

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

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Сравнительная эффективность ритуксимаба и монотерапии метотрексатом в стандартных дозах у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом (предварительные результаты)

## Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, декан 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: 14.12.2011 г., принята к печати: 25.01.2012 г.

37

В статье представлены результаты сравнительного исследования эффективности ритуксимаба и метотрексата у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом. В исследование было включено 115 детей в возрасте от 2 до 16 лет: в основную группу вошло 75 детей, лечившихся ритуксимабом, в группу сравнения — 40 больных, получавших метотрексат в средней дозе. Терапия ритуксимабом оказалась достоверно эффективней, чем метотрексатом в стандартных дозах. Отчетливое улучшение у детей, лечившихся ритуксимабом, наблюдалось уже через 12 нед. В эти сроки у 90% больных купировались опасные для жизни системные проявления, снизились активность суставного синдрома и лабораторные показатели. Через 24 нед наблюдалось достоверное снижение активности болезни, улучшение функциональной способности суставов и снижение степени инвалидизации детей. У 25% пациентов была зарегистрирована стадия неактивной болезни. У детей группы сравнения продолжали рецидивировать системные проявления, персистировал активный артрит, высокие лабораторные показатели, прогрессировала инвалидность.

**Ключевые слова:** системный ювенильный идиопатический артрит, ритуксимаб, метотрексат, дети.

E.I. Alexeeva<sup>1, 2</sup>, S.I. Valieva<sup>1</sup>, R.V. Denisova<sup>1</sup>, T.M. Bzarova<sup>1</sup>, K.B. Isaeva<sup>1</sup>, E.V. Mitenko<sup>1</sup>, T.V. Sleptsova<sup>1</sup>, E.G. Chistyakova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre of Children's Health RAMS, Moscow

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow Medical University

## Comparative efficacy of rituximab and methotrexate monotherapy in standard doses in patients with severe systemic juvenile idiopathic arthritis (preliminary results)

This article contains results of the comparative study of rituximab and methotrexate efficacy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. 115 patients aged 2 to 16 years were enrolled in the study, main group consisted of 75 patients receiving rituximab, and 40 patients in control group receiving methotrexate. The efficacy of rituximab treatment was significantly higher, than that of methotrexate in standard doses. Evident improvement in patients receiving rituximab was seen already after 12 weeks of treatment. During this period in 90% of patients life-threatening systemic manifestations were relieved, acuteness of articular syndrome was decreased, lab parameters normalized. Within 24 weeks there was a significant decrease of the disease activity, improvement of joint functional activity and decrease in disability degree. 25% of patients were diagnosed with inactive stage of the disease. Methotrexate treatment had virtually no effect on systemic manifestations, there were still relapses seen in patients (including those of life-threatening conditions), persistence of active arthritis, high activity in lab parameters and disability progression were also seen against its background.

**Key words:** systemic idiopathic juvenile arthritis, rituximab, methotrexate, children.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) у 10–20% детей протекает с широким спектром внесуставных проявлений: фебрильной лихорадкой, миоперикардитом, пневмонитом, полисерозитом, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, пятнисто-папулезной сыпью [1].

У 50% пациентов с системным ЮИА прогрессируют деструктивные изменения в суставах, рецидивируют экстраартикулярные проявления, неуклонно нарастает степень инвалидизации [1–3].

«Золотым стандартом» для лечения ЮИА, безусловно, является метотрексат. В многочисленных исследованиях у пациентов с суставными вариантами болезни доказана высокая эффективность метотрексата в дозе 15–25 мг/м<sup>2</sup>/нед для парентерального введения по сравнению с плацебо [4–9]. Также установлен дозозависимый эффект препарата и преимущества парентерального пути введения над таблетированными формами [10–12]. Однако метотрексат в дозе 15 мг/м<sup>2</sup>/нед малоэффективен у пациентов с системным ЮИА [13]. По последним рекомендациям Американской коллегии ревматологов, назначение метотрексата в сочетании с глюкокортикоидами пациентам с экстраартикулярными проявлениями рекомендовано в случае наличия активного суставного синдрома [14]. Таким образом, большинство детей, больных системным артритом, лечатся глюкокортикоидами для перорального, внутривенного и внутрисуставного введения. Вместе с тем известно, что глюкокортикоиды не контролируют течение заболевания, не предотвращают прогрессирование костно-хрящевой деструкции и инвалидизации пациентов, а их длительное применение приводит к развитию тяжелых, часто необратимых последствий, в частности низкорослости, задержке полового развития, надпочечниковой недостаточности, остеопорозу и гормонозависимости [1–3]. Тяжелые нежелательные явления глюкокортикоидов, недостаточная эффективность метотрексата в стандартных дозах диктуют необходимость внедрения новых технологий для лечения системного варианта ЮИА. Одной из них могут быть генно-инженерные биологические препараты.

В ряде исследований показано, что в развитии ревматоидного артрита участвуют не только Т, но и В лимфоциты. Помимо синтеза аутоантител, В клетки являются не только предшественниками плазматических клеток, но также выполняют роль цитокинпродуцирующих и регуляторных клеток иммунной системы, осуществляя презентацию антигенов и стимуляцию Т лимфоцитов [15–19]. Таким образом, аутоиммунный процесс можно подавить путем деплеции В клеток, что достигается при применении ритуксимаба. Ритуксимаб представляет собой химерные анти-CD20 моноклональные антитела класса G1, содержащие постоянный человеческий IgG1k сегмент и мышиные вариабельные фрагменты легких и тяжелых цепей. Антиген CD20 экспрессируется на поверхности пре-, наивных и зрелых В лимфоцитов и клетках памяти, но никогда на плазматических и стволовых клетках [20–23]. Деплеция В клеток связана с механизмами антитело- и комплемент зависимой цитотоксичности и апоптозом.

В 2005 г. ритуксимаб был официально разрешен FDA для лечения ревматоидного артрита у взрослых при неадекватном ответе на ингибиторы ФНО  $\alpha$  [24]. Эффективность ритуксимаба оценивалась в многочисленных плацебоконтролируемых исследованиях у взрослых пациентов с ревматоидным артритом [25–33]. Контролируемых исследований по изучению эффективности и безопасности ритуксимаба у больных с ювенильным

идиопатическим артритом не проводилось. Существуют лишь отдельные сообщения об эффективности и безопасности ритуксимаба у детей с ювенильным артритом [35, 36]. Самое продолжительное пятилетнее исследование эффективности и безопасности ритуксимаба у детей с ювенильным артритом проводится в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН. В настоящий момент опубликованы данные анализа эффективности и безопасности ритуксимаба у 55 детей с ювенильным артритом, рефрактерным к терапии иммунодепрессантами, глюкокортикоидами и блокаторами ФНО  $\alpha$ , из них у 46 — с системным артритом, у 9 — с полиартритом [36, 37]. В целом, анализ эффективности ритуксимаба у 55 больных показал, что через 24 нед лечения ремиссия заболевания была достигнута у 25%, а через 48 нед — у 52% пациентов. К 96-й нед наблюдения ремиссия заболевания была зарегистрирована у 96% больных. Результаты 2-летнего исследования показали, что ритуксимаб обладает высокой эффективностью у детей с самыми тяжелыми вариантами ювенильного артрита, рефрактерными к лечению глюкокортикоидами, метотрексатом, циклоспорином, а также комбинированной иммуносупрессивной терапии и блокаторам ФНО  $\alpha$ . Препарат индуцировал ремиссию суставного синдрома и экстраартикулярных проявлений без назначения перорального преднизолона, что позволило избежать развития тяжелых, необратимых осложнений глюкокортикоидной терапии.

Следующим этапом было проведение ретроспективного наблюдательного исследования с группой сравнения (случай-контроль), целью которого явилась сравнительная оценка эффективности и безопасности лечения ритуксимабом и метотрексатом в стандартных дозах у детей с тяжелым рефрактерным системным ювенильным идиопатическим артритом.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 115 детей (54 мальчика и 61 девочка) в возрасте от 2 до 16 лет с системным ювенильным идиопатическим артритом. Диагноз устанавливали на основании диагностических критериев ILAR (International League of Associations for Rheumatology). Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от характера иммуносупрессивной терапии. В первую (основную) группу вошли 75 детей, лечившихся ритуксимабом, во вторую группу (сравнения) — 40 больных, получавших метотрексат в дозе от 15 до 25 мг/м<sup>2</sup> стандартной поверхности тела в неделю.

Большинство пациентов обеих групп заболели в дошкольном возрасте — средний возраст дебюта составил 5,3 и 5,6 лет, минимальный возраст дебюта болезни — 8 и 6 мес, максимальный — 18 и 16 лет, в первой и второй группах, соответственно (табл. 1).

На момент начала терапии у большинства пациентов обеих групп суставной синдром носил полиартикулярный характер (табл. 2). Активный суставной синдром сопровождался функциональной недостаточностью у большинства детей, включенных в исследование. У 30 (40%) и 26 (65%) больных основной группы и группы сравнения, соответственно, имелись значительные ограничения способности к самообслуживанию, что соответствовало III функциональному классу (см. табл. 2). Полностью были лишены возможности себя обслуживать в связи с тяжелым поражением опорно-двигательного аппарата (ФК IV) 7 (10%) и 6 (15%) пациентов, незначительное ограничение повседневной активности (ФК II) отмечалось у 26 (35%) и 8 (20%) детей из первой и второй группы,

**Таблица 1.** Демографические характеристики больных, включенных в исследование

Показатель	Основная группа (n = 75)	Группа сравнения (n = 40)
Девочки (абс.)	39	22
Мальчики (абс.)	36	18
Возраст, годы Me (25; 75%)	10,7 (3,0; 12,0)	9,1 (2,4; 10,5)
Длительность заболевания, годы Me (25; 75%)	5,32 (0,6; 7,0)	3,5 (0,6; 4,8)

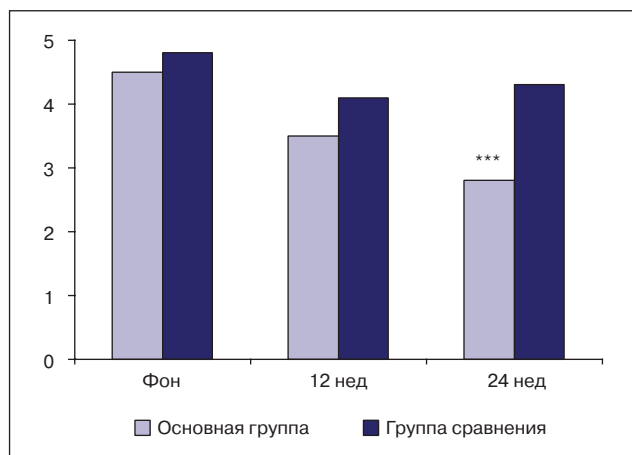
**Таблица 2.** Исходные клинические характеристики больных, включенных в исследование

Показатель	Основная группа (n = 75)	Группа сравнения (n = 40)
Клинический вариант ЮИА, абс. — системный	75	40
Число суставов с активным артритом Me (25; 75%)	10,5 (3,0; 28,0)	14,0 (11; 19)
Число суставов с нарушением функции Me (25; 75%)	12,0 (2,0; 25,0)	12,0 (7; 16)
Функциональный класс (%)		
I	15	
II	35	20
III	40	65
IV	10	15
Длительность противоревматической терапии (годы)	3,2 (0,6; 3,8)	2,9 (0,8; 3,4)
Число системных проявлений на одного больного	4,5 (2,0; 6,0)	4,8 (2,5; 6,0)
Гемоглобин, г/л	92 (84; 112)	100 (88; 105)
СОЭ, мм/ч	49 (40; 66)	50 (42; 56)
СРБ, мг/дл	90 (45; 160)	82 (50; 100)
Тромбоциты $\times 10^9$ /л	600 (490; 810)	650 (450; 860)

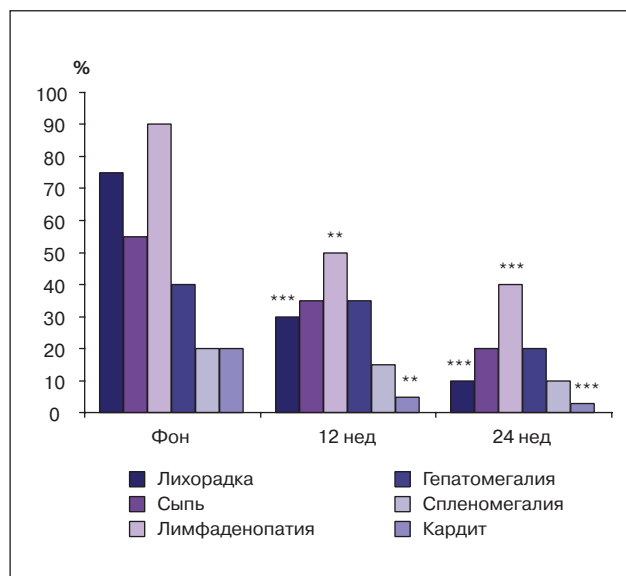
соответственно. У 11 (15%) пациентов основной группы (см. табл. 2) никаких нарушений функциональной способности (ФК I) не было.

Экстраартикулярные проявления болезни включали фебрильную лихорадку — у 55 (75%) и 34 (85%), кардит — у 15 (20%) и 12 (40%), лимфаденопатию — у 68 (92%)

и 36 (90%), пятнисто-папулезную сыпь на коже — у 40 (55%) и 26 (65%), гепатомегалию — у 29 (40%) и 16 (40%), спленомегалию — у 15 (20%) и 6 (15%) больных из основной группы и группы сравнения, соответственно (рис. 1, 2). Число системных проявлений на одного больного составило 4,5 и 4,8 в обеих группах (см. табл. 2, рис. 1).

**Рис. 1.** Динамика числа системных проявлений на одного больного на фоне лечения ритуксимабом и метотрексатом

Примечание. Здесь и далее: \*\*\* —  $p < 0,001$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \* —  $p < 0,05$  — статистически значимое отличие по сравнению с исходным значением; ††† —  $p < 0,001$ , †† —  $p < 0,01$ , † —  $p < 0,05$  — статистически значимое отличие между основной группой и группой сравнения.

**Рис. 2.** Динамика системных проявлений на фоне терапии ритуксимабом

Высокая клиническая активность заболевания сопровождалась общей воспалительной реакцией. Медианы показателя СОЭ превышали нормальное значение в 4,2 и 3,3 раза, а сывороточной концентрации СРБ — в 18 и 16 раз в обеих группах, соответственно (см. табл. 2).

Таким образом, на момент начала исследования у всех пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, включенных в исследование, отмечались активный суставной синдром, тяжелые экстраартикулярные проявления, высокие лабораторные показатели активности заболевания и нарастающая степень инвалидизации. По демографическим, клиническим и лабораторным показателям больные основной группы и группы сравнения статистически не отличались.

### Предшествующая терапия

До начала исследования пациентам обеих групп проводилась противоревматическая терапия в различных режимах.

В связи с наличием тяжелых системных проявлений в дебюте заболевания по месту жительства, в территориальном медицинском учреждении, 31 (41%) и 32 (80%) больным был назначен преднизолон для орального приема в средней дозе  $0,56 \pm 0,2$  и  $0,7 \pm 0,3$  мг/кг в сут в основной группе и группе сравнения, соответственно. Также большинству пациентов неоднократно проводились внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов и курсы пульс-терапии метилпреднизолоном. До назначения ритуксимаба 14 (19%) детей основной группы лечились метотрексатом в дозах  $15 \text{ мг/м}^2/\text{нед}$  и больше, 61 (81%) — комбинацией метотрексата и циклоспорина; 19 (25%) — ингибиторами ФНО  $\alpha$ . Все больные получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

### Дизайн исследования

Ритуксимаб назначался на фоне лечения иммунодепрессантами, преднизолоном и НПВП, метотрексат — на фоне терапии преднизолоном и НПВП. Дозы фоновых препаратов были стабильными в течение не менее 3-х предшествующих мес (табл. 3).

Критериями включения в основную группу являлись: тяжелый системный ювенильный идиопатический артрит, активный суставной синдром, непрерывное рецидивирование системных проявлений, неэффективность терапии глюкокортикоидами, НПВП, и, по меньшей мере, двумя иммунодепрессантами с обязательным использованием метотрексата в стандартных дозах, неэффективность терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$ , побочные эффекты и раз-

витие вторичной неэффективности антиФНО  $\alpha$  терапии. Критериями исключения являлись: повышение сывороточной концентрации мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ; наличие значимых очагов острой и хронической инфекции.

Во всех случаях применение ритуксимаба было одобрено Локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Перед началом лечения родители детей и дети в возрасте 14 лет и старше давали письменное информированное согласие.

Ритуксимаб вводился внутривенно в дозе  $375 \text{ мг/м}^2$  стандартной поверхности тела на введение 1 раз в нед в течение 4 последовательных недель. Инфузии проводились со скоростью 2 мл/мин. При необходимости предварительно осуществлялось внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 100 мг.

Метотрексат назначался в дозе от 15 до  $25 \text{ мг/м}^2$  стандартной поверхности тела в нед. Средняя доза составила  $18,7 \pm 4,3 \text{ мг/м}^2/\text{нед}$ . Препарат вводился внутримышечно.

У всех больных до назначения препаратов и на фоне лечения проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование. Контроль уровня гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ, концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови и клинического анализа мочи осуществлялся 1 раз в 2 нед. Измерение артериального давления проводилось ежедневно.

Число суставов с активным артритом (припухлость, болезненность, нарушение функции), число системных проявлений заболевания, сывороточная концентрация СРБ определялись 1 раз в 3 мес. Функциональную активность пациентов оценивали в соответствии с критериями Штейнбрюккера: функциональный класс (ФК) I — полная сохранность выполнения ежедневной нагрузки без ограничения, ФК II — адекватная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, несмотря на определенные трудности, ФК III — ограниченная возможность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, ФК IV — полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по педиатрическим критериям улучшения АКР<sub>педи</sub> — АКР30, АКР50, АКР70, АКР90. Эти критерии включают следующие показатели: оценку пациентом (родителями) общего состояния здоровья, оценку врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), функциональную способность по СНАQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire), число суста-

Таблица 3. Фоновая противоревматическая терапия

Препарат	Доза (M $\pm$ m) Число пациентов (n)	
	Основная группа (n = 75)	Группа сравнения (n = 40)
Метотрексат мг/м <sup>2</sup> /нед	22,5 $\pm$ 2,5 (n = 14)	
Преднизолон мг/кг/сут	–	0,7 $\pm$ 0,3 (n = 32)
Метотрексат мг/м <sup>2</sup> /нед + Циклоспорин мг/кг/сут	21,3 $\pm$ 3,7/4,0 $\pm$ 0,7 (n = 30)	–
Преднизолон мг/кг/сут + Метотрексат мг/м <sup>2</sup> /нед + Циклоспорин, мг/кг/сут	0,56 $\pm$ 0,2/19,3 $\pm$ 5,7/4,1 $\pm$ 0,56 (n = 31)	–
НПВП	75	40

Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

вов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений) и СОЭ.

Целевыми показателями эффективности проводимой терапии считались частота достижения стадии неактивной болезни. Неактивная фаза болезни устанавливалась в случае отсутствия активного синовита, системных проявлений заболевания, наличия нормальных показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, а также при отсутствии активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Оценка эффективности терапии проводилась через 12 и 24 нед.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы (25; 75 процентиля). Изменения количественных признаков в ходе лечения оценивали с помощью теста сопряженных пар Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Динамика экстраартикулярных проявлений

К 12 нед наблюдения в группе детей, лечившихся ритуксимабом, значительно уменьшилось число системных проявлений. Такие жизнеугрожающие проявления, как кардит и пневмонит, купировались у 90% больных, высыпания на коже — у 20%, размеры печени и селезенки нормализовались у 80%, подъемы температуры прекратились у 60% пациентов. В группе сравнения динамика системных проявлений была незначительная. Лихорадка сохранялась у 70% больных, кардит — у 24%, пневмонит — у 10%, пятнисто-папулезная сыпь на коже — у 60% детей. У 30% пациентов уменьшилась выраженность лимфаденопатии, у 15% сократились размеры печени, у 10% — селезенки.

Через 24 нед число системных проявлений на одного больного у детей основной группы достоверно сократилось и составило 2,8; в группе сравнения динамики этого показателя не было (4,3). Лихорадка сохранилась у 10 и 80% детей, сыпь — у 20 и 60%, лимфаденопатия — у 40 и 70%, гепатомегалия — у 20 и 30%, кардит — у 3 и 25% больных из основной и группы сравнения, соответственно. У 10% пациентов, лечившихся метотрексатом, продолжал рецидивировать пневмонит (рис. 2 и 3).

### Динамика суставного синдрома

К 12 нед у детей, лечившихся ритуксимабом, статистически значимо ( $p < 0,01$ ) уменьшилось число суставов с активным артритом (болью, скованностью и экссудацией). У больных, получавших метотрексат, отмечалась лишь тенденция к уменьшению этого показателя (рис. 4).

Через 24 нед у детей основной группы медиана числа суставов с активным артритом уменьшилась в 3,5 раза; в группе сравнения статистически значимой динамики не отмечалось: число суставов с активным артритом было в 3 раза больше, чем у пациентов, получавших ритуксимаб.

Анализ влияния исследуемых препаратов на функциональную способность суставов показал, что через 12 нед у пациентов обеих групп наблюдалась тенденция к уменьшению числа суставов с нарушением функции (рис. 5). Медиана этих показателей снизилась и составила 10 и 8 в основной группе и группе сравнения, соот-

Рис. 3. Динамика системных проявлений на фоне монотерапии метотрексатом

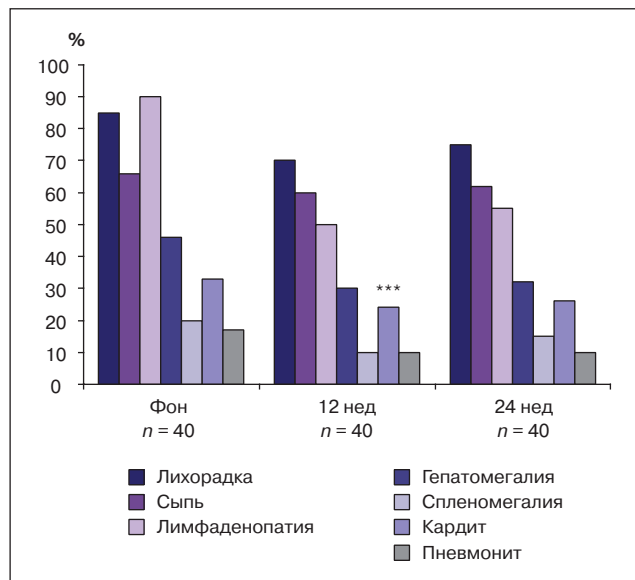


Рис. 4. Динамика числа суставов с активным артритом

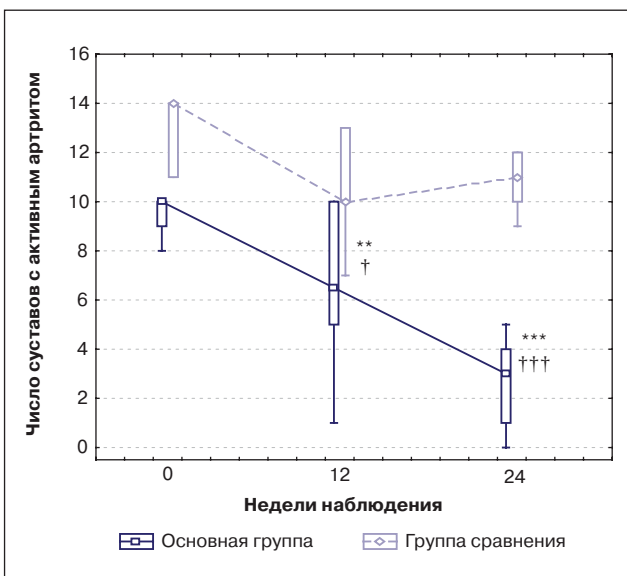
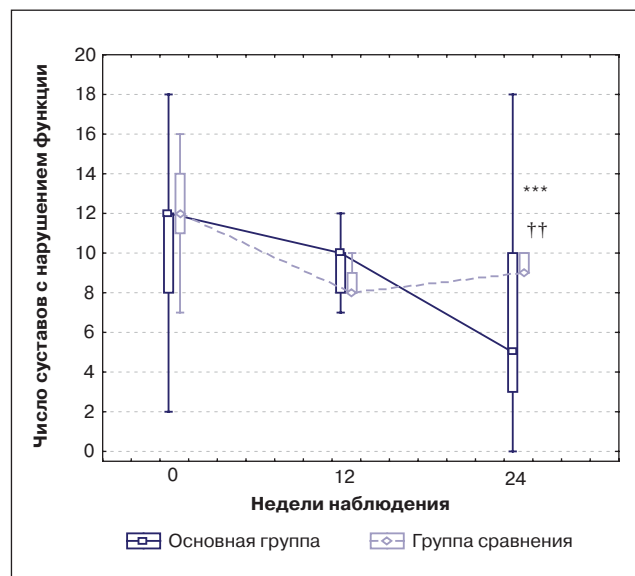


Рис. 5. Динамика числа суставов с нарушением функции



ответственно. Через 24 нед у детей, лечившихся ритуксимабом, число суставов с нарушением функции уменьшилось в 2,5 раза и составило 4,8 (см. рис. 5). В группе сравнения достоверной динамики этого показателя не было. Медиана была равна 9,5 (12 — до начала лечения) и превышала аналогичный показатель в основной группе в 2 раза.

Уменьшение числа суставов с активным артритом и нарушением функции на фоне терапии ритуксимабом положительно сказалось на функциональной активности детей основной группы.

Через 24 нед у 40% пациентов движения в суставах полностью восстановились, что соответствовало I функциональному классу. У 45% детей ограничения движений сохранялись, но это никак не влияло на их самообслуживание (ФК II), самообслуживание страдало лишь у 10% больных (ФК III). Самостоятельно себя не обслуживали 5% пациентов (рис. 6). В группе срав-

нения через 24 нед доля детей, которые не могли себя обслуживать (ФК IV), увеличилась на 15% (4 и 10 больных, до и через 24 нед, соответственно), доля больных со значительным ограничением повседневной активности (ФК III) — на 5% (26 и 28 человек, до и через 24 нед, соответственно) (рис. 6).

#### Динамика лабораторных показателей

Через 12 нед тенденция к снижению СОЭ отмечалась у пациентов обеих групп. Однако в основной группе она была более выражена (рис. 7). Через 24 нед медиана этого показателя у больных, лечившихся ритуксимабом, достоверно снизилась и стала соответствовать нормальным значениям. В группе сравнения СОЭ вновь выросла и практически не отличалась от первоначальной величины (см. рис. 7).

Сывороточная концентрация СРБ у всех детей основной группы статистически значимо снизилась уже через 12 нед и достигла нормальных значений через 24 нед лечения. В группе сравнения через 12 нед отмечалась некоторая положительная динамика этого показателя, через 24 нед медиана статистически значимо не отличалась от фонового значения (рис. 8).

До включения в исследование у всех детей выявлялся тромбоцитоз. Через 12 нед в обеих группах наблюдалась тенденция к снижению числа тромбоцитов. Через 24 нед ни у одного ребенка основной группы число тромбоцитов не превышало  $600 \times 10^9/\text{л}$  (рис. 9). У больных, лечившихся метотрексатом, динамики этого показателя практически не было. Высокая воспалительная активность заболевания также проявлялась гипохромной анемией. Через 12 нед в основной группе наблюдалась тенденция к повышению уровня гемоглобина, а через 24 нед статистически значимое его нарастание (91 г/л и 110 г/л, до и через 24 нед наблюдения, соответственно,  $p < 0,01$ ). В группе сравнения уровень гемоглобина неуклонно снижался и через 24 нед составил 89 г/л (100 г/л до начала лечения метотрексатом) (рис. 10).

#### Эффективность по педиатрическим критериям АКР

Оценка эффективности терапии ритуксимабом у пациентов основной группы по критериям АКР<sub>педи</sub>

Рис. 6. Динамика функционального класса

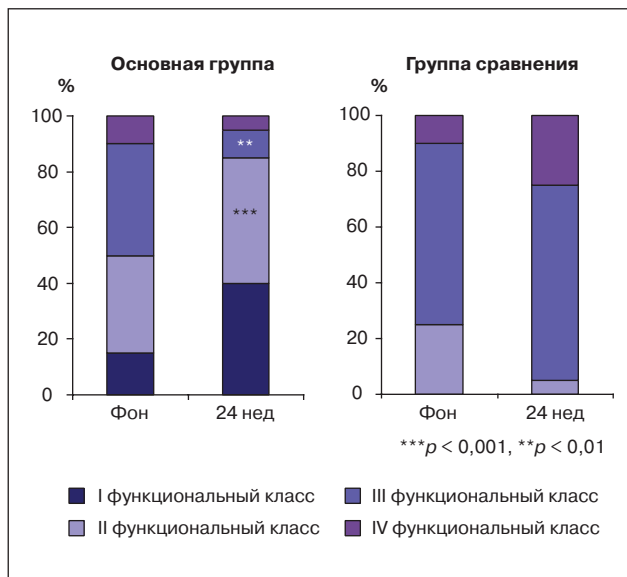


Рис. 7. Динамика показателя СОЭ

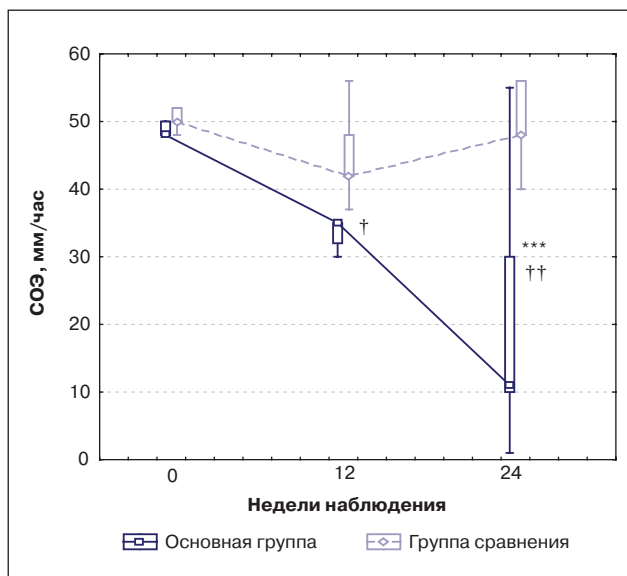
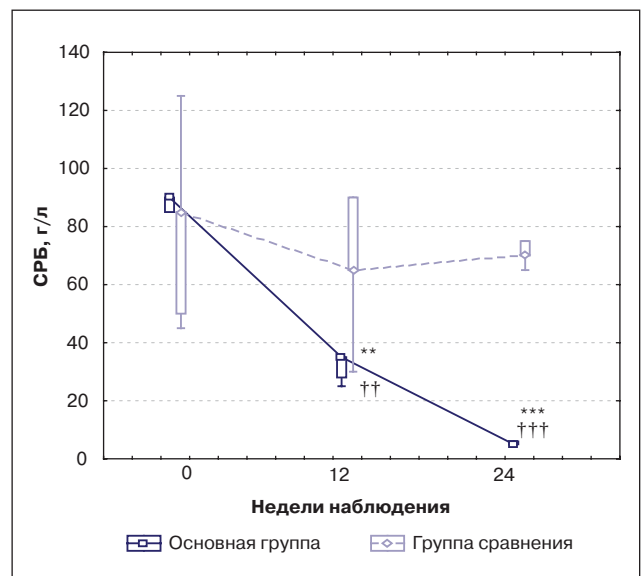
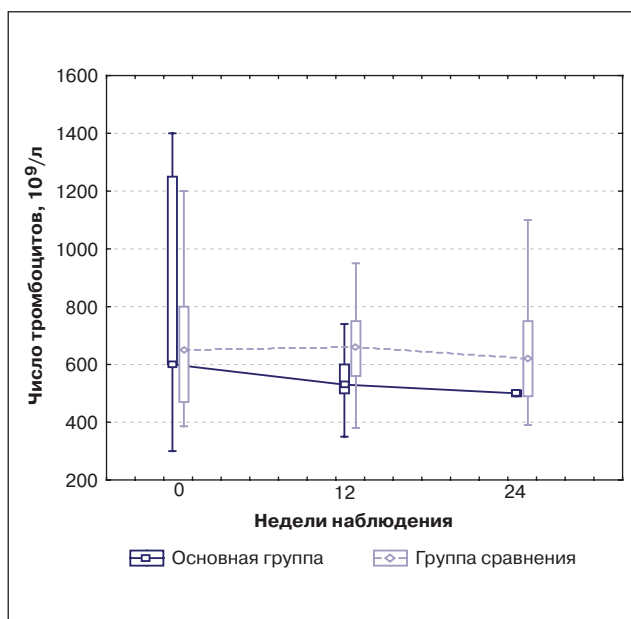


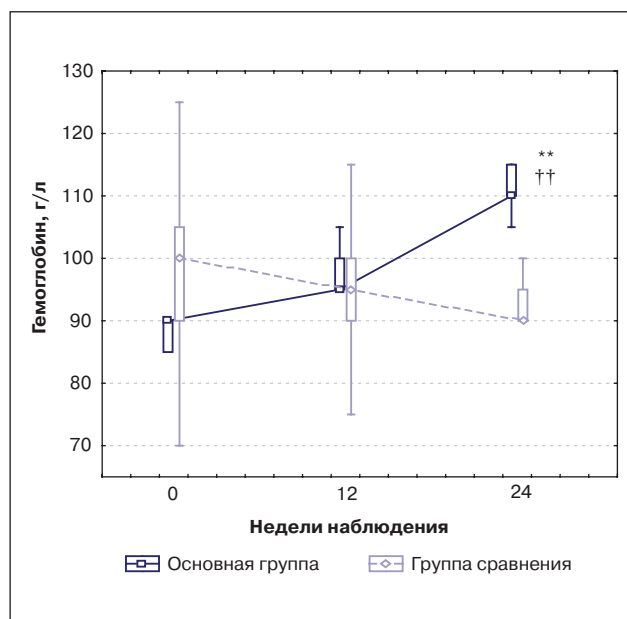
Рис. 8. Динамика показателя сывороточной концентрации СРБ



**Рис. 9.** Динамика числа тромбоцитов в периферической крови



**Рис. 10.** Динамика уровня гемоглобина в эритроцитах



показала, что через 24 нед у 85% больных было зарегистрировано 30% улучшение, у 45% — 50% улучшение, у 40% — 70% улучшение, у 25% — фаза неактивной болезни.

В группе сравнения к 24 нед наблюдения существенного снижения активности болезни не было зафиксировано ни у одного пациента.

**Нежелательные явления**

Инфузионные реакции при введении ритуксимаба наблюдались у 32 (42%) больных. К ним относились тошнота, рвота, аллергическая сыпь, боль в животе, гриппоподобный синдром (быстрое повышение температуры тела до фебрильных цифр с ознобом), снижение и повышение артериального давления, головная боль, приступ удушья и боли в спине (табл. 4).

Реакции купировались на фоне уменьшения скорости инфузии препарата, введения антигистаминных средств, а при необходимости глюкокортикоидов.

**Таблица 4.** Инфузионные реакции при введении ритуксимаба у больных основной группы (1 курс терапии)

Тип реакции	Число больных
Всего	32
Тошнота, рвота	18
Аллергическая сыпь	16
Боль в животе	10
Гриппоподобный синдром	7
Повышение артериального давления	1
Приступ удушья	5
Головная боль	4
Боль в спине	2

В группе сравнения инъекционных реакций на введение метотрексата не наблюдалось.

Отдаленные нежелательные явления терапии ритуксимабом и метотрексатом на этом этапе исследования не оценивались.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Предварительные результаты проведенного исследования позволяют сделать некоторые выводы.

Метотрексат в стандартной дозе 15–25 мг/м<sup>2</sup>/нед в сочетании с глюкокортикоидами у детей с длительно текущим системным ЮИА с активным суставным синдромом был не эффективен. На протяжении 24 нед лечения у 90% больных продолжали рецидивировать системные проявления, включая опасные для жизни, а также суставной синдром; сохранялись высокие лабораторные показатели активности процесса и нарастала инвалидизация, о чем свидетельствует увеличение доли детей не способных себя обслуживать. Обратная картина наблюдалась у пациентов, лечившихся ритуксимабом. Отчетливое улучшение состояния пациентов наблюдалось уже к 12 нед. В эти сроки у 90% детей купировались опасные для жизни системные проявления, снизилась активность суставного синдрома и улучшились лабораторные показатели.

Через 24 нед наблюдалось достоверное снижение активности болезни, улучшение функциональной способности суставов и снижение степени инвалидизации даже у практически обездвиженных больных, о чем свидетельствует увеличение числа детей, способных к самообслуживанию. У 25% детей была зарегистрирована стадия неактивной болезни.

Полученные предварительные данные позволяют сделать вывод о том, что если метотрексат в стандартных дозах в комбинации с глюкокортикоидами неэффективен в течение 12 нед у детей с системным ЮИА и активным суставным синдромом, целесообразно проводить либо коррекцию дозы метотрексата в сторону ее повышения, либо переключать пациентов на генно-инженерные биологические препараты.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile idiopathic arthritis. In Cassidy J.T., Petty R.E. eds. *Textbook of pediatric rheumatology*, 5th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2005.
2. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009; 8 (5): 14–25.
3. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под общей ред. акад. РАМН, проф. А.А. Баранова. — М., 2007. — 368 с.
4. Tambic-Bukovac L., Malcic I., Prohic A. Personal experience with methotrexate in the treatment of idiopathic juvenile arthritis // *Rheumatism*. — 2002; 49 (1): 20–24.
5. Cassidy J.T. Outcomes research in the therapeutic use of methotrexate in children with chronic peripheral arthritis // *J. Pediatr*. — 1998; 133: 179–180.
6. Ramanan A.V., Whitworth P., Baildam E.M. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis // *Arch. Dis. Child*. — 2003; 88: 197–200.
7. Yokota S. Classification and treatment strategy for juvenile idiopathic arthritis // *Therapy*. — 1999; 81: 766–772.
8. Giannini E.H., Brewer E.J., Kuzmina N. et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group // *N. Engl. J. Med*. — 1992; 326: 1043–1049.
9. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // *Arthr. Rheum*. — 2000; 43 (8): 1849–1857.
10. Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V. et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate // *Arthritis Rheum*. — 2004; 50: 2191–2201.
11. Tukova J., Chladek J., Nemcova D. et al. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol*. — 2009; 27 (6): 1047–1053.
12. Alsufyani K., Ortiz-Alvarez O., Cabral D.A. et al. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate // *J. Rheumatol*. — 2004; 31 (1): 179–182.
13. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. et al. Randomised placebo-controlled crossover trial with low dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // *Arthritis Rheum*. — 2000; 43: 1849–1857.
14. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G. et al. 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: 465–482.
15. Noorchashm H., Noorchashm N., Kern J., Rostami S.Y., Barker C.F., Naji A. B-cells are required for the initiation of insulinitis and sialitis in nonobese diabetic mice // *Diabetes*. — 1997; 46: 941–946.
16. Chan O.T., Hannum L.G., Haberman A.M., Madaio M.P., Shlomchik M.J. A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus // *J. Exp. Med*. — 1999; 89: 1639–1648.
17. Takemura S., Braun A., Crowson C. et al. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis // *J. Immunol*. — 2001; 167: 1072–1080.
18. O'Neill S.K., Shlomchik M.J., Glant T.T. et al. Antigen-specific B cells are required as APCs and autoantibody-producing cells for induction of severe autoimmune arthritis // *J. Immunol*. — 2005; 174: 3781–3788.
19. Anolik J.H., Barnard J., Cappione A. et al. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum*. — 2004; 50: 3580–3590.
20. Wallace C.A., Sherry D.D. Preliminary report of higher dose methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol*. — 1992; 19: 1604–1607.
21. Reiff A., Shaham B., Wood B.P., Bernstein B.H., Stanley P., Szer I.S. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol*. — 1995; 13: 113–118.
22. Balint G., Gergely P. Clinical immunotoxicity of antirheumatic drugs // *Inflamm. Res*. — 1996; 45: S91–95.
23. Flato B., Vinje O., Forre O. Toxicity of antirheumatic and anti-inflammatory drugs in children // *Clin. Rheumatol*. — 1998; 17: 505–510.
24. Smolen/Keystone E.C., Emery P. et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis*. — 2007; 66: 143–150.
25. Chatzidionysiou K., Lie E., Nasonov E. et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries // *Ann. Rheum. Dis*. — 2011; 70 (9): 1575–1580.
26. Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med*. — 2004; 350: 2572–2581.
27. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A. et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial // *Arthritis Rheum*. — 2006; 54: 1390–1400.
28. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks // *Arthritis Rheum*. — 2006; 54: 2793–2806.
29. van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham C.O. et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials // *J. Rheumatol*. — 2010; 37: 558–567.
30. Rubbert-Roth A., Tak P.P., Zerbini C. et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR) // *Rheumatology (Oxford)*. — 2010; 49: 1683–1693.
31. Emery P., Deodhar A., Rigby W.F. et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)) // *Ann Rheum Dis*. — 2010; 69: 1629–1635.
32. Tak P.P., Rigby W.F., Rubbert-Roth A. et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial // *Ann. Rheum. Dis*. — 2011; 70: 39–46.
33. Loveless J.E., Olech E., Pritchard C. et al. An open-label, prospective study (SUNDIAL) of the safety of rituximab in combination with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis (SUNDIAL) // *Arthritis Rheum*. — 2009; 60: S1660.
34. Kuek A., Hazleman B.L., Gaston J.H. et al. Successful treatment of refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis with rituximab // *Rheumatology (Oxford)*. — 2006; 45: 1448–1449.
35. Foeldvari I., Bica B., Dedeoglu F. Efficacy of rituximab in rf factor negative juvenile idiopathic arthritis [FRIO450] // *Ann. Rheum. Dis*. — 2009; 68 (Suppl. 3): 502.
36. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и др. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009; 8 (5): 19–30.
37. Alexeeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M. et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis // *Clin Rheumatol*. — 2011; 9 (30): 1163–1172.