

Е.И. Алексеева^{1,2}, А.А. Баранов^{1,2}, Е.В. Митенко¹, Т.М. Бзарова¹, С.И. Валиева¹, Р.В. Денисова¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова^{1,2}, Т.В. Слепцова¹, Н.И. Тайбулатов¹, Е.И. Зеликович¹, Г.В. Куриленков¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

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

Эффективность и безопасность человеческих моноклональных антител к ФНО-α у детей с ювенильным идиопатическим артритом при первичной и вторичной неэффективности других биологических препаратов

Цель исследования: оценить безопасность и эффективность адалимумаба у детей с тяжелым рефрактерным вариантом ЮИА с первичной неэффективностью, частичным эффектом или утратой эффективности других биологических препаратов. **Пациенты и методы.** В статье представлены результаты ретроспективного обсервационного исследования эффективности и безопасности адалимумаба у 68 пациентов в возрасте 10 (3; 17) лет с различными вариантами ЮИА: с первичной неэффективностью, частичным эффектом или утратой эффективности других биологических препаратов. Диагноз ЮИА устанавливали на основании критериев ILAR (International League of Associations for Rheumatology). **Результаты.** Эффективность оценивали в течение 1 года у 68 и в течение 2 лет — у 56 пациентов. На 24-й нед было продемонстрировано улучшение по критериям АКР_{30, 50, 70%} у 100, 91 и 74% пациентов, соответственно, а на 52-й нед — у 100, 96 и 90%, соответственно. Неактивный статус болезни зафиксирован у 55,8; 66,1 и 98,2% участников исследования через 6 мес, 1 и 2 года, соответственно. Ремиссия достигнута у 55,8 и 96,4% пациентов через 1 и 2 года наблюдения, соответственно. **Выводы.** Адалимумаб был эффективен и хорошо переносился пациентами с первичной неэффективностью, частичным эффектом и утратой эффективности других биологических препаратов. В клинической практике у пациентов с несистемным ЮИА переход на второй блокатор ФНО-α может восстановить эффект первого биологического препарата без увеличения частоты инфекционных нежелательных явлений.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, переключение на другой биологический препарат, адалимумаб. (Вестник РАМН. 2013; 11: 73–82)

73

E.I. Alekseeva^{1,2}, A.A. Baranov^{1,2}, E.V. Mitenko¹, T.M. Bzarova¹, S.I. Valieva¹, R.V. Denisova¹, K.B. Isaeva¹, E.G. Chistyakova^{1,2}, T.V. Sleptsova¹, N.I. Taybulatov¹, E.I. Zelikovich¹, G.V. Kurilenkov¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Efficiency and Safety of Human Monoclonal Antibodies to TNF -α in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in Primary and Secondary Ineffectiveness of Other Biologicals

Purpose: To evaluate the safety and efficiency of adalimumab in children with severe refractory JIA with primary inefficiency, partial effect or loss of the effectiveness of other biologicals. **Patients and methods:** The article presents the results of the retrospective observational study of the efficacy and safety of adalimumab in 68 patients aged 10 (3, 17) years with various embodiments of JIA, with the primary inefficiency or partial or loss of the effectiveness of other biologicals. JIA diagnosis established on the basis of criteria ILAR (International League of Associations for Rheumatology). **Results:** Efficacy was assessed during 1 year in 68 and 2 years - in 56 patients. At the 24th week we observed the improvement by criteria AKR_{30, 50, 70} in 100, 91 and 74% of patients, respectively, and at the 52th week - in 100, 96 and 90%, respectively. Inactive disease status was recorded in 55.8, 66.1 and 98.2% of study participants after 6 months, 1 and 2 years, respectively. Remission was achieved in 55.8 and 96.4% of patients after 1 and 2 years of observation, respectively. **Conclusions:** Adalimumab was effective and well tolerated by patients with primary inefficiency, partial and loss of efficiency of other biologicals. In clinical practice, patients with non-systemic JIA transition to the second TNF -α blocker can restore the biological effect of the first drug without increasing the frequency of infectious AEs.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, switching to another biologic drug, adalimumab.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 11: 73–82)

Введение

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — тяжелое инвалидизирующее заболевание, характеризующееся преимущественным поражением суставов. Применение метотрексата (15 мг/м² площади поверхности тела) позволяет добиться контроля заболевания у многих пациентов с ЮИА [1]. Однако у 30–50% больных имеет место лишь частичный эффект препарата [2–6]. Прорывом в лечении ревматоидного артрита у взрослых и ЮИА стало внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов. Применение биологических препаратов, подавляющих отдельные звенья иммунной системы (в частности, цитокины, экспрессию генов цитокинов и их комплексные взаимодействия), стало революционным прорывом в детской ревматологии [7]. Однако у некоторых пациентов с ЮИА биологические препараты также могут оказаться неэффективными [8, 9]. Из-за недостаточной эффективности метотрексата и биологических препаратов заболевание продолжает прогрессировать.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, включенных в исследование

Показатель	Число пациентов (n=68)
Мальчики / девочки	26/42
Возраст, годы	10 (3; 17)
Возрастная группа 3–13 лет	41 (60,3%)
Возрастная группа 14–18 лет	27 (39,7%)
Продолжительность заболевания, годы	5,8 (2; 16)
Тип ЮИА:	68
• олигоартикулярный персистирующий	26 (38,2%)
• полиартикулярный (РФ-)	15 (22%)
• полиартикулярный (РФ+)	8 (11,8%)
• энтезитный	14 (20,6%)
• системный, без активных системных проявлений	5 (7,4%)
Продолжительность противоревматической терапии, годы:	
• метотрексат (n=68)	
• биологические препараты (n=68)	2,7 (1,1; 2,9)
• инфликсимаб (n=30)*	0,9 (0,6; 1)
• инфликсимаб (n=23)**	2,5 (1,2; 3,0)
• ритуксимаб (n=5)	2,1 (0,55; 2,4)
• этанерцепт (n=6)	0,6 (0,3; 0,9)
• абатацепт (n=4)	0,7
Число активных суставов, Ме (25%; 75%)	6 (2; 10,5)
Число суставов с ограничением объема движений, Ме (25%; 75%)	5 (2; 10,5)
СОЭ, мм/ч***	30 (23; 55)
С-реактивный белок (СРБ), мг/л***	9,53 (5; 23)
Индекс функциональной недостаточности по опроснику СНАQ****	2,0 (1,3; 2,75)

Примечание. * — пациенты, пролеченные инфликсимабом, с вторичной резистентностью к инфликсимабу; ** — пациенты, пролеченные инфликсимабом, с обострением заболевания после отмены инфликсимаба; *** — нормальным показателем СОЭ считали значения 0–20 мм/ч, нормальным содержанием СРБ — 0–5 мг/л; **** — по опроснику оценки здоровья детей (Childhood Health Assessment Questionnaire, СНАQ) присваивали от 0 до 3 баллов (0 — наилучшая оценка; 3 — наихудшая); РФ — ревматоидный фактор. Возраст и продолжительность заболевания, а также другие количественные показатели представлены в виде Ме (25; 75).

Адалимумаб представляет собой рекомбинантные человеческие антитела класса IgG₁, состоящие из 1330 аминокислотных остатков. Адалимумаб связывается с рецепторами p55 и p75 растворимого и мембраноассоциированного фактора некроза опухоли α (ФНО-α). Препарат способен активировать систему комплемента, что приводит к лизису клеток с периферической продукцией ФНО-α. Адалимумаб не связывается с лимфотоксинами (в частности, с ФНО-β) и не ингибирует их; он изменяет содержание молекул адгезии (а именно ELAM-1, VSAM-1 и ICAM-1), которые участвуют в миграции лейкоцитов [10–12]. Адалимумаб назначают подкожно, 1 раз в 2 нед; период полувыведения препарата равен 2 нед.

В контролируемых клинических и открытых исследованиях продемонстрировано, что подкожное введение препарата безопасно и эффективно у взрослых пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом [13–25], а также у детей с ЮИА [26–31].

Цель исследования: оценить безопасность и эффективность адалимумаба у детей с тяжелым рефрактерным вариантом ЮИА с первичной неэффективностью, частичным эффектом или утратой эффективности других биологических препаратов.

Пациенты и методы

Участники исследования

В ретроспективном обсервационном исследовании наблюдали пациентов с ЮИА, госпитализированных в отделение ревматологии НЦЗД РАМН. В исследование были включены 68 пациентов (42 девочки и 26 мальчиков) в возрасте 10 (3; 17) лет с олиго-, полиартикулярным, энтезитным и системным артритом без активных системных проявлений в течение последнего года (табл. 1). Средняя продолжительность лечения до назначения адалимумаба составила 5,8 (2; 16) лет. Диагноз ЮИА устанавливали на основании критериев ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [28].

У исследования были ограничения, присущие ретроспективным исследованиям небольших клинических популяций, основной проблемой которых являются систематические ошибки различных типов. Систематическая ошибка отбора может возникнуть вследствие того, что пациенты были включены в исследование уже после того, как наступили исходы терапии. Отсутствие последующего наблюдения также может привести к систематической ошибке при наличии причинно-следственных связей между экспозицией и исходом. Поскольку все явления происходили в прошлом, существует вероятность систематической ошибки, связанной с неправильной интерпретацией (особенно если информация, на которой основано исследование, не является однородной), и систематической ошибки, связанной с выбыванием участников (в случаях, когда информация получена непосредственно от пациентов).

Предшествующая терапия

До назначения адалимумаба все пациенты получали различные противоревматические препараты (см. табл. 1). В связи с развитием активного артрита в дебюте заболевания всем детям проводили лечение метотрексатом (15–25 мг/м² стандартной площади поверхности тела, 1 раз в нед, внутримышечно). Продолжительность курса лечения метотрексатом составляла не менее 1 года. Из 68 участников исследования 54 пациента (79,4%) ранее получали преднизолон (5–20 мг/сут); 20 (29,4%) —

пульс-терапию метилпреднизолоном (10–20 мг/кг на 1 введение); 46 (67,6%) — внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК, 1–10 раз в год). Все наблюдаемые получали другие биологические препараты: у 30 детей (44,1%) была зарегистрирована вторичная резистентность к инфликсимабу; у 23 участников (33,8%) наблюдалось обострение заболевания после отмены инфликсимаба; у 6 человек (8,8%) сохранялся активный артрит на протяжении 6 мес лечения этанерцептом; у 5 пациентов (7,4%) диагностирован системный артрит без активных системных проявлений менее 1 года при сохраняющемся активном артрите на фоне лечения ритуксимабом; у 4 детей (5,9%) отмечен активный артрит на протяжении шестимесячного лечения абатацептом. На момент включения в исследование у всех пациентов зафиксирован активный артрит с высоким уровнем лабораторных показателей и прогрессирующей функциональной недостаточностью. Среднее число суставов с активным артритом было равно 6 (2; 10), а среднее число суставов с ограничением объема движений — 5 (2; 10,5). Высокая клиническая активность заболевания сопровождалась общей воспалительной реакцией. Медианы скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и содержания С-реактивного белка (СРБ) — в 3 и 9 раз выше нормальных значений, соответственно (см. табл. 1).

Критерии включения

Основным аргументом для назначения адалимумаба были вторичная и первичная неэффективность других биологических препаратов ($n = 68$), частичный эффект ($n = 45$) или утрата эффективности после прекращения лечения биологическим препаратом ($n = 23$), прогрессирование артрита, высокие лабораторные показатели (СОЭ и содержание СРБ в сыворотке крови) и функциональная недостаточность ($n = 68$). Адалимумаб был назначен пациентам с нормальным содержанием мочевины, креатинина, билирубина и нормальной активностью аланин- (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови, а также пациентам без острых или хронических инфекций. Адалимумаб не назначали при наличии нарушений функции печени или почек, при присутствии в анамнезе острых или обострения хронических инфекций, в т.ч. при положительном туберкулиновом тесте.

Пациенты с инфекционными заболеваниями получали антибактериальную терапию.

Основные критерии улучшения у детей с ювенильным идиопатическим артритом

- Общая оценка активности заболевания врачом.
- Глобальная оценка общего самочувствия родителями пациента.
- Функциональная способность.
- Число суставов с активным артритом.
- Число суставов с ограничением объема движений.
- Показатель СОЭ.

30% ответ, в соответствии с педиатрическими критериями Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) — улучшение по сравнению с исходным уровнем минимум на 30% не менее чем по 3 из 6 критериев с ухудшением

>30% не более чем по 1 компоненту; 50 и 70% ответ — улучшение на 50 и 70% не менее чем по 3 из 6 критериев с ухудшением >30% не более чем по 1 компоненту, соответственно.

Заболевание считают неактивным при отсутствии у пациента суставов с активным артритом, лихорадки, кожной сыпи, серозита, спленомегалии и генерализованной лимфаденопатии, связанной с ЮИА, а также при отсутствии активного увеита по определению Рабочей группы по стандартизации терминологии увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature, SUN), нормальных показателей СОЭ и СРБ сыворотки крови, при глобальной оценке активности заболевания врачом, свидетельствующей об отсутствии активности заболевания и продолжительности утренней скованности ≤ 15 мин. Путем голосования клиническая ремиссия на фоне медикаментозной терапии была определена как неактивное заболевание на протяжении 6 последовательных месяцев [29].

Оценка безопасности лечения адалимумабом была основана на регистрации нежелательных явлений и регулярном контроле концентрации мочевины, креатинина, билирубина и активности АСТ и АЛТ в сыворотке крови, контроле клинического анализа крови, на данных физикального исследования (с оценкой жизненно важных функций, таких как АД и ЧСС) и ЭКГ.

Эффективность и безопасность оценивали у 68 пациентов в течение 1 года лечения и у 56 пациентов в течение 2 лет. У 12 детей 2-й год исследования завершен не был, однако терапия адалимумабом продолжалась.

Все значимые, с медицинской точки зрения, инфекции, неинфекционные и серьезные нежелательные явления зафиксированы документально.

Сопутствующая терапия

До переключения терапии 43 человека получали метотрексат, 25 — метотрексат в сочетании с преднизолоном (табл. 2). Дозы метотрексата и ГК были постоянными в течение по крайней мере 3 мес. Перерыв между лечением 1-м и 2-м генно-инженерным биологическим препаратом составил 24; 8; 4 и 3 нед для ритуксимаба, инфликсимаба, абатацепта и этанерцепта, соответственно.

Применение адалимумаба во всех случаях было одобрено Экспертным советом учреждения. До начала лечения получено письменное информированное согласие родителей или самих детей, если их возраст достигал 14 и более лет.

Адалимумаб назначали подкожно, 1 раз в 2 нед, в дозе 40 мг на одно введение в сочетании с метотрексатом и преднизолоном.

Методы исследования

До начала лечения адалимумабом все дети были обследованы на предмет наличия туберкулеза, в т.ч. посредством туберкулиновой пробы (тест РРД с очищенным туберкулином, purified protein derivative, и всем была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Пациентов с положительными или погранич-

Таблица 2. Сопутствующая терапия у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, включенных в исследование. Дозы представлены в виде Ме (25; 75)

Препарат	Доза	Число пациентов ($n = 68$)
Метотрексат, мг/м ² в нед	20 (15; 25)	43
Преднизолон, мг/сут + Метотрексат мг/м ² в нед	10 (5; 12) 20 (15; 25)	25
Нестероидные противовоспалительные средства	—	68

ными значениями туберкулиновой пробы с 2 ТЕ (гиперемия, размер папулы ≥ 5 мм) консультировал фтизиатр, также была проведена проба с разведенным туберкулином (0,1; 0,1; 0,01 ТЕ). При наличии туберкулезной инфекции пациенты, получавшие адалимумаб, исключались из исследования.

Пациентам был выполнен клинический анализ крови, проконтролированы биохимические показатели крови (содержание мочевины, креатинина, билирубина и активность АЛТ и АСТ в сыворотке крови), а также общий анализ мочи (1 раз в 2 нед).

В течение всего периода наблюдения определяли: число суставов с активным артритом, число суставов с ограничением объема движений, СОЭ и СРБ сыворотки крови [28]; при помощи 100 мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) производили общую оценку активности болезни врачом и оценку общего самочувствия родителями пациента. Функциональную способность определяли при помощи опросника оценки здоровья детей (СНАQ). Эффективность оценивали в соответствии с критериями АКР_{педи} [28].

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных был осуществлен при помощи программного обеспечения STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). У исследования существовали ограничения, присущие ретроспективным исследованиям небольших клинических популяций. Однако в дизайне исследования были некоторые особенности, направленные на предотвращение возможных систематических ошибок. В частности, мы наблюдали всех пациентов с ЮИА, которые были госпитализированы в отделение ревматологии НЦЗД РАМН и переведены на терапию адалимумабом. Критериями включения были те, которые используют при назначении адалимумаба. Следовательно, при выполнении сходного проспективного исследования мы использовали бы такие же критерии. Такой тип дизайна должен предотвратить систематиче-

ские ошибки отбора, которые могут возникать в случаях, когда включение пациентов в исследование связано с развитием исхода.

Более того, число пациентов, отказавшихся от лечения адалимумабом, было равно нулю, что также должно было минимизировать возможные систематические ошибки отбора.

За всеми участниками исследования проводилось тщательное наблюдение для исключения систематических ошибок, связанных с выбыванием пациентов из исследования.

Группа пациентов была гомогенной, все участники исследования получали одинаковые дозы адалимумаба и оценивались по одной клинической программе.

Для оценки активности ЮИА мы использовали объективные показатели, что должно было исключить систематические ошибки памяти, свойственные многим ретроспективным исследованиям.

С учетом ограниченного размера исследуемой популяции отметим, что некоторые выводы об эффективности адалимумаба сделать можно, однако любые заключения касательно безопасности препарата или его нежелательных эффектов (которые могут быть очень редкими) следует рассматривать как сомнительные.

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

Результаты

Динамика клинических показателей

Улучшение состояния пациентов наблюдалось на 4-й нед лечения. К этому времени было отмечено уменьшение числа активных суставов, числа суставов с ограничением объема движений (рис. 1) и улучшение функциональной способности по опроснику СНАQ.

После 4 нед лечения медиана числа активных суставов уменьшалась [6 (2; 10,5); 2 (0,5; 5)], после 12 нед такая динамика становилась статистически значимой [6 (2; 10,5); 0 (0; 3)]; $p < 0,05$. На протяжении 24 и 52 нед наблюдения активных суставов не было обнаружено у 58 (85,3%) и 62 (91,2%) пациентов, соответственно [число активных суставов — 6 (2; 10,5); 0 (0; 0)]; $p < 0,001$. Через 1 год активный воспалительный процесс в суставах был зарегистрирован у 6 (8,8%) пациентов [5 (0; 5)]; $p < 0,001$ (см. рис. 1).

Через 4 нед терапии улучшилась функция суставов: число суставов с ограничением объема движений снизилось с 5 (2; 10,5) до 3 (1; 7). Через 12 нед динамика оказалась статистически значимой. Через 24 и 52 нед у 50 (73,5%) и 54 (79,4%) детей, соответственно, ни в одном суставе не было отмечено ограничений подвижности [число суставов с ограничением объема движений составило 5 (2; 10,5) и 0 (0; 2,5), соответственно]; $p < 0,001$ (рис. 2).

Через 2 года наблюдения восстановления функции суставов зарегистрировали у 51 (91%) пациента; ограничение объема движений сохранялось у 5 (9%) человек (см. рис. 1, 2).

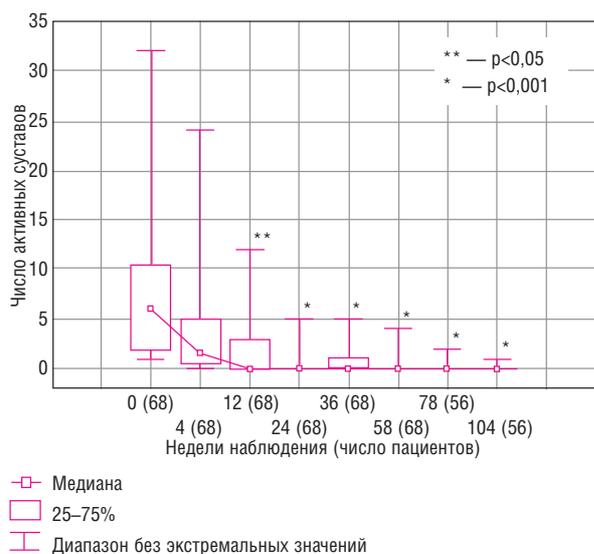


Рис. 1. Динамика числа суставов с активным артритом у детей с ювенильным идиопатическим артритом, получавших адалимумаб ($n = 68-56$).

Примечание (здесь и на рис. 2-4). * — $p < 0,001$, ** $p < 0,05$ — статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем.

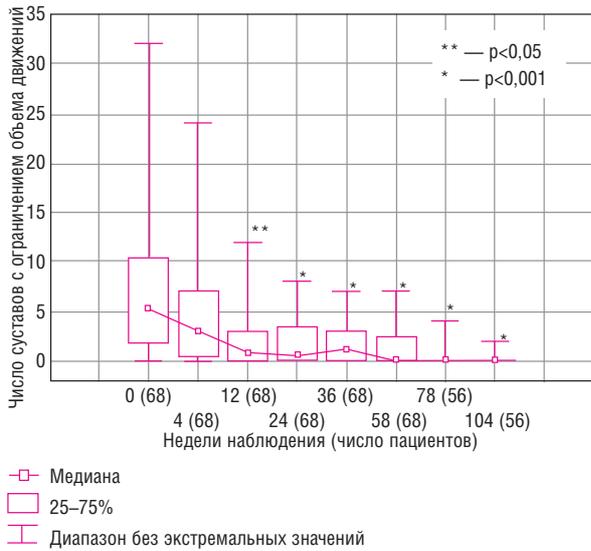


Рис. 2. Динамика числа суставов с ограничением объема движений у детей с ювенильным идиопатическим артритом, получавших адалимумаб ($n = 68-56$).

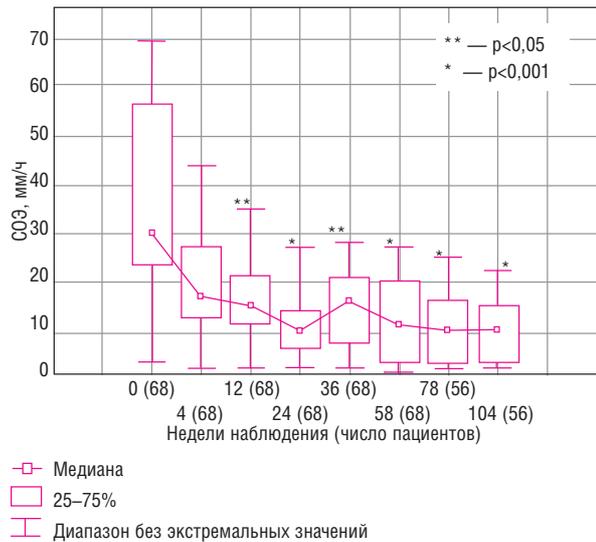


Рис. 3. Динамика скорости оседания эритроцитов у детей с ювенильным идиопатическим артритом, получавших адалимумаб ($n = 68-56$).

Примечание. Нормальные значения СОЭ были приняты равными 0–20 мм/ч.

Улучшение функциональной активности суставов через 4 нед лечения адалимумабом сопровождалось повышением качества жизни. Индекс функциональной недостаточности по CHAQ составил 2,0 (1,3; 2,75); 1,83 (1,6; 2,1); 1,34 (1,0; 1,75) и 1,0 (0,6; 1,4) при исходной оценке, через 12, 24 и 52 нед, соответственно ($p < 0,001$). В течение 2 лет наблюдения ($n = 56$) индекс функциональных нарушений снизился до 0,4 (0,2; 0,8) ($p < 0,001$).

Динамика лабораторных показателей

Снижение СОЭ зарегистрировано с 4-й нед. К 12-й нед медиана СОЭ снизилась до 15 (11; 21) мм/ч по сравнению с 30 (23; 55) мм/ч при исходной оценке ($p < 0,05$). На 24-й и 52-й нед показатель СОЭ находился в пределах нормальных значений у большинства пациентов и составил 10 (6; 14) и 11 (3; 20) мм/ч, соответственно ($p < 0,001$; рис. 3). Через 24 и 52 нед СОЭ была нормальной у 58 (85,3%) и 63 (92,6%) наблюдаемых, соответственно. Высокая СОЭ отмечена у 5 (7,4%) пациентов, однако она не превышала 25 мм/ч (см. рис. 3).

Через 4 нед лечения зарегистрировано снижение содержание СРБ в сыворотке крови. На 12-й нед динамика была статистически значимой: 9,5 (5; 23) и 3 (1; 5) мг/л при исходной оценке и через 12 нед, соответственно ($p < 0,05$). На 24-й и 52-й нед медиана показателя находилась в пределах нормы: 3 (1; 5) и 1 (1; 3,45) мг/л, соответственно ($p < 0,001$; рис. 4). Через 1 год сывороточная концентрация СРБ была нормальной у 64 (94,1%) пациентов.

Через 2 года наблюдения СОЭ находилась в пределах нормы у 48 (85,7%) человек [30 (23; 55) и 10 (3; 15) мм/ч при исходной оценке и через 104 нед, соответственно], а содержание СРБ в сыворотке крови было в норме у 56 (100%) детей [9,53 (5; 23) и 1 (1; 2) мг/л при исходной оценке и через 104 нед, соответственно].

Терапия глюкокортикоидами

До начала терапии адалимумабом 25 пациентов получали преднизолон внутрь в дозе 10 (5; 12) мг. Через 1 год наблюдения медиана дозы преднизолона достоверно сни-

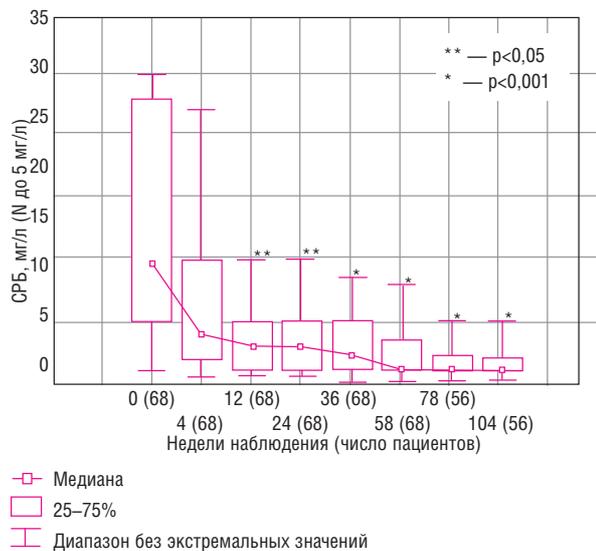


Рис. 4. Динамика сывороточного содержания С-реактивного белка у детей с ювенильным идиопатическим артритом, получавших адалимумаб ($n = 68-56$).

Примечание. Диапазон нормальных значений был принят равным 0–5 мг/л.

зилась: с 10 (5; 12) до 1,25 (0; 1,25) мг. Преднизолон был отменен 22 из 25 человек, 3 ребенка продолжали получать препарат в дозе 1,25 мг.

Эффективность адалимумаба

К 12-й нед лечения улучшения в соответствии с АКР_{педи 30, 50, 70} удалось добиться у 100, 88 и 72% пациентов, соответственно. Неактивный статус заболевания отмечен у 31 (45,6%) ребенка. На 24-й нед улучшение по АКР_{педи 30, 50, 70} достигнуто у 100, 91 и 74% наблюда-

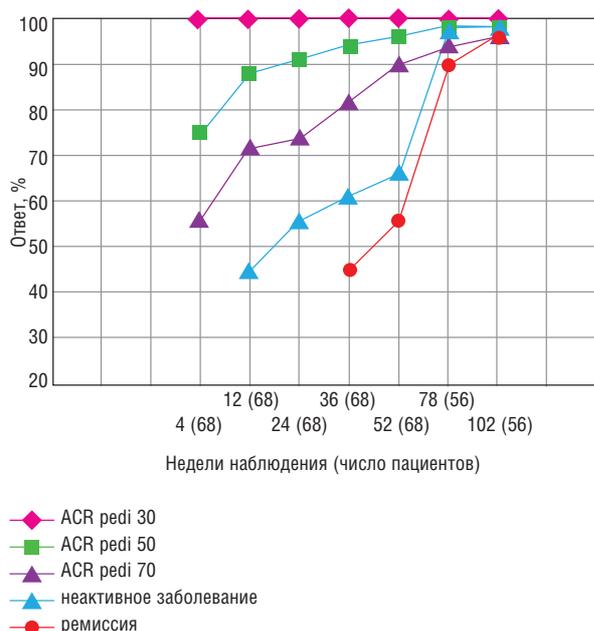


Рис. 5. Ответ на лечение в соответствии с критериями АКР_{педи} у детей с ювенильным идиопатическим артритом, получавших адалимумаб (n =68).

78

емых, соответственно. Неактивный статус заболевания зафиксирован у 38 (55,8%) участников исследования. На 52-й нед улучшение по АКР_{педи 30, 50, 70} зарегистрировано у 100, 96 и 90% детей, соответственно, неактивный статус заболевания — у 45 (66,1%); ремиссия — у 38 (55,8%).

Через 2 года лечения ремиссия и статус неактивной болезни установлены у 55 (98,2%) и 54 (96,4%) пациентов, соответственно. Обострений заболевания в течение периода наблюдения ни у одного из участников исследования зафиксировано не было (рис. 5).

Безопасность переключения терапии

Оценка безопасности лечения адалимумабом была основана на регистрации нежелательных явлений, контроле лабораторных показателей и на результатах физического исследования (в частности, оценки жизненно важных функций, таких как АД и ЧСС) и ЭКГ. Нежелательные явления оценивали у всех включенных в исследование пациентов, которым была выполнена хотя бы 1 инъекция препарата. Все важные с медицинской точки зрения инфекционные, неинфекционные и серьезные нежелательные явления зафиксированы документально: они имели место у 55 (80,8%) пациентов, которые были переведены на терапию адалимумабом.

В течение 1 года после переключения терапии (n =68) зарегистрировано 0,59 инфекционных, 1,3 инфекционных и 0,00 серьезных нежелательных явлений (все данные приведены из расчета на пациенто-год); в течение 2 лет (n =56) — 0,56; 0,71 и 0,00, соответственно.

Анализ частоты всех случаев нежелательных явлений, в том числе серьезных, при лечении первым биологическим препаратом, продемонстрировал следующее.

В течение 1 года после начала лечения инфликсимабом в качестве первого биологического препарата нежелательные явления возникли у 50 (73,5%) пациентов, серьезные — у 21 (30,8%). Зарегистрировано 0,51 инфекционных, 0,00 неинфекционных и 0,25 серьезных

нежелательных явлений на пациенто-год; после 2 лет терапии — 0,31%; 0,00 и 0,14, соответственно.

В течение 1 года после начала терапии вторым биологическим препаратом (адалимумабом) у пациентов, ранее получавших инфликсимаб (n =53), установлено 0,46 инфекционных, 1,6 неинфекционных и 0,00 серьезных нежелательных явлений на пациенто-год; после 2 лет лечения адалимумабом (n =56) — 0,39; 0,71 и 0,00, соответственно.

В течение 1 года после начала терапии ритуксимабом в качестве первого биологического препарата нежелательные явления зафиксированы у всех пациентов (n =5): 3,0 инфекционных, 0,00 неинфекционных и 0,00 серьезных на пациенто-год; после 2 лет терапии — 2,6; 0,00 и 0,00, соответственно.

В течение 1 года после переключения на адалимумаб зарегистрировано 1,4 инфекционных, 0,00 и 0,00 серьезных нежелательных явлений на пациенто-год; после 2 лет — 1,2; 0,00 неинфекционных и 0,00, соответственно.

Среди неинфекционных случаев у пациентов, которые были переведены на терапию адалимумабом, имели место реакции в месте введения, в частности боль и гиперемия в месте введения: у 49 (72%) и 33 (48,5%) пациентов, соответственно.

В целом дети хорошо переносили терапию адалимумабом; большинство случаев нежелательных явлений были оценены как легкой степени тяжести, носили обратимый характер и не требовали ограничения движений.

Нежелательных явлений, связанных с изменениями лабораторных показателей, не зафиксировано.

За время лечения изменения показателей жизненно важных функций (систолического или диастолического АД, ЧСС) или ЭКГ не отмечено. Случаев отмены адалимумаба из-за плохого терапевтического ответа или из-за развития серьезных побочных эффектов не зарегистрировано.

У 1 ребенка лечение было прекращено в связи с подозрением на легочный туберкулез. Пациент был направлен в специализированный стационар для дальнейшего обследования. Однако диагноз подтвержден не был, изменения легочной ткани, обнаруженные при проведении КТ, расценены как постинфекционные. Терапия адалимумабом возобновлена.

Обсуждение

При оценке инфликсимаба как первого биологического препарата у 53 пациентов с несистемным ЮИА продемонстрировано, что 30 пациентов получали анти-ФНО-терапию в течение 9 (6; 12) мес. У всех удалось добиться статуса неактивного заболевания или его ремиссии, но после 6 (7; 12) мес отсутствия активности заболевания отмечена вторичная неэффективность препарата. 18 человек получали инфликсимаб в течение 2,2 (2; 3) лет. Медиана продолжительности ремиссии равна 1,2 (0,9; 2) года. В связи с достижением ремиссии терапия инфликсимабом была отменена. В дальнейшем у всех этих пациентов было зафиксировано обострение заболевания. Таким образом, 30 пациентов, у которых была отмечена вторичная неэффективность инфликсимаба, и 23 пациента, у которых после его отмены возникло обострение заболевания, были переведены на лечение вторым биологическим препаратом — адалимумабом.

Проведено 2 исследования эффективности и безопасности переключения терапии биологическими препаратами при ЮИА [8, 9]. В исследовании Otten и соавт.

большинство пациентов были переведены с этанерцепта на адалимумаб; в исследовании Tujala и соавт. описано переключение между этанерцептом и инфликсимабом. В исследовании Otten и соавт. 50% больных (95% ДИ 32–67), переведенные на второй биологический препарат в связи с частичным ответом на первый биологический препарат, продолжали получать адалимумаб после 1 года наблюдения. У пациентов, переведенных на второй биологический препарат из-за первичного отсутствия ответа на лечение, терапия вторым препаратом дольше 12 мес имела место реже (32%; 95% ДИ 12–53). Tujala и соавт. сообщают, что лишь 66% пациентов продолжали получать препарат. Результаты нашего исследования отличаются от данных Tujala и соавт. и Otten и соавт. [8, 9]. В нашем исследовании большинство пациентов ($n=53$) были переведены с инфликсимаба на адалимумаб. Эти пациенты (с вторичной неэффективностью инфликсимаба или обострением заболевания после отмены препарата) продолжали терапию адалимумабом после 12 мес лечения, и все участники исследования завершили 2-й год терапии адалимумабом. У 6 человек, которым проводилось лечение этанерцептом ($n=6$) или абатацептом ($n=4$), наблюдали первичную неэффективность. У всех этих больных терапия адалимумабом продолжалась на протяжении 2 лет.

В нашем исследовании мы наблюдали 5 пациентов с системным артритом, которые ранее получали ритуксимаб. Медиана числа курсов терапии ритуксимабом составила 2,4 (2; 4). Продолжительность лечения была равна 1,5 (1; 2) годам. У всех пациентов установлена частичная эффективность ритуксимаба в виде достижения ремиссии системных проявлений при сохранении активного суставного синдрома. Медиана продолжительности ремиссии системных проявлений была равна 1,1 (0,9; 1,7) года. Мы приняли решение отменить ритуксимаб и перевели этих пациентов на терапию адалимумабом.

Все пациенты с системным ЮИА продолжали терапию адалимумабом в течение 24 мес. В исследовании Otten и соавт. у всех пациентов с системным ЮИА, которые получали адалимумаб в качестве второго биологического препарата после неэффективной терапии этанерцептом, адалимумаб был отменен ввиду его неэффективности или непереносимости.

Для всех участников исследования ($n=68$), переведенных на терапию адалимумабом из-за отсутствия эффективности других биологических препаратов, были доступны данные наблюдения в течение 3, 6 и 12 мес после переключения. Для 56 участников исследования имелись данные наблюдения в течение 2 лет. Через 3 мес терапии улучшение по АКР_{педи 70} достигнуто у 49 (72%) пациентов. Через 24 нед у 38 (55,8%) детей заболевание было неактивным. Через 52 нед у 45 (66,1%) и 38 (55,8%) пациентов удалось достичь статуса неактивного заболевания и ремиссии, соответственно. За 2 года участия в исследовании неактивное заболевание и ремиссия отмечены у 54/56 (96,4%) и 55/56 (98,2%) наблюдаемых, соответственно. Число пациентов, у которых терапия вторым биологическим препаратом позволила добиться неактивного заболевания или ремиссии, в нашем исследовании было выше, чем в исследовании Otten и соавт. (2012). По их данным, доля больных, у которых через 15 мес после переключения на второй биологический препарат заболевание было неактивным, составила 17% [9]. Otten и соавт. также отмечают, что у всех пациентов с системным ЮИА ($n=8$) второй блокатор ФНО- α (адалимумаб или инфликсимаб) был неэффективен.

В нашем исследовании 5 человек с системным ЮИА были переведены на терапию адалимумабом после

1,1 (0,9; 1,7) года ремиссии системных проявлений заболевания на фоне лечения ритуксимабом. Переключение на второй генно-инженерный биологический препарат было выполнено в связи с наличием у них активного артрита. У всех пациентов с системным ЮИА через 6 мес лечения заболевание было неактивным, ремиссия зарегистрирована через 1 год терапии. Наблюдение за всеми пациентами продолжалось в течение 2 лет. Ремиссия сохранялась, обострений системных проявлений не отмечено [32].

В метаанализе, включавшем в себя более 4000 пациентов с ревматоидным артритом, частота продолжения приема препарата составила 61,8% после назначения второго антагониста ФНО- α . Эти данные более значимы, чем результаты исследований Otten и соавт. и Tujala и соавт., однако менее значимы, чем результаты нашего исследования. В исследовании Remu и соавт. процент пациентов с ревматоидным артритом, у которых заболевание стало неактивным, не представлен, и 70% ответ на лечение в соответствии с критериями АКР был достигнут только у 14% пациентов [33].

Высокая эффективность адалимумаба позволила нам снизить дозу преднизолона у участников исследования. До начала терапии адалимумабом 25 пациентов получали преднизолон внутрь в дозе 10 (5; 12) мг. После 1 года лечения медиана дозы преднизолона достоверно снизилась: с 10 (5; 12) до 1,25 (0; 1,25) мг; $p < 0,001$. Преднизолон был отменен 22 детям из 25; 3 из 25 продолжали получать низкие дозы ГК [1,25 (0; 1,25) мг; $p < 0,001$].

В нашем исследовании продемонстрировано, что у пациентов, переведенных с терапии инфликсимабом, частота инфекционных нежелательных явлений была сопоставима с таковой при лечении химерным блокатором ФНО в качестве первого биологического препарата.

После переключения с инфликсимаба серьезных побочных эффектов не зафиксировано. Частота серьезных случаев нежелательных явлений при применении инфликсимаба в качестве первого биологического препарата была выше в связи с реакциями, связанными с инфузией препарата. Частота инфекционных НЯ у пациентов с системным ЮИА после переключения с ритуксимаба была достоверно ниже, чем у пациентов, у которых ритуксимаб использовали в качестве первого биологического препарата. У пациентов, переведенных с терапии этанерцептом и абатацептом, нежелательные явления, в том числе серьезные, не зарегистрированы, что сопоставимо с первым курсом биологического препарата. В нашем исследовании частота неинфекционных побочных эффектов, случаев нежелательных явлений у пациентов, переведенных на второй биологический препарат, была выше, чем при применении других биологических препаратов в качестве первого курса лечения. Среди побочных эффектов отмечены боль и гиперемия в месте введения. В то же время нежелательные явления были легкими по степени тяжести и не требовали ограничений лечения.

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

В нашем исследовании частота неинфекционных нежелательных явлений (локальная реакция в месте введения) была больше, чем в исследовании Otten и соавт. Однако мы продемонстрировали, что частота неинфекционных серьезных побочных эффектов у пациентов, переведенных с

терапии инфликсимабом, и частота инфекционных случаев у пациентов, переведенных с терапии ритуксимабом, через 12 мес после переключения существенно снизились. Таким образом, в нашем исследовании переключение между биологическими препаратами не сопровождалось увеличением частоты инфекционных или серьезных нежелательных явлений. Наши данные сопоставимы с результатами Bombardiere, согласно которым статистически значимого повышения риска развития серьезных инфекций у пациентов, получавших блокаторы ФНО- α в прошлом, по сравнению с больными, у которых такая терапия ранее не проводилась, не обнаружено [16]. Это противоречит данным Cuptis и соавт., продемонстрировавших, что у пациентов, у которых было произведено переключение терапии, частота госпитальных инфекций была выше, чем у пациентов с ревматоидным артритом, у которых переключения терапии не было [34].

Наше ретроспективное обсервационное исследование имеет ряд ограничений. В то время, когда оно было начато (2008), инфликсимаб в Российской Федерации был зарегистрирован лишь для лечения ревматоидного артрита у взрослых пациентов (2002). В педиатрии инфликсимаб использовали с высокой эффективностью вне зарегистрированных показаний [35]. Ритуксимаб был зарегистрирован в 2006 г. для пациентов с ревматоидным артритом. Мы начинали лечение пациентов с тяжелым системным ЮИА в 2006 г. и имели опыт применения ритуксимаба [36]. Адалимуаб стал третьим генно-инженерным биологическим препаратом, зарегистрированным в России для лечения ревматоидного артрита (2006) и ЮИА (2010, у пациентов в возрасте 13 лет и старше). Этанерцепт и абатацепт зарегистрированы в 2010 г. Таким образом, все пациенты с рефрактерным ЮИА до 2008 г. получали инфликсимаб. Более того, в нашем исследова-

нии у большинства больных инфликсимаб использовался в качестве первого биологического препарата. Таким образом, в нашем исследовании мы переводили на адалимуаб пациентов, у которых оказались неэффективны другие биологические препараты. Пациенты, которым было выполнено переключение терапии, представляли собой гетерогенную группу больных различными типами ЮИА.

Заключение

Адалимуаб был эффективен и хорошо переносился пациентами с первичной неэффективностью, частичным эффектом и утратой эффективности других биологических препаратов. Назначенный препарат продолжали получать 100% пациентов. Через 1 год лечения заболевание расценивалось как неактивное у 45 (66,1%) детей, ремиссия достигнута у 38 (55,8%) участников исследования. Через 2 года неактивное заболевание и ремиссия зарегистрированы у 55 (98,2%) и 54 (96,4%) пациентов, соответственно. В клинической практике у пациентов с несистемным ЮИА переход на второй блокатор ФНО- α может восстановить эффект первого биологического препарата без увеличения частоты инфекционных нежелательных явлений.

Благодарности

Авторы благодарят доктора медицинских наук, профессора, академика РАН и РАМН А.А. Баранова за возможность выполнять научные работы в НЦЗД РАМН, а также всех врачей-ревматологов, участвовавших в проведении исследования.

REFERENCES

- Giannini E.H., Brewer E.J., Kuzmina N. et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326 (16): 1043–1049.
- Silverman E., Mouy R., Spiegel L. et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (16): 1655–1666.
- Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M., Dore C.J., Grainger J., David J. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 1849–1857.
- Takken T., van Der Net J., Helders P.J. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2001; 4: CD003129.
- Giannini E.H., Cassidy J.T., Brewer E.J. et al. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 1993; 23 (1): 34–46.
- van der Bijl A.E., Breedveld F.C., Antoni C.E. et al. Adalimumab (Humira) is effective in treating patients with rheumatoid arthritis who previously failed infliximab [abstract SAT0062]. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64 (Suppl. III): 428.
- Breda L., Del Torto M., De Sanctis S., Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *Eur. J. Pediatr.* 2011; 170:157–167.
- Tynjala P., Vahasalo P., Honkanen V. et al. Drug survival of the first and second course of anti-tumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 552–557.
- Otten M.H., Prince F.H., Armbrust W. et al. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register, ARD Online First. Published on June 23, 2012 as 10.1136/annrheumdis-2011-201060.
- Feldman M., Brennan P., Maini R. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann. Rev. Immunol.* 1996; 14: 397–440.
- Beutler B. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J. Rheumatol.* 1999; 26 (Suppl. 57): 16–21.
- Emi Aikawa N., de Carvalho J.F., Artur Almeida Silva., C. Bonfa E. Immunogenicity of anti-TNF- α agents in autoimmune diseases. *Clin. Rev. Allerg. Immunol.* 2010; 38 (2–3): 82–89.
- Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., Moreland L.W., Weisman M.H., Birbara C.A. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial [published erratum appears in *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 855]. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 35–45.
- Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F., Cohen S.B., Pavelka K., van Vollenhoven R. 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.
- Burmester G.R., Manette X. Montecucco C.M., Monteagudo-Saez I., Malaise M., Tzioufas A.G. et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the

- treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: The Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (6): 732–739.
16. Bombardieri S., Ruiz A.A., Fardellone P., Geusens P., McKenna F., Unnebrink K. et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology*. 2007; 46 (7): 1191–1199.
 17. Nicas S.N., Voulgan P.V., Alamanos Y., Papadopoulos C.G., Venetsanopoulou A.I., Georgiadis A.N. et al. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: A comparative controlled study. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 257–260.
 18. Bennett A.N., Peterson P., Zain A., Grumley J., Panayi G., Kirkham B. Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. *Rheumatology*. 2005; 44: 1026–1031.
 19. Wick M.C., Ernestam S., Lmdblad S., Bratt J., Klareskog L., van Vollenhoven R.F. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): Results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *J. Rheumatol.* 2005; 34: 353–358.
 20. Brocq O., Albert C., Roux C., Gerard D., Breuil V., Ziegler L.E. Adalimumab in rheumatoid arthritis after failed infliximab and/or etanercept therapy experience with 18 patients. *Joint Bone Spine*. 2004; 71: 601–603.
 21. Haibel H., Rudwaleit M., Listing J., Heldmann F., Wong R.L., Kupper H. et al. Efficacy of Adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: Results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (7): 1981–1991.
 22. Wjibrandts C.A., Klaasen R., Dijkgraaf M.G., Gerlag D.M., van Eck-Smit B.L., Tak P.P. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after Adalimumab therapy: Arrest of bone loss? *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 68 (3): 373–376.
 23. Kimel M., Cifaldi M., Chen N., Revicki D. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. *J. Rheumatol.* 2008; 35 (2): 206–215.
 24. Lovell D., Ruperto N., Reiff A., Jung L.K., Higgins G., Kone-Paut I., Jones Olcay Y., McIlraith M.J., Anshivarothai N., Kupper H., Giannini E.H., Peterson T., Martini A. Long-term efficacy and safety of adalimumab for up to 6 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. Abstract presented at: 75th Annual scientific meeting of the American College of Rheumatology (ACR) and the 46th Annual meeting of the Association of Rheumatology Health Professionals (ARHP). *Chicago, IL, USA.* 2011. Abstract MIS (7190791).
 25. Lovell D.J. et al. OLE DE 038: Long-term efficacy and safety of ADA for up to 6 years in patients with JIA. ACR11. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (10) (Suppl.): abstract 265.
 26. Breda L., Del Torto M., De Sanctis S., Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: Efficacy and safety. *Eur. J. Pediatr.* 2011; 170: 157–167.
 27. Schett G., Coates L.C., Ash Z.R., Finzel S., Conaghan P.G. Structural damage in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: Traditional views, novel insights gained from TNF blockade, and concepts for the future. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13 (Suppl. 1): 4.
 28. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. *Saunders Elsevier, Philadelphia.* 2010. 794 p.
 29. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., Irtter L., Ruperto N., Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance (CARRA), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) and Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63: 929–936. doi: 10.1002/acr.20497
 30. Ruperto N., Lovell D.J., Reiff A., Gamir M., Higgins G., Kone-Paut I. et al Long-term efficacy and safety of Adalimumab in 4–12 year old patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol.* 2011; 9 (Suppl. 1):26.
 31. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: An open label study. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62: 245–247.
 32. Mariette X. et al. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: An observational study of 20 cases. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64: 262.
 33. Remy A., Avouac J., Gossec L. et al. Clinical relevance of switching to a second tumour necrosis factor-alpha inhibitor after discontinuation of a first tumour necrosis factor-alpha inhibitor in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011; 29: 96–103.
 34. Curtis J.R., Xie F., Chen L. et al. The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients starting or switching biological agents. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70:1401–1406.
 35. Sleptsova T., Alexeeva E., Valieva S., Bzarova T., Lisitsyn A., Denisova R., Isayeva K. Efficacy and safety of treatment with infliximab in patients with early and long-standing oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Abstract in the Annual European Congress of Rheumatology EULAR. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 639.
 36. Alexeeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M., Semikina E.L., Isaeva K.B., Lisitsyn A.O., Denisova R.V., Chistyakova E.G. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2011; 30 (9): 1163–1172.

FOR CORRESPONDENCE

Alexeeva Ekaterina Iosifovna, PhD, professor, Head of the Pediatric Faculty of I.M. Sechenov First MSMU, Head of the Rheumatologic Department of SCCH of RAMS.

Address: build. 1, 2, Lomonosovskii Avenue, Moscow, RF, 119991; **tel.:** +7 (499) 134-02-97; **e-mail:** alekatya@yandex.ru

Baranov Aleksandr Aleksandrovich, academician of RAMS and RAS, PhD, professor, Director of SCCH of RAMS, Head of the Pediatric department with course of Pediatric Rheumatology of I.M. Sechenov First.

Address: build. 1, 2, Lomonosovskii Avenue, Moscow, RF, 119991; **tel.:** +7 (499) 134-30-87; **e-mail:** baranov@nczd.ru

Mitenko Elena Vladimirovna, research scientist of the Rheumatologic Department of SCCH of RAMS.

Address: build. 1, 2, Lomonosovskii Avenue, Moscow, RF, 119991; **tel.:** +7 (499) 134-14-94; **e-mail:** el.mitenko@yandex.ru

Bzarova Tat'yana Maratovna, MD, senior research scientist of the Rheumatologic Department of SCCH of RAMS.

Address: build. 1, 2, Lomonosovskii Avenue, Moscow, RF, 119991; **tel.:** +7 (499) 134-14-94; **e-mail:** bzarova@nczd.ru

Valieva Saniya Irikovna, MD, senior research scientist of the Rheumatologic Department of SCCH of RAMS.

Address: build. 1, 2, Lomonosovskii Avenue, Moscow, RF, 119991; **tel.:** +7 (499) 134-14-94; **e-mail:** valieva@nczd.ru

Taibulatov Nikolai Ivanovich, MD, Head of the Department of Remedial Treatment of Children with musculoskeletal disorders of RI of Preventive Pediatrics and Remedial Treatment of SCCH of RAMS.

Address: build. 1, 2, Lomonosovskii Avenue, Moscow, RF, 119991; **tel.:** +7 (499) 134-03-69; **e-mail:** taibulatov@nczd.ru

Denisova Rina Valerianovna, MD, senior research scientist of the Rheumatologic Department of SCCH of RAMS.

Address: build. 1, 2, Lomonosovskii Avenue, Moscow, RF, 119991; **tel.:** +7 (499) 134-14-94; **e-mail:** denisovarv@yandex.ru

Isaeva Kseniya Borisovna, MD, pediatrician of the Rheumatologic Department of SCCH of RAMS.

Address: build. 1, 2, Lomonosovskii Avenue, Moscow, RF, 119991; **tel.:** +7 (499) 134-14-94; **e-mail:** isaeva-kseniya@yandex.ru

Chistyakova Evgeniya Gennad'evna, MD, leading research scientist of the Rheumatologic Department of SCCH of RAMS.

Address: build. 1, 2, Lomonosovskii Avenue, Moscow, RF, 119991; **tel.:** +7 (499) 134-14-94; **e-mail:** chistyakova@nczd.ru

Sleptsova Tat'yana Vladimirovna, MD, research scientist of the Rheumatologic Department of SCCH of RAMS.

Address: build. 1, 2, Lomonosovskii Avenue, Moscow, RF, 119991; **tel.:** +7 (499) 134-14-94; **e-mail:** tatyana108@mail.ru

Zelikovich Elena Isaakovna, PhD, Head of the X-ray Computed Tomography Department of SCCH of RAMS.

Address: build. 1, 2, Lomonosovskii Avenue, Moscow, RF, 119991; **tel.:** +7 (499) 134-13-62

Kurilenkov Grigorii Vladimirovich, MD, leading research scientist of the X-ray Computed Tomography Department of SCCH of RAMS.

Address: build. 1, 2, Lomonosovskii Avenue, Moscow, RF, 119991; **tel.:** +7 (499)134-13-62