На правах рукописи

КРЕХОВА ЕЛИЗАВЕТА АНТОНОВНА

ПРЕДИКТОРЫ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ (ТОЦИЛИЗУМАБОМ И КАНАКИНУМАБОМ) У ДЕТЕЙ С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

14.01.08 — Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН **Алексеева Екатерина Иосифовна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Малиевский Виктор Артурович

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» **Салугина Светлана Олеговна**

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » 2022 года в « » часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д.2, стр. 1 и на сайте http://www.nczd.ru.

Автореферат разослан « » 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Системный ювенильный идиопатический артрит (син.: юношеский артрит с системным началом, системный ЮИА, далее, сЮИА) – орфанное заболевание, наиболее тяжелая форма ЮИА, характеризующаяся жизнеугрожающими внесуставными проявлениями и генерализованным суставным синдромом. В основе развития сЮИА лежит активация врожденного и приобретенного звена иммунной системы с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов: интерлейкина (далее, ИЛ)-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (далее, ФНО-α) и др. (N. Bruck и соавт., 2015; А.А. Баранов и соавт., 2015; Е.И. Алексеева и соавт., 2015; A. Grom и соавт., 2016; H. Kudela и соавт., 2019; J. Vandenhaute и соавт., 2019).

При естественном течении более чем у 50% пациентов сЮИА персистирует в постоянно активной фазе, у 75% прогрессирует поражение суставов, отставание в росте, в исходе развивается вторичный амилоидоз. Традиционные (небиологические) противоревматические препараты неэффективны у пациентов с сЮИА. Поэтому раньше они были вынуждены постоянно получать системные глюкокортикостероиды (далее, ГКС), что вело к аккумуляции широкого спектра их побочных эффектов (M. Speckmaier и соавт., 1989; P. Woo S. и соавт., 2000; Ringold и соавт., 2013).

Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (далее, ГИБП) – моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаба) и к ИЛ-1β (канакинумаба) позволило кардинальным образом изменить естественное течение сЮИА, добиться развития ремиссии более чем у 50% пациентов, уменьшить потребность в системных ГКС, снизить уровень инвалидизации пациентов и риск развития гемофагоцитарного синдрома (S. Ringold и соавт., 2013; S. Grevich и соавт., 2017).

Результаты ряда исследований показали, что назначение ГИБП в первые месяцы заболевания (в периоде «окна возможностей») позволяет в более короткие сроки и у большего числа пациентов достичь стадии неактивной болезни/ремиссии (N. Bruck и соавт., 2015; M. Pardeo и соавт., 2017). В связи с этим, в настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности раннего назначения тоцилизумаба и канакинумаба; изучается влияние демографических, клинических, лабораторных и генетических факторов (предикторов) на исход терапии ГИБП. Эти исследования немногочисленны, их результаты разные в связи с гетерогенностью изучаемых популяций, различными режимами сопутствующей противоревматической терапии (G. Horneff и соавт., 2017; M. Kostik и соавт., 2018; J. Roszkiewicz и соавт., 2018; L. Kearsley-Fleet и соавт., 2019; B. Saccomanno и соавт., 2019).

В связи с вышеизложенным, актуально дальнейшее исследование эффективности назначения тоцилизумаба и канакинумаба на ранних стадиях болезни в условиях реальной

клинической практики для создания достоверной модели ответа на терапию ГИБП, а выявление предикторов ответа, в том числе «раннего» ответа, на лечение ГИБП позволит определить оптимальные условия для инициации терапии тем или иным препаратом у пациентов с сЮИА и повысить эффективность лечения.

Степень разработанности темы

В ходе ранее проведенных исследований были выявлены следующие наиболее вероятные факторы, ассоциированные с ответом на лечение тоцилизумабом: возраст пациентов на момент дебюта сЮИА (до 5 лет), длительность болезни до инициации терапии ГИБП (менее 3 лет), «биологический» анамнез пациента, «легкий» вариант течения сЮИА, степень активности заболевания по индексу JADAS10 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, менее 10 баллов), наличие системных проявлений сЮИА, концентрация гемоглобина, число лейкоцитов и гранулоцитов, показатель СОЭ, сывороточные концентрации С-реактивного белка (далее, СРБ) и ферритина, активность лактатдегидрогеназы в сыворотке крови до инициации терапии ГИБП (M. Kostik и соавт., 2018; D. W. Nada и соавт., 2021).

Предикторы ответа на терапию канакинумабом включали: «биологический» анамнез пациента, меньшее число суставов с активным артритом и более высокое абсолютное число лейкоцитов до инициации терапии, большее снижение значения индекса JADAS71 в течение первых 6 месяцев терапии, достижение 50% улучшения по педиатрическим критериям АКР и прекращение приема ГКС к 15 суткам терапии (N. Ruperto и соавт., 2012; H. Brunner и соавт., 2020).

Исследования по оценке долгосрочной эффективности моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 и ИЛ-1β, выявление предикторов достижения стадии неактивной болезни/ремиссии, в том числе безлекарственной, на примере большой когорты пациентов с сЮИА на основании данных, полученных в реальной клинической практике, ранее не проводились.

Цель исследования: разработать алгоритм персонализированной терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом с учетом предикторов ответа на биологическую терапию.

Задачи исследования

1. Провести комплексную оценку эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – рекомбинантными гуманизированными моноклональными антителами к человеческому рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) и человеческими моноклональными антителами к ИЛ-1β (канакинумабом) в соответствии с педиатрическими критериями Американского колледжа ревматологии,

критериями C.Wallace и индексом JADAS71 в течение 12 месяцев терапии у пациентов с системным ЮИА.

2. Выявить демографические, клинические и лабораторные предикторы ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия у пациентов с системным ЮИА.

3. Определить «ранние» предикторы развития стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с системным ЮИА в условиях терапии тоцилизумабом/канакинумабом.

4. Установить предикторы достижения безлекарственной ремиссии у пациентов с системным ЮИА, ранее получавших тоцилизумаб/канакинумаб.

5. Оценить безопасность терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия у пациентов с системным ЮИА.

Научная новизна

Впервые:

- разработан и внедрен алгоритм персонализированного лечения генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) и к ИЛ-1β (канакинумабом) у пациентов с сЮИА с учетом демографических, клинических, лабораторных и «ранних» предикторов ответа. Персонализированная терапия генно-инженерными биологическими препаратами в соответствии с разработанным алгоритмом достоверно повышает вероятность достижения стадии неактивного заболевания/ремиссии как целевого показателя терапии в течение 12 месяцев;

- проведена комплексная оценка эффективности терапии ГИБП с разным механизмом действия (тоцилизумабом/канакинумабом) через 12 месяцев в соответствии с педиатрическими критериями АКР, критериями C.Wallace и индексом JADAS71 у пациентов с сЮИА. Установлено, что терапия тоцилизумабом/канакинумабом высоко эффективна у пациентов с сЮИА, о чем свидетельствует достижение 90% улучшения по педиатрическим критериям АКР у 76,8% и 83,6% пациентов; стадии неактивного заболевания/ремиссии по критериям C.Wallace – у 75,8% и 79,45%, по индексу JADAS71 – у 71,7% и 79,45% больных, через 12 месяцев терапии ингибитором рецептора ИЛ-6 и ИЛ-1β, соответственно;

- выявлены методом многофакторного и однофакторного регрессионного анализа и построением частных и обобщенных Моделей ответа предикторы развития стадии неактивной болезни/ремиссии сЮИА через 12 месяцев лечения, которые включают данные лекарственного анамнеза пациента, характеристики суставного синдрома до и через 1-3 месяца после начала терапии, динамику лабораторных и оценочных показателей активности болезни (ВАШ врача и пациента/родителя) через 1-3 месяца лечения.

Установлены предикторы:

- развития ремиссии сЮИА через 12 месяцев терапии тоцилизумабом по критериям C. Wallace, включающие длительность утренней скованности менее 60 минут в дебюте заболевания, её уменьшение через 1 месяц терапии и по крайней мере на 60 минут через 3 месяца, показатель активности болезни по мнению врача (по ВАШ) менее 10 мм через 1 месяц, показатель состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ) через 3 месяца; по индексу JADAS71 - длительность утренней скованности менее 60 минут в дебюте сЮИА и на момент инициации терапии тоцилизумабом, показатель активности болезни по оценке врача (по ВАШ) через 1 месяц, число болезненных суставов менее 2 и показатель состояния здоровья по оценке пациентом/родителем (по ВАШ) через 3 месяца терапии;

- достижения стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям C. Wallace и индексу JADAS71 через 12 месяцев лечения канакинумабом, которыми являются длительность утренней скованности на момент начала терапии, число ГИБП, использованных пациентами ранее для лечения сЮИА, достижение 30% улучшения по педиатрическим критериям АКР через 1 месяц и число суставов с ограничением функции через 3 месяца наблюдения;

- «ранние» предикторы достижения стадии неактивной болезни/ремиссии сЮИА через 12 месяцев терапии тоцилизумабом/канакинумабом, которые включают: улучшение по педиатрическим критериям АКР через 1 месяц лечения, уменьшение длительности утренней скованности и числа суставов с болью и ограничением функции через 3 месяца, показатели активности болезни по мнению врача и состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ) через 1 и 3 месяца;

- предикторы достижения безлекарственной ремиссии у пациентов с сЮИА, ранее лечившихся тоцилизумабом, к которым относятся абсолютное число лимфоцитов крови в дебюте заболевания, длительность приема системных ГКС до, отсутствие их применения на момент и после начала лечения ГИБП, исходное значение показателя СОЭ более 33 мм/час и его снижение более чем на 40 мм/час к 3 месяцу терапии, достижение 50% улучшения по педиатрическим критериям АКР через 1 месяц, число суставов с ограничением функции менее 2 через 3 месяца; у пациентов, ранее лечившихся канакинумабом – применение ингибитора ИЛ-1β как ГИБП первого выбора для лечения сЮИА, число суставов с активным артритом и показатель состояния здоровья по оценке пациента/родителя (по ВАШ) на момент начала терапии, отсутствие лимфаденопатии и уменьшение индекса JADAS71 через 1 месяц, числа суставов с активным артритом через 1 и 3 месяца, значения показателя состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ) через 3 месяца лечения.

Доказано, что терапия моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 –тоцилизумабом и ИЛ-1β – канакинумабом обладает высоким профилем безопасности у детей с сЮИА, о чем

свидетельствует частота развития серьезных нежелательных явлений 11 и 28,2 на 100 пациенто-лет, ставших причиной прекращения терапии лишь у 9,7% и 9,6% пациентов, получавших тоцилизумаб/канакинумаб, соответственно.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные факты и сделанные на их основе теоретические выводы расширяют и дополняют представление о прогностических факторах, влияющих на эффективность терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – рекомбинантными гуманизированными моноклональными антителами к человеческому рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) и моноклональными антителами к ИЛ-1β (канакинумабом) у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.

Методом многофакторного регрессионного анализа и построением моделей ответа выявлены предикторы развития стадии неактивной болезни/ремиссии сЮИА через 12 месяцев терапии ГИБП с разным механизмом действия: тоцилизумабом/канакинумабом. Они включают данные лекарственного анамнеза пациента, характеристики суставного синдрома до и через 1-3 месяца после начала терапии, динамику лабораторных и оценочных показателей активности болезни и состояния здоровья пациента (ВАШ врача и пациента/родителя). Установлены «ранние» предикторы развития стадии неактивной болезни, которые включают динамику характеристик суставного синдрома, оценочных показателей активности болезни и состояния здоровья пациента (ВАШ врача и пациента/родителя) через 1-3 месяца и улучшение по педиатрическим критериям АКР через 1 месяц терапии.

Выявлены предикторы достижения безлекарственной ремиссии у пациентов с сЮИА, ранее получавших тоцилизумаб/канакинумаб, к ним относятся данные лекарственного анамнеза пациента, характеристики суставного синдрома, лабораторные и оценочные показатели активности болезни и состояния здоровья пациента (ВАШ врача и пациента/родителя) до и через 1-3 месяца после начала терапии, улучшение по педиатрическим критериям АКР и индексу JADAS71 через 1 месяц наблюдения.

Разработан алгоритм персонализированного лечения пациентов с сЮИА с учетом предикторов ответа на терапию ГИБП. Полученные результаты важны для клинической практики, так как их использование обеспечивает достижение наилучшего исхода заболевания у пациентов с сЮИА в условиях лечения ГИБП с разным механизмом действия.

Методология и методы исследования

При выполнении настоящей работы проведено длительное ретроспективное когортное исследование групп пациентов с сЮИА, которым была назначена терапия тоцилизумабом/канакинумабом. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 процентили). Для определения значимости различий между переменными был

использован непараметрический критерий знаков. Приверженность лечению была проанализирована с использованием графиков Каплана–Мейера. Оценка длительности экспозиции ГИБП проведена с определением показателя пациенто-лет. Методология работы включала оценку взаимосвязи между вероятными предикторами ответа и эффективностью ГИБП. Выбор вероятных прогностических факторов основывался на анализе отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению предикторов ответа на терапию ГИБП препаратами у пациентов с сЮИА. Эффективность терапии оценивалась в соответствии с международными критериями оценки активности заболевания (педиатрические критерии АКР, критерии C. Wallace, индекс JADAS71). Для прогнозирования развития исходов терапии ГИБП (достижение стадии неактивной болезни к году терапии по критериям C. Wallace и индексу JADAS71; достижение безлекарственной ремиссии длительностью более 6 месяцев) у пациентов с сЮИА был использован метод многофакторного логистического регрессионного анализа. Многофакторные модели разрабатывали в два этапа отдельно для групп пациентов, получавших тоцилизумаб и канакинумаб. На первом этапе разрабатывали частные регрессионные модели, учитывавшие переменные, зарегистрированные в различные временные точки периода исследования (исходно до инициации терапии ГИБП, через 1 и 3 месяца терапии). На втором этапе осуществляли построение обобщенной регрессионной модели для каждого исхода, в которую включали все переменные, зарегистрированные в исследовании. Проверку статистической значимости обобщенных регрессионных моделей осуществляли при помощи критерия $\chi 2$ Вальда. Согласованность модели описывали с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешова. Интерпретацию связи потенциальных предикторов с исходами терапии ГИБП производили на основе величины отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95% доверительного интервала (ДИ). Чувствительность и специфичность моделей оценивали при помощи ROC-анализа. Различие AUC частных регрессионных моделей, прогнозирующих одно и то же событие, оценивали при помощи критерия Бленда-Альтмана.

Отдельно методом однофакторного логистического регрессионного анализа с использованием метода оптимальной категоризации на основании процентильных характеристик переменных были определены пороговые значения количественных предикторов для трех исходов в группе пациентов, получавших тоцилизумаб. Группа пациентов, лечившихся канакинумабом, была мала для проведения данного анализа.

Оценка безопасности терапии ГИБП проведена путем определения частоты развития нежелательных явлений, которая выражена абсолютных, относительных значениях и в перерасчете на суммарный срок наблюдения

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Разработан и внедрен алгоритм персонализированного лечения генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – гуманизированными моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) и человеческими моноклональными антителами к ИЛ-1β (канакинумабом) у пациентов с сЮИА с учетом демографических, клинических, лабораторных и «ранних» предикторов ответа. Персонализированная терапия генно-инженерными биологическими препаратами в соответствии с разработанным алгоритмом достоверно повышает вероятность достижения стадии неактивной болезни/ремиссии как целевого показателя терапии в течение 12 месяцев.

2. Предикторы развития стадии неактивной болезни/ремиссии сЮИА через 12 месяцев терапии тоцилизумабом/канакинумабом, выявленные методом многофакторного регрессионного анализа и построением частных и итоговых моделей ответа на лечение генно-инженерными биологическими препаратами, включают данные лекарственного анамнеза пациента, характеристики суставного синдрома до и через 1-3 месяца терапии, динамику лабораторных и оценочных показателей активности болезни и состояния здоровья пациента (ВАШ врача и пациента/родителя); предикторы достижения безлекарственной ремиссии – данные лекарственного анамнеза, характеристики суставного синдрома до и через 1-3 месяца лечения, улучшение по педиатрическим критериям АКР, динамику показателя индекса JADAS71 через 1 месяц, лабораторных и оценочных показателей активности болезни и состояния здоровья пациента (ВАШ врачи и пациента/родителя) через 1-3 месяца.

3. «Ранние» предикторы развития стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с сЮИА, получающих генно-инженерные биологические препараты с разным механизмом действия, включающие улучшение по педиатрическим критериям АКР через 1 месяц терапии, положительную динамику длительности утренней скованности и числа суставов с болью и ограничением функции через 3 месяца, показатели активности болезни по мнению врача и состояния здоровья по оценке пациента/родителя (по ВАШ) через 1 и 3 месяца, позволяют с высокой степенью достоверности прогнозировать достижение стадии неактивной болезни/ремиссии через 12 месяцев терапии, а их отсутствие – является основанием для раннего «переключения» на другой генно-инженерный биологический препарат.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения исследования внедрены в научную и клиническую работу ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования внедрены в лекционный курс программ высшего образования (специалитета, ординатуры), программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки («Педиатрия», «Избранные вопросы детской

ревматологии») на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Степень достоверности результатов исследования

Лечение ЮИА, в том числе системного варианта, в современной ревматологической практике основывается на персонифицированном подходе к назначению препаратов, так как он позволяет достичь наилучшего исхода проводимой противоревматической терапии. Результаты данной работы соотносятся с её целью и задачами, подтверждаются достаточным числом пациентов в группах. В исследовании используются материалы и методы, которые признаны международным ревматологическим сообществом, поэтому возможна сопоставимость полученных результатов с данными, представленными в других исследованиях, посвященных ЮИА.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены: на II, III и IV Всероссийских Конгрессах детских ревматологов с международным участием в 2020-2022 гг., на II Всероссийской мультимедийной конференции, посвященной диагностике и лечению орфанных заболеваний в 2020г., на постерных сессиях 26th, 27th European Paediatric Rheumatology Congress, 2020-2021 гг., The European Alliance of Associations for Rheumatology 2020г.

Публикации по теме работы

По теме исследования опубликовано 10 печатных работ, из которых 4 статьи – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук; 6 тезисов – в материалах зарубежных конгрессов (PReS, EULAR).

Личный вклад автора

Личное участие автора основано на изучении мировой и отечественной литературы, посвященной состоянию исследуемого вопроса, разработке плана и дизайна исследования, изучении историй болезни пациентов, включенных в исследование, интерпретации полученных статистических данных, оформлении научных статей, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и списка сокращений. Текст изложен на 183 страницах машинописного текста, иллюстрирован 17 таблицами, 42 рисунками. Список литературы включает 148 источников, из которых 139 в зарубежных изданиях.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Условия проведения

В ретроспективное исследование включены данные 323 историй болезни пациентов в возрасте от 10 месяцев до 18 лет с сЮИА, которым ранее была инициирована терапия ГИБП: тоцилизумабом – 250 историй болезни пациентов (инициация терапии в период с июля 2009 года по февраль 2021 года), канакинумабом – 73 истории болезни пациентов (инициация терапии в период с октября 2012 г. по январь 2020 г.), наблюдавшихся в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва).

Этическая экспертиза

Проведение исследования с этическим комитетом не согласовывали. Основание – использование данных медицинской документации, регистрируемых в рутинной клинической практике. Вместе с тем результаты исследования были рассмотрены на заседании Локального этического комитета Сеченовского Университета (протокол № 12-22 от 02.06.2022 г.).

Критерии включения в исследование

В исследование включали пациентов в возрасте до 18 лет с сЮИА, которым была инициирована терапия ГИБП (тоцилизумабом/канакинумабом).

Критерии невключения в исследование

1. Наличие подтвержденного по данным генетического обследования аутовоспалительного синдрома
2. Наличие клинических и лабораторных признаков других вариантов течения ЮИА

Критерии исключения из исследования

1. Прекращение отслеживания исходов ранее запланированных сроков
2. Прекращение терапии тоцилизумабом/канакинумабом после выписки из стационара

Критерии завершения отслеживания исходов терапии

1. Достижение пациентом возраста 18 лет
2. Регистрация любого из критериев невключения после начала терапии тоцилизумабом/канакинумабом
3. Развитие серьезного нежелательного явления
4. Установление первичной неэффективности ГИБП
5. Развитие вторичной неэффективности препарата

Схемы применения исследуемых ГИБП

Тоцилизумаб вводили внутривенно капельно, пациентам с массой тела <30 кг в дозе 12 мг/кг/введение, ≥30 кг – 8 мг/кг/введение 1 раз в 2 недели; максимальная разовая доза – не

более 800 мг. Канакинумаб вводили подкожно в дозе 4 мг/кг 1 раз в 4 недели; максимальная разовая доза – 300 мг.

Исходы терапии ГИБП, для которых определены предикторы ответа:

1. Достижение стадии неактивной болезни согласно критериям C.Wallace к 12 месяцу непрерывной терапии ГИБП (отсутствие у пациента суставов с активным артритом, лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии, лимфаденопатии, активности болезни по общей оценке врача с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), при длительности утренней скованности ≤ 15 мин и нормальных значениях скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ)).

2. Достижение стадии неактивной болезни по индексу JADAS71 к 12 месяцу непрерывной терапии ГИБП. Значение индекса JADAS71 определяется как сумма числа суставов с активным артритом, оценки активности болезни по общей оценке врача (по 100-мм ВАШ), оценки состояния здоровья пациентом/родителем (по 100-мм ВАШ), нормализованного показателя СОЭ по шкале от 0 до 10 (значение менее 20 мм/ч приравнивается 0, а более 120 мм/ч – 10). Стадии неактивной болезни соответствовал индекс JADAS71 0 балла, максимальное значение индекс JADAS71 – 101 балл).

3. Достижение безлекарственной ремиссии (длительность стадии неактивной болезни более 6 месяцев после отмены исследуемого ГИБП; при частичной безлекарственной ремиссии пациенты, не получали ГИБП, но продолжали получать болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (далее, БМАП), при полной безлекарственной ремиссии пациентам были отмены все противоревматические препараты, в т.ч. системные ГКС и БМАП).

На основании анализа данных мировой литературы были выбраны вероятные предикторы ответа на терапию ГИБП при сЮИА, всего 115 показателей. В числе переменных, предположительно ассоциированных с ответом на терапию ГИБП, изучали демографические характеристики пациентов, данные лекарственного анамнеза, клинико-лабораторные показатели активности сЮИА, индекс активности болезни, данные анализа общепринятых в детской ревматологии вопросников врача, пациента/родителя, функциональной активности в дебюте заболевания и на момент инициации терапии ГИБП, через 1 и 3 месяца применения ГИБП, а также изменение этих показателей по сравнению с исходными.

Статистическая обработка результатов

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 процентили). Для определения значимости различий между переменными был использован непараметрический критерий знаков. Приверженность лечению тоцилизумабом и канакинумабом у пациентов с сЮИА была проанализирована с использованием графиков Каплана–Мейера. Обработку данных для

описательной статистики производили с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., программное обеспечение, Tulsa, Оклахома, США). Оценка длительности экспозиции ГИБП в когорте проведена с определением показателя пациенто-лет.

Проведена оценка взаимосвязи между вероятными предикторами ответа и эффективностью ГИБП. Для прогнозирования развития исходов терапии ГИБП использован метод многофакторного логистического регрессионного анализа. Построение логистических регрессионных моделей, анализ ROC-кривых выполнены при помощи пакета статистических программ IBM SPSS, версия 26.0 (IBM, США). Многофакторные модели разрабатывали в два этапа отдельно для групп пациентов, получавших тоцилизумаб и канакинумаб. На первом этапе разрабатывали частные регрессионные модели, учитывавшие переменные, зарегистрированные исходно, через 1 и 3 месяц терапии. На втором этапе осуществляли построение обобщенной регрессионной модели для каждого исхода, в которую включали все переменные. Проверку статистической значимости обобщенных регрессионных моделей осуществляли при помощи критерия χ^2 Вальда. Согласованность модели описывали с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешова. Интерпретацию связи потенциальных предикторов с исходами терапии ГИБП производили на основе величины отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95% доверительного интервала (ДИ). Чувствительность и специфичность моделей оценивали при помощи ROC-анализа. Дополнительно рассчитывали общую точность прогнозирования. Количественную интерпретацию прогностической точности регрессионных моделей проводили с помощью ROC-кривых с определением AUC (Area Under Curve, площадь под (ROC)-кривой). Различие AUC частных регрессионных моделей, прогнозирующих одно и то же событие, оценивали при помощи критерия Бленда-Альтмана.

Отдельно методом однофакторного логистического регрессионного анализа с использованием метода оптимальной категоризации на основании процентильных характеристик переменных были определены пороговые значения количественных предикторов для трех исходов в группе пациентов, получавших тоцилизумаб. Группа пациентов, лечившихся канакинумабом, была мала для проведения данного анализа.

Оценка безопасности терапии ГИБП проведена путем определения частоты развития нежелательных явлений, которая выражена абсолютных, относительных значениях и в перерасчете на суммарный срок наблюдения. В последнем случае частота выражена в количестве событий на 100 пациенто-лет наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика пациентов с сЮИА, получавших тоцилизумаб

Было проведено 258 назначений тоцилизумаба (139 (55,6%) мальчиков и 111 (44,4%) девочек). Медиана возраста на момент включения в исследование составила 7,75 лет,

длительности заболевания – 1,8 года (табл.1). Всем пациентам до назначения тоцилизумаба проводились различные схемы противоревматической терапии, включавшие БМАП, НПВП, ГКС. На момент включения в исследование у всех больных отмечались активные системные проявления, суставной синдром и высокие лабораторные показатели активности (табл.1).

Таблица 1. Исходные и итоговые характеристики пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА) через 1 год терапии тоцилизумабом

Характеристики	**Исходные (n=258)**	**Через 1 год (n=207)**
Возраст при дебюте сЮИА, медиана [IQR], min/max, лет	3,48 [1,88-6,16] 0,18/17,82	-
Возраст в начале лечения тоцилизумабом, медиана [IQR], min/max, лет	7,75 [4,03-11,39] 0,88/17,96	
Продолжительность болезни до начала лечения ГИБП, медиана [IQR], min/max, лет	1,8 [0,38-5,9] 0/14,84	-
1 БМАП в анамнезе, n (%)	148 (57 %)	-
≥2 БМАП в анамнезе, n (%)	104 (40,3%)	-
Метотрексат в анамнезе, n (далее МТХ, %)	158 (61,2%)	-
Циклоспорин в анамнезе, n (далее ЦиА,%)	111 (43%)	-
Применение ГКС в анамнезе, n (%)	212 (82,2%)	-
1 ГИБП в анамнезе, n (%)	32 (12,4%)	-
2 ГИБП в анамнезе, n (%)	9 (3,5%)	-
Более 2 ГИБП в анамнезе, n (%)	19 (7,4%)	-
Сопутствующее применение МТХ, n (%)	170 (66%)	118 (57%)*
Сопутствующее применение ЦиА, n (%)	99 (38%)	56 (27%)*
Сопутствующее применение ГКС, n (%)	178 (69%)	66 (32%)*
Активность проявлений болезни, среднее (IQR)		
Наличие системных проявлений сЮИА	254 (98%)	23 (11%)*
Наличие лихорадки	228 (88%)	8 (4%)*
Наличие сыпи	164 (64%)	12 (6%)*
Наличие суставного синдрома	242 (94%)	20 (10%)*
Число суставов с активным артритом	6 [3-9], min 0; max 22	0 [0-0]*, min 0; max 13
Число суставов с ограничением подвижности	5 [2-9], min 0; max 22	0 [0-0]*, min 0; max 16
Продолжительность утренней скованности, мин	0 [0-60], min 0; max 360	0 [0-0]*, min 0; max 180
Общая оценка болезни врачом (ВАШ, визуально-аналоговая шкала, 0–100 мм)	40 [31-53], min 10; max 89	0 [0-0]*, min 0; max 45
Общая оценка состояния здоровья пациентом/родителем (ВАШ, 0–100 мм)	48 [36-60], min 20; max 95	0 [0-0]*, min 0; max 58
Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ, индекс функциональной способности 0–3 балла)	0,5 [0,125-0,875], min 0; max 2	0 [0-0]*, min 0; max 1,125
JADAS71 (индекс активности болезни)	17,55 [12,3-22,3], min 0; max 47	0 [0-0]*, min 0; max 20,5
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	49 [33-64] min 2; max 162	2 [2-2]* min 2; max 64
С-реактивный белок, мг/л	67,8 [25,6-130] min 1; max 369,8	1 [1-1]* min 1; max 124
Примечание. * — существенные различия в сравнении с исходным показателем ($p < 0,05$)		

Через 1 год от начала лечения улучшение по критериям АКРпеди30 было зарегистрировано в 200 (84,7%) случаях, АКРпеди50 – в 197 (83,5%), АКРпеди70 – в 192 (81,4%) АКРпеди90 — в 182 (77,1%) случаях. Стадия неактивной болезни по критериям C. Wallace – в 179 случаях (75,8%), по индексу JADAS71 – в 170 (72%) случаях.

Длительность экспозиции тоцилизумаба составила 762,5 пациенто-лет, общее время наблюдения за пациентами – 958,5 пациенто-лет. Суммарно стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям C.Wallace была достигнута в 219/236 (93%), обострение развилось в 74/219 (33,8%) случаях. По данным длительного наблюдения тоцилизумаб был отменен в 129 (50%) случаях. Причины отмены: первичная неэффективность – в 10/258 (3,9%), вторичная неэффективность – в 48/258 (18,6%), ремиссия – в 51/258 (19,8%, частичная – в 19 (7,4%), полная безлекарственная ремиссия – в 32 (12,4%) случаях), нежелательные явления – в 17 (6,6%), необеспеченность препаратом по месту жительства в 3-х (1,1%) случаях.

В 84/258 случаях (32,6%; частота 11 на 100 пациенто-лет) зарегистрированы нежелательные явления (НЯ), которые при применении тоцилизумаба являлись причиной госпитализации. НЯ включали: нейтропению – в 48 (18,6%) от общего числа НЯ (62% от всех случаев НЯ), аллергические реакции - в 11 (4,3%), вираж туберкулиновых проб – в 16 (6,2%), активацию туберкулезной инфекции – в 5 (1,9%), инфекционные НЯ - в 15 (5,8%) случаях.

Характеристика пациентов с сЮИА, получавших канакинумаб

Канакинумаб был назначен 73 пациентам: 33 (45%) мальчика и 40 (55%) девочек. Медиана возраста на момент включения в исследование составила 7,63 лет, длительности заболевания – 1,78 года (табл.2). Всем пациентам до назначения канакинумаба проводили различные схемы противоревматической терапии, включавшие БМАП, НПВП, ГКС. На момент включения в исследование у большинства больных отмечались активные системные проявления, суставной синдром и высокие лабораторные показатели активности (табл.2).

Через 1 год от начала лечения улучшение по критериям АКРпеди30 было зарегистрировано у 65 (89%) пациентов, АКРпеди50 — у 65 (89%), АКРпеди70 — у 62 (84,9%), АКРпеди90 — у 61 (83,6%) больных. Стадия неактивной болезни по индексу JADAS71 и согласно критериям C. Wallace — у 58 (79,45%) пациентов, соответственно. Длительность экспозиции канакинумаба составила 195,2 пациенто-лет, общее время наблюдения за пациентами – 219,5 пациенто-лет. Суммарно стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям C.Wallace была достигнута у 69/73 (94,5%), обострение развилось у 24/73 (34,8%) пациентов. Канакинумаб был отменен у 21/73 (28,8%) больных. Причины отмены: первичная неэффективность – у 3 (4%), вторичная – у 8 (11%), ремиссия – у 4 (5,5%), НЯ – у 6 (8%) пациентов. У детей, у которых канакинумаб был отменен по причине НЯ, сохранялась

ремиссия. Таким образом, безлекарственная ремиссия достигнута у 10 (13,7%) пациентов, ранее получавших канакинумаб (у 6 (8,2%) – частичная, у 4 (5,5%) – полная).

Таблица 2. Исходные и итоговые характеристики пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА) через 1 год терапии канакинумабом

Характеристики	**Исходные (n=73)**	**Через 1 год (n=70)**
Возраст при дебюте сЮИА, медиана [IQR], min/max, лет	3,42 [2,13-5,75] 0,38/13,48	-
Возраст в начале лечения канакинумабом, медиана [IQR], min/max, лет	7,63 [3,73-11,75] 1,63/15,86	-
Продолжительность болезни до начала лечения канакинумабом, медиана [IQR], min/max, лет	1,78 [0,87-5,9] 0,11/13,6	-
1 БМАП в анамнезе, n (%)	46 (63 %)	-
≥2 БМАП в анамнезе, n (%)	18 (25%)	-
Метотрексат в анамнезе, n (%)	42 (58%)	-
Циклоспорин в анамнезе, n (%)	22 (30%)	-
Применение ГКС в анамнезе, n (%)	60 (82%)	-
«Биологически наивные» пациенты, n (%)	7 (9,6%)	
1 ГИБП в анамнезе, n (%)	54 (74%)	-
2 ГИБП в анамнезе, n (%)	7 (9,6%)	-
Более 2 ГИБП в анамнезе, n (%)	5 (6,85%)	-
Сопутствующее применение МТХ, n (%)	34 (47%)	26 (37%)
Сопутствующее применение ЦиА, n (%)	17 (23%)	18 (25,7%)
Сопутствующее применение ГКС, n (%)	38 (52%)	33 (47%)
Активность проявлений болезни, среднее (IQR)		
Наличие системных проявлений сЮИА	66 (90,4%)	6 (8,6%)*
Наличие лихорадки	55 (75,3%)	4 (5,7%)*
Наличие сыпи	50 (68,5%)	2 (2,86%)*
Наличие суставного синдрома	56 (77%)	6 (8,6%)*
Число суставов с активным артритом	4 [1-8], min 0; max 36	0 [0-0]*, min 0; max 4
Число суставов с ограничением подвижности	4 [0-8], min 0; max 20	0 [0-0]*, min 0; max 14
Продолжительность утренней скованности, мин	30 [0-60], min 0; max 360	0 [0-0]*, min 0; max 60
ВАШ врача (0–100 мм)	57 [38-75], min 0; max 89	0 [0-0]*, min 0; max 80
ВАШ пациента (0–100 мм)	67 [45-85], min 0; max 95	0 [0-0]*, min 0; max 88
CHAQ (0–3)	0,5 [0,125-1,0], min 0; max 2,5	0 [0-0]*, min 0; max 0,5
JADAS71	18 [12-25], min 0; max 41	0 [0-0]*, min 0; max 19
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	26 [5-54] min 2; max 107	4 [2-10]* min 2; max 95
С-реактивный белок, мг/л	24,7 [1-100] min 1; max 278	1 [1-2,7]* min 1; max 78
Примечание. * — существенные различия в сравнении с исходным показателем ($p < 0,05$)		

НЯ зарегистрированы у 35/73 пациентов (48%; частота 28,2 на 100 пациенто-лет). Они включали: инфекционные осложнения, суммарно 27 событий (13,8 на 100 пациенто-лет), вираж

туберкулиновых проб – у 6, активацию туберкулезной инфекции – у 2, цитотоксический эффект – у 7, аллергические реакции – у 3 пациентов.

Предикторы достижения исследуемых исходов терапии ГИБП

Методом многофакторного регрессионного анализа и построением моделей ответа на терапию ГИБП были установлены предикторы развития стадии неактивной болезни/ремиссии сЮИА через 12 месяцев терапии тоцилизумабом/канакинумабом, а также предикторы достижения безлекарственной ремиссии длительностью более 6 месяцев на любом этапе лечения.

Предикторы достижения стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace через 12 месяцев после инициации терапии тоцилизумабом по данным частных регрессионных Моделей включали длительность утренней скованности в дебюте сЮИА и ее изменение через 3 месяца терапии, а также показатель активности болезни по мнению врача (по 100 мм ВАШ) через 1 месяц и состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по 100 мм ВАШ) через 3 месяца терапии. По данным обобщенной регрессионной Модели: изменение длительности утренней скованности через 1 месяц и показатель состояния по мнению пациента/родителя (по 100 мм ВАШ) через 3 месяца лечения. Наивысшей точностью обладала обобщенная Модель – 82,6%. Максимальным показателем AUC характеризовалась Модель, построенная на третьем месяце терапии – 0,697 ±0,047 (ДИ95% [0,605-0,790], p<0,001).

Предикторы достижения стадии неактивной болезни по индексу JADAS71 через 12 месяцев терапии тоцилизумабом по данным частных регрессионных Моделей включали длительность утренней скованности в дебюте сЮИА и при инициации терапии тоцилизумабом, показатель активности болезни по оценке врача (по ВАШ) через 1 месяц терапии, а также число болезненных суставов и показатель состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ) через 3 месяца. По данным обобщенной регрессионной Модели – исходную длительность утренней скованности, число болезненных суставов и показатель состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ) через 3 месяца терапии тоцилизумабом. Наивысшей точностью обладала обобщенная Модель – 79,9%. Максимальным показателем AUC характеризовалась Модель, построенная на третьем месяце терапии – 0,695±0,046 (ДИ95% [0,604-0,785], p<0,001).

Предикторы достижения безлекарственной ремиссии у пациентов, получавших тоцилизумаб, по данным частных регрессионных Моделей включали длительность приема системных ГКС до, отсутствие их применения на момент и после инициации терапии тоцилизумабом, исходное значение СОЭ и изменение значений показателя к 3 месяцу терапии ГИБП. В обобщенную регрессионную модель были включены следующие показатели: абсолютное число лимфоцитов крови в дебюте заболевания, терапия системными ГКС на

момент назначения тоцилизумаба, достижение 50%-го улучшения по критериям АКРпеди через 1 месяц терапии, изменение значения СОЭ к 3 месяцу и число суставов с ограничением функции через 3 месяца применения ГИБП. Максимальная точность была отмечена для частной регрессионной Модели, построенной с учетом данных при инициации терапии тоцилизумабом (80,5%). Максимальный показатель AUC был получен для Модели, построенной на основании данных первого месяца лечения, 0,703±0,041 (ДИ95% [0,6423-0,782]).

Предикторы достижения стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace и индексу JADAS71 через 12 месяцев после инициации терапии канакинумабом определены для комбинированного исхода, это обусловлено тем, что оценки наступления обоих исходов полностью совпали между собой. С указанным исходом по данным частных регрессионных Моделей ассоциировали длительность утренней скованности при инициации терапии канакинумабом, число (разных) ГИБП, использованных пациентами ранее для терапии сЮИА, достижение 30%-го улучшения по критериям АКРпеди через 1 месяц и число суставов с ограничением функции через 3 месяца после начала лечения канакинумабом. Обобщенная регрессионная Модель идентична модели, построенной на основании данных 3-го месяца лечения, и включала в себя единственный предиктор: число суставов с ограничением функции через 3 месяца после инициации терапии канакинумабом. Одинаковой наибольшей точностью обладали Модель, построенная с учетом данных 3 месяца терапии, и обобщенная Модель – 84,5%. Максимальным показателем AUC характеризовалась Модель, построенная при инициации терапии – 0,647 ±0,080 (ДИ95% [0,490-0,804]).

С достижением безлекарственной ремиссии ассоциировали применение канакинумаба как ГИБП первого выбора, число суставов с активным артритом, показатель состояния здоровья по оценке пациента/родителя (по ВАШ) на момент назначения ингибитора ИЛ-1β, отсутствие лимфаденопатии, уменьшение индекса JADAS71 через 1 месяц лечения, числа суставов с активным артритом через 1 и 3 месяца, изменение показателя состояния здоровья по мнению пациента/родителя через 3 месяца терапии. В обобщенную регрессионную Модель были включены следующие показатели: применение тоцилизумаба в анамнезе, показатель состояния здоровья по оценке пациента/родителя (по ВАШ) до и изменение числа суставов с активным артритом через 1 месяц после инициации терапии канакинумабом. Общая точность прогнозирования была максимальной для Модели, построенной на основании данных при инициации терапии – 80,5%. Максимальным показатель AUC был получен для Модели, построенной на основании данных 1-го месяца от начала терапии – 0,868±0,054 (ДИ95% [0,796-1,000]).

Методом однофакторного регрессионного анализа установлены пороговые значения количественных предикторов достижения стадии неактивной болезни/ремиссии через 12

месяцев терапии и безлекарственной ремиссии у пациентов, получавших тоцилизумаб. Для ремиссии по критериям C.Wallace они включали длительность утренней скованности в дебюте сЮИА менее 60 минут, показатель активности болезни через 1 месяц лечения по оценке врача менее 10 баллов (по ВАШ), уменьшение длительности утренней скованности через 3 месяца по крайней мере на 60 минут; для ремиссии по индексу JADAS71 – длительность утренней скованности в дебюте сЮИА и на момент назначения тоцилизумаба менее 60 минут, число болезненных суставов через 3 месяца лечения менее 2; для безлекарственной ремиссии – значение показателя СОЭ при инициации терапии ГИБП более 33 мм/ч, его изменение более чем на 40 мм/ч и число суставов с ограничением функции менее 2 через 3 месяца наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Персонализированное лечение генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) и к ИЛ-1β (канакинумабом) пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом в соответствии с алгоритмом, разработанным с учетом демографических, клинических, лабораторных и «ранних» предикторов ответа, достоверно повышает вероятность достижения стадии неактивного заболевания/ремиссии как целевого показателя терапии в течение 12 месяцев.

2. Терапия тоцилизумабом/канакинумабом высоко эффективна у пациентов с сЮИА, о чем свидетельствует достижение 90% улучшения по педиатрическим критериям АКР у 76,8% и 83,6% пациентов; стадии неактивного заболевания/ремиссии по критериям C.Wallace - у 75,8% и 79,45%, по индексу JADAS71 – у 71,7% и 79,45% больных, через 12 месяцев, соответственно.

3. Предикторами развития стадии неактивной болезни/ремиссии сЮИА через 12 месяцев терапии тоцилизумабом/канакинумабом, выявленными методом многофакторного и однофакторного регрессионного анализа и построением частных и обобщенных Моделей ответа, являются данные лекарственного анамнеза пациента, характеристики суставного синдрома до и через 1-3 месяца терапии, динамика лабораторных и оценочных показателей активности болезни и состояния здоровья (ВАШ врача и пациента/родителя) через 1-3 месяца.

4. Длительность утренней скованности менее 60 минут в дебюте сЮИА, её уменьшение через 1 месяц терапии и по крайней мере на 60 минут через 3 месяца, показатели активности болезни по мнению врача (по ВАШ) менее 10 мм через 1 месяц, состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ) через 3 месяца позволяют с высокой степенью вероятности прогнозировать ремиссию болезни по критериям C.Wallace через 12 месяцев после назначения тоцилизумаба.

5. Длительность утренней скованности менее 60 минут в дебюте сЮИА и на момент инициации терапии тоцилизумабом в сочетании с показателем активности болезни по оценке врача (по ВАШ) через 1 месяц терапии, числом болезненных суставов менее 2 и показателем состояния здоровья по оценке пациентом/родителем (по ВАШ) через 3 месяца позволяют с высокой степенью вероятности прогнозировать ремиссию болезни по индексу JADAS71 через 12 месяцев терапии тоцилизумабом.

6. Предикторы достижения стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям C. Wallace и индексу JADAS71 через 12 месяцев в условиях лечения канакинумабом включают длительность утренней скованности на момент инициации терапии, число ГИБП, использованных пациентами ранее для лечения сЮИА, достижение 30%-го улучшения по педиатрическим критериям АКР через 1 месяц и число суставов с ограничением функции через 3 месяца наблюдения.

7. Улучшение по педиатрическим критериям АКР через 1 месяц лечения тоцилизумабом/канакинумабом, уменьшение длительности утренней скованности и числа суставов с болью и ограничением функции через 3 месяца, показатели активности болезни по мнению врача (по ВАШ) и состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ) через 1 и 3 месяца являются «ранними» предикторами достижения стадии неактивной болезни через 12 месяцев терапии у пациентов с сЮИА.

8. Абсолютное число лимфоцитов крови в дебюте сЮИА, длительность приема системных ГКС до, отсутствие их применения на момент и после назначения ГИБП, исходное значение показателя СОЭ более 33 мм/час и его снижение более чем на 40 мм/час через 3 месяца терапии, достижение 50%-го улучшения по педиатрическим критериям АКР через 1 месяц, число суставов с ограничением функции менее 2 через 3 месяца являются предикторами достижения безлекарственной ремиссии у пациентов с сЮИА, ранее лечившихся тоцилизумабом.

9. Применение канакинумаба как ГИБП первого выбора для лечения сЮИА, число суставов с активным артритом и показатель состояния здоровья по оценке пациента/родителя (по ВАШ) на момент назначения ингибитора ИЛ-1β, отсутствие лимфаденопатии и уменьшение индекса JADAS71 через 1 месяц терапии, числа суставов с активным артритом через 1 и 3 месяца, показателя состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ) через 3 месяца позволяют прогнозировать достижение безлекарственной ремиссии у пациентов с сЮИА, ранее лечившихся канакинумабом.

10. Терапия моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 –тоцилизумабом и ИЛ-1β – канакинумабом обладает высоким профилем безопасности у детей с сЮИА, о чем свидетельствует частота развития серьезных нежелательных явлений 11 и 28,2 на 100

пациенто-лет, ставших причиной прекращения терапии лишь у 9,7% и 9,6% пациентов, получавших тоцилизумаб/канакинумаб, соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании настоящего исследования был разработан алгоритм терапии ГИБП (тоцилизумаб/канакинумаб) у пациентов с сЮИА с учетом предикторов ответа. У всех пациентов с сЮИА до назначения ГИБП (тоцилизумаб, канакинумаб) рекомендовано установить следующие данные:

1. Анамнестические: возраст дебюта заболевания, длительность болезни, применяемые ранее в терапии ГИБП, если применялись, то уточнить по какой причине была произведена отмена, необходимо оценить длительность терапии системными ГКС и БМАП до инициации терапии ГИБП.
2. Клинические: наличие или отсутствие системных проявлений сЮИА, число суставов с активным артритом, болезненных суставов, суставов с нарушением функции, длительность утренней скованности, оценить наличие признаков гемофагоцитарного синдрома.
3. Лабораторные: уровень гемоглобина крови, абсолютное число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лейкоцитов, показатель СОЭ, концентрации СРБ, ферритина, активность ЛДГ, АЛТ и АСТ в сыворотке крови.
4. Показатели активности болезни по индексу JADAS71, по мнению врача по ВАШ, состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ, а также функциональную недостаточность по вопроснику CHAQ.

После определения вышеописанных данных рекомендовано назначение ГИБП в соответствии с разработанным алгоритмом.

Выбор ГИБП у «биологически наивного» пациента не зависит от наличия или отсутствия суставного синдрома, возможно назначение ГИБП с различным механизмом действия. Пациентам с сЮИА после установления диагноза рекомендовано назначение тоцилизумаба или канакинумаба. Через 3 месяца необходимо провести оценку активности болезни и эффективности терапии. При купировании системных проявлений заболевания и суставного синдрома рекомендовано продолжить терапию выбранным ГИБП. При сохранении активности сЮИА необходимо оценить, что превалирует в клинической картине: суставной синдром или системные проявления. Если у пациента превалирует суставной синдром, то необходимо рекомендовать дополнительное назначение препаратов из группы БМАП с последующей оценкой эффективности через 3 месяца. Если у пациента активность заболевания обусловлена системными проявлениями заболевания и/или суставным синдромом без эффекта от сопутствующего назначения БМАП, то рекомендована смена ГИБП на препарат с другим

механизмом действия, при этом необходимо уточнить «биологический» анамнез пациента, другие случаи «переключения» ГИБП. Если в качестве первого ГИБП применялся тоцилизумаб, то рекомендовано «переключение» на канакинумаб. В случае назначения канакинумаба первым ГИБП рекомендована его смена на тоцилизумаб. Если пациенту ранее уже проводилось «переключение» ГИБП, то рекомендовано рассмотреть вопрос о назначении системных ГКС или других ГИБП с целью индукции ремиссии. После каждого случая коррекции терапии необходимо через 3 месяца оценивать эффективность терапии, при сохранении системных проявлений сЮИА и/или суставного синдрома рекомендовано корректировать терапию.

После выбора препарата необходима оценка активности заболевания по педиатрическим критериям АКР, определение показателей активности болезни по мнению врача (по ВАШ), состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ), числа суставов с болью и ограничением функции, длительности утренней скованности и подсчет разницы между полученными данными и исходными. Через 1 и 3 месяца лечения, в зависимости от полученных данных, в соответствии с алгоритмом рекомендовано определить дальнейшую тактику терапии: продолжение лечение назначенным ГИБП или решение вопроса о коррекции терапии («переключение» на другой ГИБП или назначение сопутствующей терапии).

Если пациенту был назначен тоцилизумаб, то через 1 месяц необходимо обратить внимание на показатель активности болезни по мнению врача (по ВАШ). Если его значение снизилось, то рекомендовано продолжить терапию тоцилизумабом. Если активность сЮИА по ВАШ врача не снизилась или наросла, то рекомендовано рассмотреть вопрос о «переключении» на другой ГИБП.

Если пациенту был назначен канакинумаб, то через 1 месяц необходимо определить процент улучшения по педиатрическим критериям АКР. Если достигнуто по крайней мере 30% улучшение, то рекомендовано продолжить терапию канакинумабом. Если нет, то целесообразно рассмотреть вопрос о «переключении» на другой ГИБП.

Через 3 месяца терапии тоцилизумабом или канакинумабом необходимо оценить характеристики суставного синдрома. При уменьшении длительности утренней скованности и числа суставов с нарушением функции, рекомендовано продолжить терапию выбранным ГИБП. Если у пациента не отмечено положительной динамики этих показателей в течение 3 месяцев, то рекомендовано рассмотреть вопрос о коррекции сопутствующей терапии или «переключении» на другой ГИБП.

После достижения пациентом стадии неактивной болезни сЮИА рекомендовано продолжать терапию ГИБП. Если пациенту назначались системные ГКС, то после достижения стадии неактивной болезни рекомендовано рассмотреть вопрос об отмене или снижении дозы ГКС. При необходимости принятия решения о возможности отмены ГИБП после развития

стадии неактивной болезни рекомендовано провести комплексную оценку клинико-анамнестических данных пациента и сведений о ранней эффективности применяемого ГИБП.

Если пациент получает тоцилизумаб, необходимо оценить степень стероидной зависимости (длительность приема системных ГКС до инициации терапии тоцилизумабом, факт терапии системными ГКС на момент его назначения, а также через 1 месяц наблюдения), скорость наступления эффекта от терапии ГИБП (достижение 50% улучшения по педиатрическим критериям АКР к 1 месяцу терапии тоцилизумабом, снижение исходно высокого показателя СОЭ и уменьшение числа суставов с нарушением функции к 3 месяцу наблюдения). При низкой степени стероидзависимости, быстром снижении активности сЮИА (по всем вышеперечисленным признакам) можно предположить, что у пациента при отмене тоцилизумаба будет длительно сохраняться ремиссии. При отсутствии подобного сочетания не рекомендовано отменять ГИБП, однако, возможен переход либо к постепенному увеличению интервалов между введениями, либо уменьшению дозы ГИБП при разовом введении.

Если пациент получает канакинумаб, необходимо оценить «биологический анамнез пациента», активность суставного синдрома при инициации терапии и через 1 месяц, показатели индекса JADAS71 через 1 месяц и состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ) через 3 месяца. Возможность отмены канакинумаба при длительном сохранении ремиссии рекомендовано рассмотреть у пациентов, которые ранее не получали тоцилизумаб, при инициации терапии канакинумабом у них была низкая активность суставного синдрома, через 1 месяц наблюдения отмечалась положительная динамика значения индекса JADAS71 и числа суставов с активным артритом, через 3 месяца не было высокого балла показателя состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ). В противном случае полная отмена канакинумаба не рекомендована.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Крехова Е.А., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М. Предикторы ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(1): 64–78. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-1-64-78

2. Крехова Е.А., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Чомахидзе А.М., Ломакина О.Л., Мамутова А.В., Фетисова А.Н., Готье М.С., Чибисова К.В., Ванькова Д.Д., Криулин И.А., Цулукия И.Т. Галкина О.П. Эффективность и безопасность лечения тоцилизумабом пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Результаты когортного ретроспективного исследования. Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(5): 31–43. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-5-31-43

3. Крехова Е.А., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Чомахидзе А.М., Ломакина О.Л., Мамутова А.В., Фетисова А.Н., Готье М.С., Чибисова К.В., Ванькова Д.Д., Криулин И.А., Цулукия И.Т. Эффективность и безопасность терапии канакинумабом пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Результаты когортного ретроспективного исследования. Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(6): 24–37. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-24-37

4. Крехова Е.А., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Чомахидзе А.М., Ломакина О.Л., Мамутова А.В., Фетисова А.Н., Готье М.С., Чибисова К.В., Криулин И.А., Цулукия И.Т. Предикторы достижения ремиссии при терапии генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом и канакинумабом) детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: когортное исследование. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(1): 95–112. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-7-95-112

5. Krekhova E, Alexeeva E, Dvoryakovskaya T, et al. SAT0492 Rapid improvement and achievement of inactive disease in children with systemic juvenile idiopathic arthritis under 4 years of age depending on disease duration on tocilizumab treatment. Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79:1202-1203

6. Alexeeva E, Krekhova E, Dvoryakovskaya T, et al. THU0506 Long-term effectiveness and safety of canakinumab as a second biologic after tocilizumab in children with early and late JIA with active systemic features. Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79:491-492

7. Alexeeva E, Krekhova E, Dvoryakovskaya T, et al. AB0971 Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a single-center study . Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79:1780-1781.

8. Krekhova E, Alexeeva E, Dvoryakovskaya T, et al. POS1312 Drug survival for il-6 inhibitor tocilizumab: data from a single-center observation. Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:938-939.

9. Krekhova E., Alexeeva E., Dvoryakovskaya T., et al. P223 Drug survival for IL-1 inhibitor canakinumab: data from a singlecenter observation. Proceedings of the 26th European Paediatric Rheumatology Congress: part 2. Pediatr Rheumatol 18, 82 (2020). https://doi.org/10.1186/s12969-020-00470-5

10. Krekhova E., Alexeeva E., Dvoryakovskaya T., et al. P58 Experience of tocilizumab use for systemic juvenile idiopathic arthritis in children under 2 years. Proceedings of the 27th European Paediatric Rheumatology Congress (PReS 2021). Pediatr Rheumatol 19, 155 (2021). https://doi.org/10.1186/s12969-021-00632-z