждые 2–4 нед. Особенностью эффекта тоцилизумаба явилось очень быстрое терапевтическое влияние на такие тяжелые системные проявления, как лихорадка, кардит, гипохромная анемия. Уже после первого введения тоцилизумаба у всех детей прекратились подъемы температуры, быстро купировался кардит, уменьшилась выраженность лимфаденопатии. Через 2 нед терапии статистически значимо увеличился уровень гемоглобина, снизились сывороточная концентрация СРБ, уровень СОЭ и число тромбоцитов в периферической крови (рис. 8–10).

При оценке эффективности тоцилизумаба по критериям АКР уже через 1 мес от начала терапии 30% улучшение было достигнуто у 27 (82%) больных, 50% — у 12 (45%) пациентов. Через 6 мес от начала лечения 30% улуч-

Рис. 9. Динамика концентрации СРБ у больных ЮРА на фоне лечения тоцилизумабом

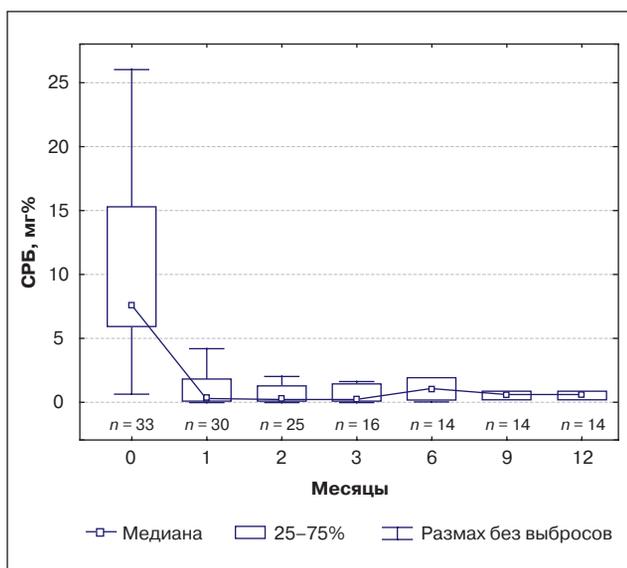


Рис. 7. Эффективность повторных курсов ритуксимаба по критериям АКР у больных ЮРА

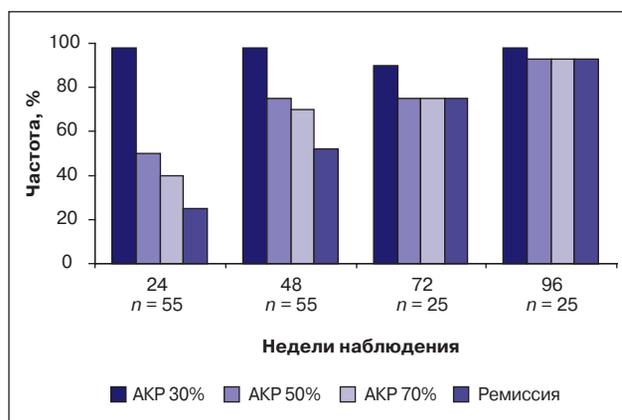


Рис. 8. Динамика концентрации гемоглобина в эритроцитах крови у больных ЮРА на фоне лечения тоцилизумабом

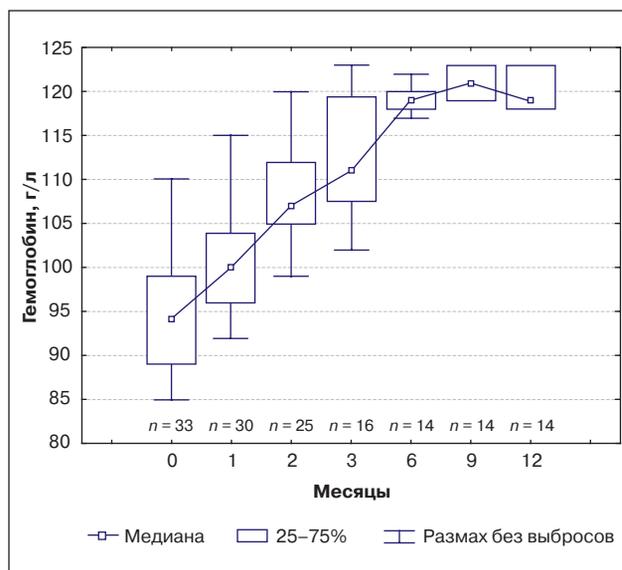


Рис. 10. Динамика скорости оседания эритроцитов у больных ЮРА на фоне лечения тоцилизумабом

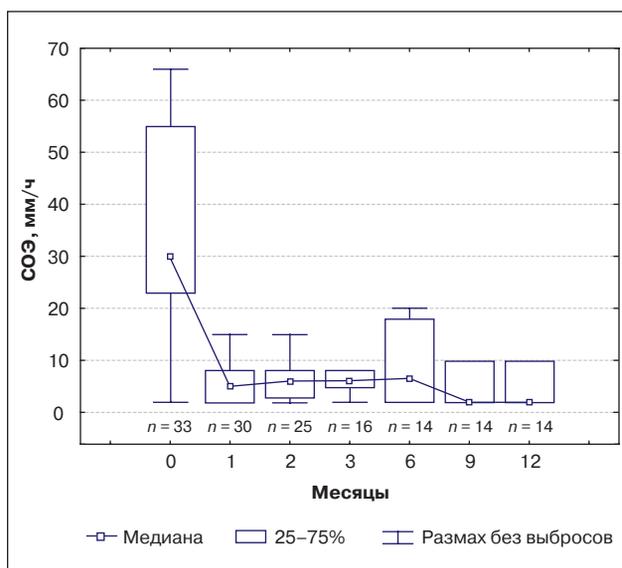


Рис. 11. Улучшение по педиатрическим критериям АКР на фоне лечения тоцилизумабом

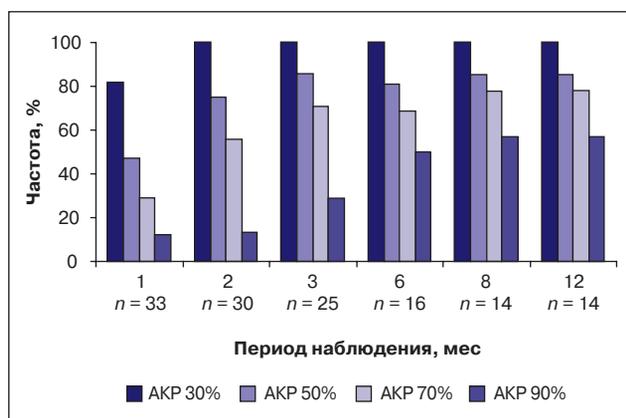
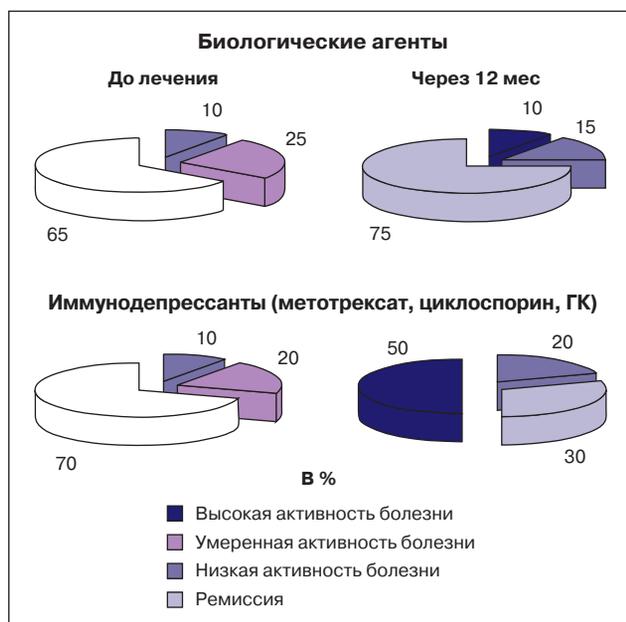


Рис. 12. Эффективность биологических агентов у больных ЮРА



шение было зафиксировано у всех больных, а 16 (50%) пациентов по своему состоянию соответствовали критерию АКР 90. В течение года терапии тоцилизумабом получают 14 детей и у всех сохраняется высокий терапевтический эффект препарата (рис. 11).

В целом, следует подчеркнуть, что дифференцированная биологическая терапия в отличие от классических иммунодепрессантов (метотрексат, циклоспорин, лефлуномид и др.) через 1 год от начала терапии позволяет добиться клинико-лабораторной ремиссии у 70% пациентов и значительно снизить активность болезни у 20% детей (рис. 12).

Заключение

Результаты многолетнего исследования эффективности различных биологических агентов, полученных генно-инженерным путем, позволили разработать алгоритм биологической терапии при этом заболевании. У больных с олиго- и полиартритом, а также ювенильным анкилозирующим спондилитом, целесообразно назначение ингибиторов ФНО α , у больных с артритом и увеитом — человеческих антител к ФНО α — адалимумаба. Для достижения быстрого противовоспалительного эффекта у пациентов с полиартритом и ювенильным анкилозирующим спондилитом с тяжелым суставным поражением, высокими лабораторными показателями активности, выраженной функциональной недостаточностью и болевым синдромом целесообразно назначение инфликсимаба или адалимумаба, а при вторичной неэффективности инфликсимаба — адалимумаба. При тяжелом системном артрите ингибиторы ФНО α неэффективны и их назначение нецелесообразно. В этих случаях при неэффективности стандартной иммуносупрессивной терапии больным с тяжелыми экстраартикулярными проявлениями и выраженным суставным синдромом предпочтительнее назначать ритуксимаб, пациентам с висцеральными проявлениями, выраженной анемией, тромбоцитозом и умеренно выраженным суставным синдромом (артралгии, миалгии, олиго- и ограниченный полиартрит) — тоцилизумаб. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами повышает качество жизни детей с ЮРА и их семей, обеспечивает нормальный рост и развитие маленьких пациентов и меняет прогноз этого ранее практически некурабельного хронического аутоиммунного заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy J., Petty R. Textbook of paediatric rheumatology. — Elsevier Saunders, 2005.
- Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. — М.: Веди, 2007. — 368 с.
- Horneff G., Augustin S. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // Med. Monatsschr. Pharm. — 2008; 31 (9): 326–336.
- Hashkes P.J., Laxer R. M Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // JAMA. — 2005; 294: 1671–1684.
- Minden K., Niewerth M., Listing J. et al. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2002; 46: 2392–2401.
- Feldman M., Brennan F., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // Annu. Rev. Immunol. — 1996; 14: 397–440.
- Насонов Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов // Терапевтический архив. — 2007; 5: 5–8.
- Насонов Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в 21 век // Клиническая медицина. — 2005; 6: 8–12.
- Kuek A., Hazleman B.L., Ostor A.J.K. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution // Postgrad. Med. J. — 2007; 83: 251–269.

- Насонов Е. Л. Фактор некроза опухоли α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // Русский медицинский журнал. — 2000; 8 (17): 718–722.
- Ackermann C., Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease // Expert. Opin. Ther. Targets. — 2007; 11: 1369–1384.
- Smolen J.S., Han C., van der Heijde D.M. et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (6): 823–827.
- Takeuchi T., Yamanaka H., Inoue E. et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J) // Mod. Rheumatol. — 2008; 18 (5): 447–454.
- Pavelka K., Gatterova J., Tegzova D. et al. Radiographic progression of rheumatoid arthritis in patients from the Czech National Registry receiving infliximab treatment // Clin. Exp. Rheumatol. — 2007; 25 (4): 540–555.
- Takeuchi T. Indications for and use of biologics in early rheumatoid arthritis based on the evidence // Nippon Rinsho. — 2009; 67 (5): 1043–1049.



ВОЗРОЖДЕНИЕ

Право просто двигаться

Межрегиональная общественная организация
содействия детям-инвалидам,
страдающим ревматическими болезнями
«Возрождение»

Наша миссия — помочь нашим детям
вернуться к счастливому детству



Дорогой доктор!
Давайте действовать вместе.
Сообщите, пожалуйста, родителям
Ваших юных пациентов
о нашей общественной организации.

Подробная информация на www.childhope.ru
e-mail: info@childhope.ru
(495) 783 74 42

16. Van der Kooij S. M., le Cessie S., Goekoop-Ruiterman Y. P. et al. Clinical and radiological efficacy of initial delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68 (7): 1153–1158.
17. Sfikakis P. P. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions // *Curr. Dir. Autoimmun.* — 2010; 11: 180–210.
18. Ruperto N., Lovell D. J., Cuttica R. et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. URL: <http://ard.bmj.com/content/early/2009/04/29/ard.2008.100354.full.pdf>
19. Furst D. E., Schiff M. H., Fleischmann R. M. et al. Adahumab, a fully human anti tumor necrosis factor a monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis results of STAR (Safety Trial of Adahumab in Rheumatoid Arthritis) // *J. Rheumatol.* — 2003; 30: 2563–2571.
20. Weinblatt M. E., Keystone E. C., Furst D. E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate the ARMADA trial // *Arthritis Rheum.* — 2003; 48: 35–45.
21. Keystone E. C., Kavanaugh A. F., Sharp J. T. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy a randomized, placebo-controlled, 52-week trial // *Arthritis Rheum.* — 2004; 50: 1400–1411.
22. Van de Putte L. B., Atkins C., Malaise M. et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004; 63 (5): 508–516.
23. Katsicas M. M., Russo R. A. Use of adalimumab in patients with juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept and/or infliximab // *Clin. Rheumatol.* — 2009; 28 (8): 985–8.
24. Feher J., Lengyel G. Effectiveness and safety of biological therapy with adalimumab // *Orv. Hetil.* — 2009; 150 (26): 1215–22.
25. Duckers G., Niehues T. The importance of biologicals in the treatment of SoJIA // *Z. Rheumatol.* — 2010; 69 (6): 505–515.
26. Horneff G. Juvenile arthritides // *Z. Rheumatol.* — 2010; 69 (8): 719–736.
27. Breedveld F. C., Weisman M. H., Kavanaugh A. F. et al. The PREMIER study a multicenter, randomized, double blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment // *Arthritis Rheum.* — 2006; 54: 26–37.
28. Лучихина Е. Л., Каратеев Д. Е., Насонов Е. Л. Первый опыт применения адалимумаба в России: предварительные результаты 24-недельного открытого исследования // *Научно-практическая ревматология.* — 2008; 5: 28–32.
29. Ruperto N., Lovell D. J., Goodman S. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA): data over two years of treatment in a phase III study. Abstract presented at: 8th Annual European League Against Rheumatism (EULAR 2007), June 13–16. — Barcelona, Spain, 2007. Abstract THU0195.
30. Benezra D., Cohen E., Maftzir G. Uveitis in children and adolescents // *Br. J. Ophthalmol.* — 2006; 89: 444–448.
31. Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood // *Br. J. Ophthalmol.* — 2007; 91 (3): 319–324.
32. Zhang Z., Bridges S. L. J. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* — 2001; 27: 335–353.
33. Насонов Е. Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В лимфоцитам (ритуксимаб) // *PMЖ.* — 2006; 25: 1778–1782.
34. Насонов Е. Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека // *PMЖ.* — 2007; 15 (26): 1958–1963.
35. Smolen J. S., Betteridge N., Breedveld F. C. et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007; 66: 143–150.
36. Finckh A., Ciurea A., Brulhart L. et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents // *Arthritis Rheum.* — 2007; 56: 1417–1423.
37. Youinou P., Jamin C., Saraux A. B-cell: a logical target for treatment of rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2007; 25: 318–328.
38. Browning J. L. B-cell move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment // *Nature Rev.* — 2006; 5: 564–576.
39. Bizzaro N., Tozzoli R., Shoenfeld Y. Are we at stage to predict autoimmune rheumatic diseases? // *Arthritis Rheum.* — 2009; 56: 1736–1744.
40. Edwards J. C. W., Cambridge G., Leandro M. J. B-cell depletion therapy in rheumatic disease // *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2006; 20: 915–928.
41. Siddiqui M. A. The efficacy and tolerability of newer biologics agents in rheumatoid arthritis: best current evidence // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2007; 19 (3): 308–318.
42. Kishimoto T. The biology of interleukin 6 // *Blood.* — 1989; 74: 1–10.
43. Akira S., Kishimoto T., Taga T. Interleukin 6 in biology and medicine // *Adv. Immunol.* — 1993; 54: 1–78.
44. Castell J. V., Gomez-Lechon M. J., David M. et al. Recombinant human interleukin 6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes // *FEBS Lett.* — 1988; 232: 347–350.
45. Bergman G. J., Hochberg M. C., Boers M. et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs // *Semin. Arthritis. Rheum.* — 2010; 39 (6): 425–441.
46. Nam J. L., Winthrop K. L., van Vollenhoven R. F. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010; 69 (6): 976–986.
47. Papagoras C., Voulgari P. V., Drosos A. A. Strategies after the failure of the first anti-tumor necrosis factor alpha agent in rheumatoid arthritis // *Autoimmun. Rev.* — 2010; 9 (8): 574–582.
48. Jones G. The AMBITION trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis // *Expert Rev. Clin. Immunol.* — 2010; 6 (2): 189–195.
49. Frey N., Grange S., Woodworth T. Population pharmacokinetic analysis of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis // *J. Clin. Pharmacol.* — 2010; 50 (7): 754–766.
50. Hirabayashi Y., Ishii T., Harigae H. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice // *Rheumatol. Int.* — 2010; 30 (8): 1041–1048.
51. De Benedetti F. Targeting interleukin 6 in pediatric rheumatic diseases // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2009; 21 (5): 533–537.
52. Tamura T., Udagawa N., Takahashi N. et al. Soluble interleukin 6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1993; 90: 11924–11928.
53. Mihara M., Kasutani K., Okazaki M. et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family // *Int. Immunopharmacol.* — 2005; 5 (12): 1731–1740.
54. Nishimoto N., Yoshizaki K., Maeda K. et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis: phase I/II clinical study // *J. Rheumatology.* — 2003; 30 (7): 1426–1435.
55. Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Валиева С. И. и др. Перспективы анти-ФНО-терапии в ревматологической практике // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008; 7 (1): 56–66.
56. Алексеева Е. И., Алексеева А. М., Валиева С. И. и др. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008; 7 (2): 42–54.
57. Алексеева Е. И., Козлова А. Л., Валиева С. И. и др. Эффективность инфликсимаба у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2009; 8 (2): 20–26.
58. Алексеева Е. И., Слепцова Т. В., Валиева С. И. и др. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2009; 8 (4): 42–50.
59. Лисицин А. О., Алексеева Е. И., Бзарова Т. М. и др. Опыт применения адалимумаба у больной юношеским полиартритом с поражением глаз // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008; 7 (5): 115–120.
60. Алексеева Е. И., Лисицин А. О., Карагулян Н. А. и соавт. Адалимумаб новые возможности лечения ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2009; 8 (3): 88–94.
61. Алексеева Е. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М. и др. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2009; 8 (5): 51–57.