

Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Е.Л. Семикина, К.Б. Исаева, А.О. Лисицин, Р.В. Денисова, Е.Г. Чистякова, Т.В. Слепцова, Е.В. Митенко, Е.А. Копыльцова, Т.В. Ходунова, О.Б. Гордеева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность и безопасность отечественного рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при нейтропении, развивающихся на фоне анти-В клеточной и иммуносупрессивной терапии у больных ювенильным ревматоидным артритом

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 26.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

Лечение больных с тяжелым течением ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) является сложной проблемой. В последние годы наряду с традиционными иммунодепрессантами в лечении тяжелых форм ювенильных артритов используются генно-инженерные биологические препараты. Высокая эффективность этих препаратов в ряде случаев сопровождается развитием нежелательных явлений, к которым относится фебрильная нейтропения. В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности отечественного рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора — филграстима (Лейкостим), при нейтропении на фоне анти-В клеточной и иммуносупрессивной терапии у 16 больных ЮРА. Показано, что применение филграстима купирует лейкопению у 100% больных, а нейтропению — у 93% пациентов уже через 24 ч после первого введения. Высокий терапевтический эффект сочетался с хорошей переносимостью и безопасностью препарата.

Ключевые слова: дети, лечение, нейтропении, филграстим, ювенильный ревматоидный артрит.

Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, Ye.L. Semikina, K.B. Isayeva, A.O. Lisitsyn, R.V. Denisova, Ye.G. Chistyakova, T.V. Sleptsova, Ye.V. Mitenko, Ye.A. Kopyltsova, T.V. Khodunova, O.B. Gordeyeva

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

Effectiveness and safety of recombinant human granulocytic colony-stimulating factor in treatment of granulocytopenia developed during immunosuppressive therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis

Treatment of patients with severe clinical course of juvenile rheumatoid arthritis (JRA) is difficult problem. During the last years genetically engineered biological drugs are used equally with traditional immunosuppressive agents in treatment of severe forms of juvenile arthritis. High effectiveness of these drugs can be accompanied with development of unfavorable effects, for example, febrile neutropenia. The article presents results of a study of effectiveness and safety of recombinant human granulocytic colony-stimulating factor — filgrastim (Leucostim) — in treatment of granulocytopenia developed during immunosuppressive therapy in 16 patients with JRA. It was shown that administration of filgrastim arrests leucopenia in 100% of patients and granulocytopenia — in 93% of patients in 24 hours after first injection. High effectiveness of drug was combined with good tolerability and safety.

Key words: children, treatment, granulocytopenia, filgrastim, juvenile rheumatoid arthritis.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — иммуноагрессивный процесс, достижение контроля над которым представляется возможным только благодаря патогенетической терапии, направленной на различные механизмы его развития [1, 2]. При этом контроль над течением заболевания подразумевает подавление системных проявлений, активности воспалительного синовита, максимальное восстановление функции суставов, замедление прогрессирования деструктивных изменений в суставах, а также купирование боли и уменьшение психологических ограничений, связанных с заболеванием. В настоящее время к противоревматической терапии предъявляются требования достижения ремиссии или хотя бы очень низкой активности болезни [1, 2].

Иммunosupрессивная терапия занимает ведущее место в лечении ЮРА. От сроков назначения, способности лекарственных препаратов контролировать системные проявления заболевания и тормозить анатомическую деструкцию в суставах, а также переносимости терапии, зависит прогноз для жизни пациента и развития болезни.

До настоящего времени одним из основных препаратов, применяемых в лечении больных ЮРА, являлся метотрексат, эффективность и безопасность которого соответствует современным критериям «медицины, основанной на доказательствах» [3]. И хотя, терапия «стандартными» иммунодепрессантами в максимально эффективных и переносимых дозах, начиная с самого раннего периода болезни, действительно позволила улучшить непосредственный (подавление боли и воспаления суставов) и даже отдаленный (снижение риска инвалидности) прогноз у многих пациентов, в целом результаты лечения ЮРА до недавнего времени не внушали оптимизма [2, 3]. Примерно у половины больных иммунодепрессанты недостаточно эффективно контролируют клинические проявления ЮРА и прогрессирование деструктивного процесса в суставах, часто вызывают побочные реакции, ограничивающие возможность применения этих препаратов в дозах, необходимых для достижения стойкого клинического эффекта [2, 3].

Последним достижением терапии артритов является применение генно-инженерных биологических препаратов, что стало возможным благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания. Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов теоретически хорошо обосновано и позволяет существенно повысить эффективность фармакотерапии ревматоидного артрита [4–6].

Среди разнообразных иммунных нарушений, лежащих в основе развития аутоиммунных заболеваний, изучение дефектов В-клеточной регуляции вызывает особый интерес, в том числе и с точки зрения разработки новых патогенетически обоснованных подходов к лечению [4]. В лимфоциты — клетки иммунной системы, участвующие в развитии и поддержании адаптивного иммунитета, образуются из гемопоэтических предшественников в костном мозге в течение всей жизни человека, участвуют в поддержании иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам) [4–6]. Установлено, что нарушения В-клеточной ко-стимуляции Т лимфоцитов играют фундаментальную роль в развитии аутоиммунных патологических реакций и могут развиваться на самых ранних стадиях патологического про-

цесса до клинической манифестации заболевания [4–6]. Технология подавления В клеток при ревматоидном артрите уже клинически апробирована. Первым анти-В клеточным препаратом, разрешенным к применению в клинической практике, является ритуксимаб.

Ритуксимаб — химерные анти-CD20 моноклональные антитела, полученные генно-инженерным путем и одобренные в качестве терапии рецидивирующей или стойкой к терапии низкоккачественной или фолликулярной CD20+ В-клеточной неходжкинской лимфомы. CD20 — это В клеточный поверхностный антиген, экспрессируемый только пре-В клетками и зрелыми В клетками. Он отсутствует на стволовых клетках и исчезает перед дифференцировкой В клеток в плазматические клетки. CD20 действует как кальциевый канал и через внутриклеточные сигналы регулирует клеточную пролиферацию.

В настоящее время проведены многочисленные исследования, подтверждающие высокую эффективность ритуксимаба при ревматоидном артрите у взрослых пациентов, резистентных к терапии «стандартными» иммунодепрессантами и ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) α [6]. Исследования показали, что ритуксимаб является чрезвычайно перспективным препаратом для лечения наиболее тяжелых форм ревматоидного артрита, внедрение которого в широкую клиническую практику позволит улучшить прогноз у многих пациентов, страдающих этим заболеванием [4–6].

В 2005 г. впервые в мировой детской ревматологической практике в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН было начато исследование эффективности и безопасности терапии ритуксимабом у пациентов с различными вариантами ювенильного ревматоидного артрита [7]. В настоящее время терапию ритуксимабом получили более 50 пациентов с тяжелым ЮРА, рефрактерным к стандартной иммуносупрессивной терапии. Результаты исследования показали, что уже к 12 нед терапии купируются такие серьезные экстраартикулярные проявления, как кардит, серозит, лихорадка, пневмонит. После первого курса ремиссия заболевания была достигнута у 25% больных. У 75% больных сохранялась активность заболевания, что явилось основанием для проведения повторных курсов лечения. Через год доля больных с ремиссией болезни составила 52%, через 1,5 года — 75%, а через 2 года — 93% [7].

Иммunosupрессивная терапия, особенно таким препаратом как ритуксимаб, требует постоянного строгого мониторинга нежелательных явлений. Нередко на фоне снижения нормальной иммунной защиты развиваются различные инфекционные осложнения, к которым также может приводить фебрильная нейтропения [8].

Согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) сочетание лихорадки и нейтропении (**фебрильная нейтропения**) характеризуется не менее чем двукратным повышением температуры тела $> 38^{\circ}\text{C}$ в течение суток или однократным повышением температуры более $38,3^{\circ}\text{C}$ при нейтропении $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (либо $1,0 \times 10^9/\text{л}$, но с тенденцией к быстрому снижению нейтрофилов) [9]. Снижение нейтрофилов ослабляет иммунный ответ организма, не позволяет в полной мере развиться признакам воспаления. Поэтому клинические проявления инфекции могут быть не выражены или даже отсутствовать. Единственным проявлением инфекцион-

ного процесса остается повышение температуры (течение инфекции при нейтропении без повышения температуры тела объясняется глубоким подавлением воспалительной реакции) [9, 10].

Инфекционный процесс у больных с нейтропенией отличается тяжестью и быстрым прогрессированием. Проникновение микроорганизмов во внутреннюю среду организма при снижении фагоцитарной защиты приводит к быстрому распространению инфекции [11–15]. Даже небольшая отсрочка введения антибактериальных препаратов значительно ухудшает прогноз болезни. В частности, синегнойная палочка вызывает гибель половины пациентов с нейтропенией в течение 48 ч от начала инфекции при отсутствии эффективной антибактериальной терапии [11]. Другой особенностью инфекционного процесса в условиях нейтропении является скудность ее клинических проявлений. Отсутствие нейтрофильных лейкоцитов снижает выраженность тканевого воспаления (например, кашель, аускультативные хрипы и рентгенологические признаки воспаления при пневмонии развиваются в несколько раз реже) [11, 12]. Повышение температуры зачастую является единственным проявлением текущего инфекционного процесса.

Все вышеперечисленное диктует необходимость профилактики нейтропении и сокращения ее длительности у пациентов, находящихся в состоянии иммуносупрессии. Единственными препаратами, оказывающими эффективное профилактическое действие и сокращающими длительность нейтропении, являются колоние-стимулирующие факторы (КСФ) — гранулоцитарные (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальные (ГМ-КСФ). Однако использование ГМ-КСФ практически полностью прекращено (молграмостим, сарграмостим) из-за их низкой клинической эффективности и, главным образом, — из-за высокой частоты выраженных побочных эффектов [16, 17].

Способность Г-КСФ надежно предотвращать глубокую нейтропению, уменьшать ее продолжительность и ослаблять связанные с ней осложнения, доказана в многочисленных исследованиях [12–17]. При этом, влияние других препаратов на вероятность наступления и длительность фебрильной нейтропении не доказано [17].

Первым из препаратов Г-КСФ, доступным для клинического применения, стал полученный с использованием рекомбинантной технологии в культурах *Escherichia coli* филграстим, появившийся в арсенале врачей в начале 1990-х гг. В настоящее время существует множество препаратов филграстима. Профилактическое использование Г-КСФ в значительной степени снизило остроту проблемы постхимиотерапевтической нейтропении и ее негативного влияния на результаты лечения пациентов с онкологическими заболеваниями. Эффективность их применения доказана результатами десятков крупных рандомизированных многоцентровых исследований [17, 18].

В последние годы на российском фармацевтическом рынке появился отечественный рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) — Лейкостим (Биокад, Россия). Полный цикл его производства осуществляется на заводе ЗАО «Биокад» в Подмоскowie в соответствии с требованиями GMP (Good Manufacturing Practice). Препарат зарегистрирован в России в 2006 г.

Безопасность, эффективность и переносимость отечественного препарата филграстима сравнивались с его зарубежным аналогом. Исследование проводилось на базе 9 крупных клинических центров России и Беларуси. В нем участвовали 60 детей в возрасте от 2 мес до 17 лет с нейтропенией, ассоциированной с химиотерапией онкологических заболеваний. Исследование проводилось в два этапа [19]. Результаты I этапа исследования подтвердили одинаковую безопасность и переносимость отечественного и зарубежного препаратов при их применении у детей в терапевтической дозе 5 мкг/кг. На II этапе оценивалась клиническая эффективность отечественного препарата филграстима у 40 детей с тяжелой нейтропенией, вызванной цитостатиками. Применение препарата позволило ликвидировать нейтропению у 100% больных и у большинства из них добиться полной нормализации показателей крови. Отмечена идентичная эффективность отечественного и зарубежного препаратов по всем исследовавшимся показателям [19].

Необходимость быстрого и эффективного купирования нежелательных явлений, связанных с иммуносупрессивной терапией, у детей с тяжелым системным ЮРА послужила основанием для проведения настоящего исследования. Его цель — оценить эффективность и безопасность отечественного рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) при фебрильных нейтропениях, развивающихся у детей с ЮРА в условиях анти-В клеточной и иммуносупрессивной терапии.

Исследование было открытым проспективным. Проводилось в период с июня 2008 г. по июль 2010 г.

Критерии включения в исследование:

- тяжелый ювенильный ревматоидный артрит;
- предшествующая терапия ритуксимабом;
- снижение числа лейкоцитов по данным клинического анализа крови $< 4,5 \times 10^9/\text{л}$;
- снижение абсолютного числа нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$;

Критерии исключения из исследования:

- лейкопения и нейтропения, не связанная с предшествующей терапией ритуксимабом;
- нормальное число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов по данным клинического анализа крови.

Диагноз ЮРА устанавливался на основании диагностических критериев Американской коллегии ревматологов [1].

В связи с развитием фебрильной нейтропении всем детям подкожно вводился филграстим (Биокад, Россия) в дозе 5 мг/кг массы тела на протяжении трех дней. Контроль клинического анализа крови с подсчетом общего числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов осуществлялся ежедневно.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). В связи с тем, что распределение значений большинства исследованных количественных показателей было непараметрическим, для описания данных использовалась медиана (25; 75-й процентиля). Для оценки изменения количественных показателей в ходе лечения использовался критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Всего в исследование было включено 16 детей: 8 девочек и 8 мальчиков в возрасте от 2,6 до 16 лет. Медиана длительности болезни составила 4 года, большинство пациентов заболели в дошкольном возрасте — медиана возраста дебюта ЮРА составила 3 года (табл. 1).

Все пациенты, включенные в исследование, получали различные режимы иммуносупрессивной терапии. В связи с наличием опасных для жизни системных проявлений в дебюте заболевания по месту жительства 11 (68%) пациентам был назначен преднизолон для орального приема в дозе от 10 до 45 мг/сут, на момент проведения исследования медиана дозы составляла 5,0 мг/сут. Кроме преднизолона, этим детям проводилась комбинированная иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе 17,5 мг/м² поверхности тела в неделю и циклоспорином в дозе 4,0 мг/кг массы тела в сутки. Пяти детям глюкокортикоиды для орального приема назначены не были. Из них два пациента лечились метотрексатом в дозе 25 мг/м² поверхности тела в неделю, трое детей — комбинацией циклоспоринона в дозе 4,0 мг/кг массы тела в сутки и метотрексата в дозе 17,5 мг/м² поверхности тела в неделю. Пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю на протяжении 8 последовательных недель проводилась 14 пациентам (табл. 2).

Несмотря на активную иммуносупрессивную терапию, у всех детей сохранялись системные проявления болезни, полиартикулярный суставной синдром и высокие лабораторные показатели активности, в связи с чем всем им была назначена терапия ритуксимабом. Инфузии ритуксимаба проводились на фоне приема иммунодепрессантов. Длительность приема иммунодепрессантов на момент начала анти-В клеточной терапии составляла от 6 мес до 6,5 лет.

Ритуксимаб назначался по следующей схеме: внутривенные инфузии проводились 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель в дозе 375 мг/м² поверхности тела на введение у 14 пациентов. Двум больным инфузии ритуксимаба осуществлялись дважды в дозе 1000 мг/м² поверхности тела с интервалом в две недели (табл. 3). На момент проведения исследования число курсов ритуксимаба составило 1,5 (1; 2).

Кроме инъекций филграстима, больным проводилась антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия (цефтриаксон, меропенем, амикацин, нетилмицин) в возрастных дозах. При выявлении маркеров оппортунистических инфекций в биологических средах больным назначался кларитромицин и триметоприм в сочетании с ко-тримоксазолом. Одна пациентка получала инфузии ганцикловира в связи с выявлением активной цитомегаловирусной инфекции (табл. 4). Также всем детям проводились инфузии нормального человеческого внутривенного иммуноглобулина в дозе 0,5 г/кг массы тела на курс.

Нейтропения развивалась в сроки от 6 до 28 нед от начала лечения ритуксимабом. У 7 детей абсолютное число нейтрофилов составило менее 0,5×10⁹/л, у 6 — менее 1,05×10⁹/л, а у 3 — менее 1,5×10⁹/л. Минимальное число нейтрофилов составляло 0,12×10⁹/л, максимальное — 1,45×10⁹/л.

У 12 (75%) пациентов фебрильная нейтропения сопровождалась развитием инфекционных осложнений. У 8 детей была выявлена очаговая пневмония, у троих

Таблица 1. Характеристика больных ЮРА, включенных в исследование

Показатель	Значение
Девочки/мальчики, абс.	8/8
Возраст, годы	7 (3; 11)
Длительность заболевания, годы	4 (2; 7)
Возраст дебюта, годы	3 (1; 7)

Таблица 2. Характеристика иммуносупрессивной терапии больных ЮРА на момент проведения в исследования

Препараты	Число больных	Доза препарата
Метотрексат, мг/м ² /нед	2	25
Метотрексат, мг/м ² /нед Циклоспорин, мг/кг	3	17,5 4 (3,7; 4,5)
Преднизолон, мг/кг/сут Метотрексат, мг/м ² /нед Циклоспорин, мг/кг	11	5,0 (1,3; 7,5) 17,5 4 (3,7; 4,5)
Пульс-терапия метотрексатом (в анамнезе), мг/м ² /нед	14	29 (20; 70)

Таблица 3. Характеристика терапии ритуксимабом у больных ЮРА, включенных в исследование

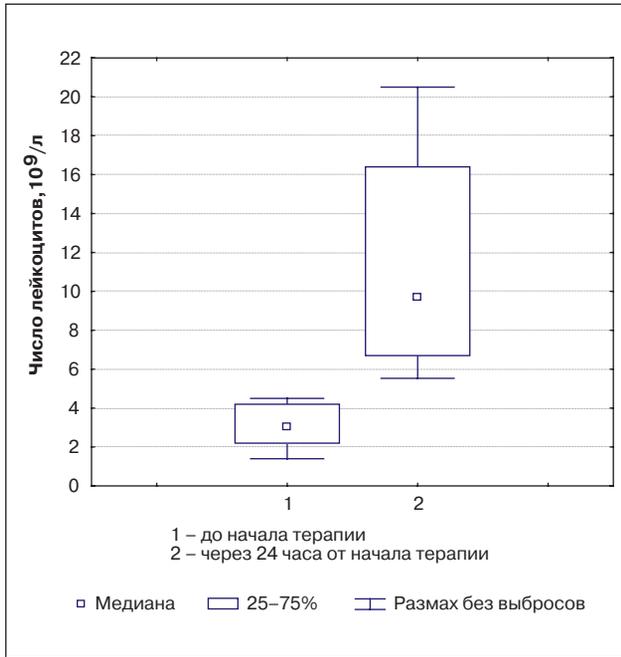
Препарат	Число больных	Доза препарата
Доза ритуксимаба, мг/м ² /нед	14	375
Доза ритуксимаба, мг/м ² /нед	2	1000
Среднее число курсов ритуксимаба на одного больного	16	1,5 (1; 2)

Таблица 4. Антибактериальная и противовирусная терапия у больных ЮРА, включенных в исследование

Показатель	Число больных
Цефтриаксон	10
Амикацин	2
Нетилмицин	3
Кларитромицин	12
Триметоприм + ко-тримоксазол	12
Меропенем	3
Ганцикловир	1

из них был диагностирован сепсис (сывороточная концентрация прокальцитонина составляла более 10 мг/мл). Этиологические факторы пневмонии были выявлены у 7 больных, к ним относились *Pneumocystis carinii*, а также ассоциация пневмоцистной и микоплазменной

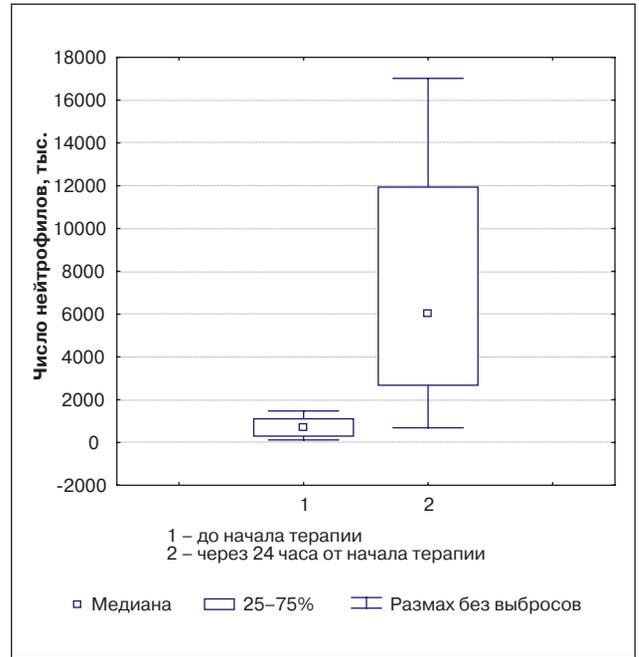
Рис. 1. Динамика числа лейкоцитов у больных ЮРА на фоне терапии филграстимом



Примечание.

* $p < 0,001$ — по сравнению с исходным показателем.

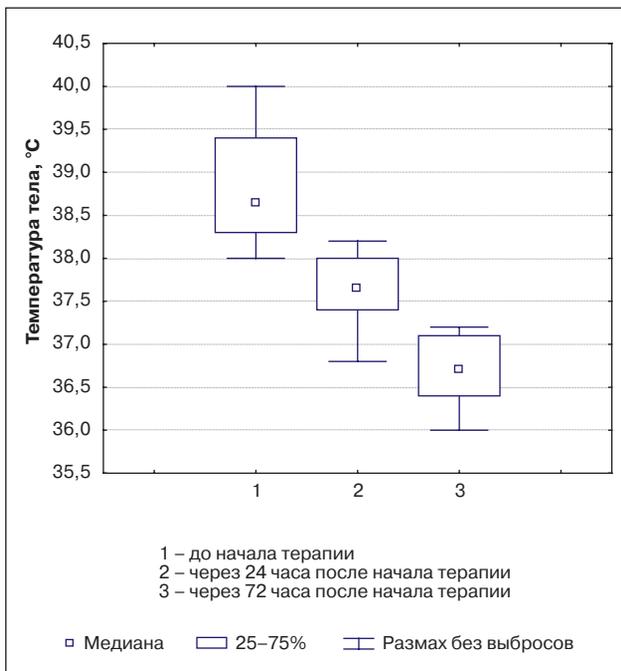
Рис. 2. Динамика абсолютного числа нейтрофилов у больных ЮРА на фоне терапии филграстимом



Примечание.

* $p < 0,001$ — по сравнению с исходным показателем.

Рис. 3. Сроки купирования лихорадки у больных фебрильной нейтропенией на фоне терапии филграстимом и антибактериальными препаратами



Примечание.

* $p < 0,001$ — по сравнению с исходным показателем.

инфекции. Кроме того, у одной пациентки была выявлена активная цитомегаловирусная инфекция. Наряду с пневмонией, у 3 пациентов диагностирована инфекция кожных покровов (стрептодермия), а один ребенок перенес острую кишечную инфекцию.

Результаты исследования показали, что уже через 24 ч после первого введения филграстима у всех больных лейкопения была купирована (рис. 1). Общее число лейкоцитов увеличилось в 3,7 раза (с исходных $3,0$ до $10,3 \times 10^9/\text{л}$ после лечения; $p < 0,001$). Наряду с купированием лейкопении, у 15 (93%) пациентов нормализовалось (нижняя граница нормы $1,5 \times 10^9/\text{л}$) абсолютное число нейтрофилов (с исходных $0,69$ до $7,5 \times 10^9/\text{л}$ после введения препарата; $p < 0,001$) (рис. 2). У одного больного после первого введения филграстима абсолютное число нейтрофилов не достигло нижней границы нормы и составило $0,69 \times 10^9/\text{л}$. Однако необходимо отметить, что до начала терапии филграстимом оно составляло $0,12 \times 10^9/\text{л}$. Восстановление числа нейтрофилов у этого ребенка было зафиксировано на третий день лечения филграстимом и составило $2,76 \times 10^9/\text{л}$.

Помимо нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов, у всех детей быстро купировалась лихорадка. Уже через сутки от начала лечения температура тела у большинства пациентов снизилась на $1,1^\circ\text{C}$ ($38,8$ и $37,7^\circ\text{C}$ — до и после начала лечения, соответственно). Через 72 ч от начала терапии филграстимом температура тела нормализовалась у 15 (93%) детей (рис. 3).

ДЕРЖИМ КУРС НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ

**ЛЕЙКОСТИМ**[®]
Филграстим

Первый российский Г-КСФ

- Первый российский Г-КСФ – от субстанции до упаковки
- Производство по стандартам GMP
- Доказанные эффективность и безопасность
- Удобство применения: разнообразие дозировок и упаковок
- Уникальная дозировка 150 мкг для применения у детей
- Доступная цена
- Специальные программы для пациентов

Горячая линия 8 800 200 08 16

www.leucostim.ru



Наряду с выраженным терапевтическим эффектом отмечена хорошая переносимость отечественного рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. По литературным данным, у детей на фоне терапии филграстимом развиваются костно-мышечные боли [19]. В настоящем исследовании у больных ЮРА нежелательных явлений, связанных с введением препарата, зарегистрировано не было.

Заключение

Анализ полученных результатов показал, что отечественный рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) высоко эффективен при фебрильной нейтропении, развивающейся у больных тяжелым системным ювенильным ревматоидным артритом в условиях анти-В клеточной и иммуносупрессивной терапии. Уже через 24 ч препарат

обеспечивает нормализацию числа лейкоцитов в периферической крови у 100% больных, у 93% — нормализацию абсолютного числа нейтрофилов. Применение филграстима в комплексной терапии фебрильной нейтропении позволило справиться с инфекционными осложнениями у всех пациентов, включенных в исследование. При контрольном исследовании у всех детей купированы рентгенологические признаки пневмонии, нормализовался уровень прокальцитонина в сыворотке крови, исчезли проявления кишечной и кожной инфекции. Таким образом, высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность отечественного рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора позволяют рекомендовать препарат к применению при фебрильной нейтропении у детей с ЮРА на фоне лечения ритуксимабом в сочетании с иммунодепрессантами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R. eds. *Textbook of paediatric rheumatology*, 5th Ed. — Elsevier Saunders, 2005.
2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под ред. Баранова А.А. — М., 2007; 325–339.
3. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2000; 43 (8): 1849–1857.
4. Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении ревматических болезней // *Научно-практическая ревматология.* — 2008; 1 (Приложение): 3–10.
5. 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.
6. 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.
7. 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.* — 2010; 9 (5): 14–45.
8. Иванова Л.Ф., Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Профилактика и лечение фебрильных нейтропений у детей с острыми лейкозами. Методические рекомендации. — М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002.
9. American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines // *J. Clin. Oncol.* — 1994; 12: 2471–2508.
10. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S., Freireich E.J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia // *Ann. Intern. Med.* — 1966; 64 (2): 328–340.
11. Glauser M.P., Pizzo P.A. Management of infections in immunocompromised patients. — W.B. Saunders Comp Ltd, 2000; 473.
12. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer // *Clin. Infect. Dis.* — 2002; 34 (6): 730–751.
13. Finberg R.W., Talcott J.A. Fever and neutropenia. How to use a new treatment strategy // *N. Eng. J. Med.* — 1999; 341: 362–363.
14. Pizzo P.A. Fever in immunosuppressed patients // *N. Eng. J. Med.* — 1999; 341: 893–900.
15. Scevola D. La profilassi antibiotica nella pratica chirurgica e medica. — Micom, 1998; 128.
16. Rolston K.V.I., Rubinstein E.B. The textbook of febrile neutropenia. — Martin Dunitz, 2001; 341.
17. Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1998; 41 (Suppl. D): 65–80.
18. Wood M.J. Viral infections in neutropenia-current problems and chemotherapeutic control // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1998; 41 (Suppl. D): 81–93.
19. Масчан А.А., Фечина Л.Г., Хлебникова О.П. и др. Эффективность и безопасность применения отечественного биоаналога филграстима для лечения и профилактики нейтропений у детей // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010; 9 (1): 18–26.